Ingrijpen in het DNA van de mens

Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie

COGEM / Gezondheidsraad
Maart 2017

Colofon:

Dit is een gezamenlijke publicatie van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) en de Gezondheidsraad.

Maart 2017

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht

Infographics: Joris Fiselier Infographics

Redactie: Saskia van As (Gezondheidsraad)

Druk: Damen Drukkers, Werkendam

© COGEM, Gezondheidsraad, 2017

Delen uit deze publicatie mogen voor niet-commerciële doeleinden worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding:

Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad, 2017. Ingrijpen in het DNA van de mens, Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie. COGEM; Bilthoven.

COMMISSIE COGEM GENETISCHE MODIFICATIE

Gezondheidsraad

Inhoud

Samenvatting **5**

1. Introductie **10**
1.1 Kiembaanmodificatie: veranderen van DNA met gevolgen voor nageslacht 10
1.2 Doorbraak in de toepassingstechniek: CRISPR-technologie 10
1.3 Commotie over eerste *in vitro*-experimenten 11
1.4 Wetenschappelijke, juridische en ethische vragen 12
1.5 Wet- en regelgeving internationaal onder druk 12
1.6 Centrale vragen in dit rapport 13
1.7 Werkwijze 14
1.8 Leeswijzer 14

2. Kiembaanmodificatie: toepassingen, beperkingen en vraagstukken **16**
2.1 Kiembaancellen en somatische cellen 16
2.2 Kiembaanmodificatie versus somatische celtherapie 18
2.3 Wijzigen van DNA in de kiembaan 19
2.4 Diagnostiek van erfelijke aandoeningen 23
2.5 Technische mogelijkheden en beperkingen van kiembaanmodificatie 24
2.5.1 Veranderen van (delen van) genen 24
2.5.2 Verwijderen van defecte (delen van) genen 26
2.5.3 Invoegen van (delen van) genen 27
2.5.4 Polygene aandoeningen en enhancement 28
2.6 Wetenschappelijke vraagstukken rond kiembaanmodificatie 29
2.6.1 Correcte werking en mate van veiligheid 29
2.6.2 Toereikendheid van onderzoek op proefdieren 31
2.6.3 Beperkingen bij onderzoek op menselijke embryo's 32
2.6.4 Meetbaarheid van langetermijneffecten bij klinische toepassing 32
2.7 Conclusies bij hoofdstuk 2 33

3. Juridische aspecten **35**
3.1 Mensenrechten 35
3.2 Verdragen en verklaringen op het terrein van kiembaanmodificatie 36
3.3 EU-Verordening: geen belemmering voor eventueel toestaan van onderzoek 37
3.4 Nederlandse wet- en regelgeving rond het embryo 38
3.4.1 Juridische status embryo: geen rechtspersoonlijkheid, wel beschermwaardig 38
3.4.2 Strenge voorwaarden voor wetenschappelijk onderzoek met embryo's 39
3.4.3 Wetenschappelijk onderzoek met gekweekte embryo's niet toegestaan 40
3.4.4 Geen ratificatie Biogeneeskundeverdrag, wel voorstel tot verruiming Embryowet 41
3.4.5 Beslisrecht bij degenen voor wie de embryo's tot stand zijn gebracht 42
3.4.6 Beperkt kiembaanverbod: celkerntransplantaties toegestaan 43

3.5 Conclusies bij hoofdstuk 3 43

4. Ethische discussie 45
4.1 Context 45
4.1.1 Diversiteit belanghebbenden 45
4.1.2 Diversiteit in (publieke) opinie 46
4.2 Onderzoek met menselijke embryo's 47
4.2.1 Morele status van het embryo 47
4.2.2 Onderzoek met menselijke (rest)embryo's 48
4.2.3 Onderscheid tussen restembryo's en kweekembryo's 49
4.3 Klinische toepassing 50
4.3.1 Een genetisch eigen kind 51
4.3.2 Alternatieven 51
4.3.3 Menselijke waardigheid en identiteit 53
4.3.4 De maakbare mens en designerbaby's 56
4.3.5 Gelijkheid en rechtvaardigheid 57
4.4 Conclusies bij hoofdstuk 4 58

5. Aandachtspunten voor overheid, wetenschap en samenleving 60
5.1 De overheid 60
5.1.1 Onderzoek: heroverweging nodig van wet- en regelgeving 61
5.1.2 Toepassing: toetsing mogelijk aan de hand van criteria voor embryoselectie 61
5.1.3 Opinievorming: essentieel ter ondersteuning van de besluitvorming 63
5.2 Wetenschap en medische professionals 64
5.2.1 Onderzoek: wetenschap geconfronteerd met juridische en ethische kaders 64
5.2.2 Toepassing: aanvaardbaarheid risico's ook een maatschappelijke en politieke vraag 65
5.2.3 Opinie: kritische (zelf)reflectie medisch professionals aandachtspunt 66
5.3 De samenleving 67
5.3.1 Onderzoek: betrokkenheid direct belanghebbenden bij onderzoeksagenda cruciaal 67
5.3.2 Toepassing: bescherming van kwetsbare groepen en omgaan met 'medisch toerisme' 68
5.3.3 Opinievorming: recht doen aan uiteenlopende meningen en waarden 69
5.4 Conclusies bij hoofdstuk 5 70

6. Signalering en advies 71

Gebruikte afkortingen 74
Verklarende woordenlijst 75
Bijlage 1: Commissies en geraadpleegde deskundigen 76
Referenties 79

Samenvatting

Dit signalement gaat over *kiembaanmodificatie*: het veranderen van het DNA in een menselijk embryo. Deze techniek biedt mensen met een erfelijke ziekte nieuwe mogelijkheden om genetisch eigen kinderen te krijgen zónder die erfelijke ziekte.

Anders dan bij somatische genetische modificatie wordt bij kiembaanmodificatie het DNA in het gehele embryo (en daarom in het gehele daaruit voortkomende individu) aangepast. Het gewijzigde DNA wordt daardoor bij verdere voortplanting, ook doorgegeven aan volgende generaties.

In dit signalement brengen de Gezondheidsraad en de COGEM de technische, juridische en ethische ontwikkelingen in kaart van kiembaanmodificatie bij mensen. Het gaat daarbij om vragen als:

- Wat is er bekend over de effectiviteit en veiligheid van kiembaanmodificatie op de korte en lange termijn, zowel voor individuen als voor de maatschappij? En welk onderzoek is nodig om hierover meer duidelijkheid krijgen?
- Wat zijn de juridische en ethische kaders van kiembaanmodificatie? Op welke onderdelen komen deze kaders onder druk te staan door de huidige ontwikkelingen?
- Hoe kunnen overheid, beroepsgroepen en samenleving gezamenlijk de *governance* rond het onderwerp kiembaanmodificatie in goede banen leiden?

Vragen als deze zijn actueel omdat de mogelijkheden van kiembaanmodificatie recent in een stroomversnelling zijn gekomen. Dit is te danken aan de ontdekking van het *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas-9-systeem* (CRISPR-Cas). Dit systeem vormt, eenvoudig gezegd, een stuk gereedschap waarmee sneller en efficiënter dan voorheen afzonderlijke genen kunnen worden stil gelegd en gerepareerd en waarmee DNA kan worden weggeknipt of toegevoegd. Kortom: een stuk gereedschap waarmee kiembaanmodificatie in de praktijk kan worden toegepast.
De nieuwe mogelijkheden bieden perspectief voor de behandeling en voorkoming van erfelijke aandoeningen. Over het nut en de risico's van kiembaanmodificatie vindt op dit moment debat plaats onder patiëntenorganisaties en wetenschappers. Ook de overheid dient haar positie te bepalen ten opzichte van de nieuwe mogelijkheden en de regulering van kiembaanmodificatie. Voor een goede *governance* van kiembaanmodificatie is het ontwikkelen van een juridisch-ethisch kader urgent geworden.

Dit signalement bevat een inventarisatie van relevante wetenschappelijke informatie en een verkenning van de juridische, ethische en maatschappelijke aspecten van kiembaanmodificatie. De Gezondheidsraad en de COGEM willen met dit gezamenlijk opgestelde rapport de Tweede Kamer, de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de minister van Infrastructuur en Milieu (IenM) ondersteunen bij het maken van een gefundeerde afweging over welke vormen van onderzoek naar en daaruit volgende klinische toepassing van kiembaanmodificatie verantwoord zijn. De Gezondheidsraad

doet daarnaast vanuit zijn adviserende rol enkele aanbevelingen aan de minister van VWS.

Effectiviteit en veiligheid van kiembaanmodificatie

De afgelopen tijd zijn er naast CRISPR-Cas ook andere, vergelijkbare CRISPR-technologieën ontwikkeld. Zij worden wereldwijd gebruikt om nauwkeurig en gericht veranderingen aan te brengen in het erfelijk materiaal van (zoog)dieren, planten en micro-organismen. Er is nog zeer beperkt onderzoek gedaan met menselijke embryo's, maar de CRISPR-techniek biedt onmiskenbaar mogelijkheden voor medische toepassingen. Sommige erfelijke aandoeningen kunnen met de CRISPR-technologie worden hersteld, al zijn de mogelijkheden daartoe niet onbeperkt.
Er zijn echter nog diverse technisch-wetenschappelijke vraagstukken die moeten worden opgelost om de onzekerheden rond de werking en veiligheid van de CRISPR-technologie bij kiembaanmodificatie te verkleinen of weg te nemen. Deze onzekerheden betreffen onder andere de *effectiviteit en nauwkeurigheid*: wordt de beoogde genetische wijziging wel altijd goed aangebracht? Daarnaast is er onzekerheid over de *efficiëntie* van de techniek: wat is het succespercentage? Hoeveel embryo's zijn bijvoorbeeld gemiddeld nodig om een succesvolle kiembaanmodificatie te bewerkstelligen? Ook over de *langetermijneffecten* van kiembaanmodificatie bestaan onzekerheden.

Het is belangrijk dat er de komende tijd wordt nagedacht over de vraag hoe de langetermijnrisico's voor individuen en voor latere generaties kunnen worden onderzocht. En ook over de vraag hoe deze langetermijnrisico's moeten worden meegewogen in de besluitvorming over eventuele klinische toepassing van kiembaanmodificatie.

Juridisch kader voor (onderzoek naar)kiembaanmodificatie

Om *gene editing*-technologieën zoals CRISPR in de toekomst te kunnen gebruiken voor kiembaanmodificatie is verder onderzoek nodig. Het gebruik van menselijke *restembryo's* (embryo's die zijn overgebleven na voortplantingsbehandelingen en die daarna in principe worden vernietigd) zal voor het uitvoeren van (fundamenteel) onderzoek, bijvoorbeeld naar de vroege embryonale ontwikkeling of preklinisch onderzoek naar de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken, niet toereikend zijn. Dit betekent dat er speciaal voor onderzoeksdoeleinden menselijke embryo's moeten worden *gekweekt*.
In Nederland is dat op dit moment niet toegestaan (het is op grond van de Embryowet verboden). De overweging achter dit verbod is dat het kweken van embryo's voor onderzoek gezien wordt als een verdergaande inbreuk op het respect voor leven dan het gebruik van restembryo's voor onderzoek. In 2016 heeft de regering echter een verruiming van de Embryowet aangekondigd. Ons land volgt daarmee het voorbeeld van enkele ons omringende landen, waar de wetgeving voor embryo-onderzoek de afgelopen jaren soepeler is geworden. Met de verruiming van de Embryowet moet het ook in Nederland mogelijk worden om onder strikte voorwaarden speciaal voor wetenschappelijk onderzoek embryo's tot stand te brengen.

Een andere juridische beperking voor het toepassen van kiembaanmodificatie is dat de Embryowet beperkingen oplegt aan het type verandering dat mag worden aangebracht in het menselijk DNA. Celkerntransplantatie is wettelijk toegestaan. Het terugplaatsen in de baarmoeder van embryo's waarvan de celkern is gewijzigd, is echter niet toegestaan. Dit betekent dat klinische toepassingen van kiembaanmodificatie op dit moment verboden zijn.

Ethische dilemma's bij kiembaanmodificatie

Het onderzoek naar kiembaanmodificatie roept ook ethische vragen op. Eén van deze vragen betreft het *onderzoek met menselijke embryo's*. Bij dergelijk onderzoek wordt (beginnend) menselijk leven onderworpen aan menselijke handelingen. Dat raakt aan fundamentele waarden waaraan niet iedereen hetzelfde gewicht toekent. Het gaat dan om de vraag naar de mate van beschermwaardigheid van het menselijk embryo. In Nederland gaat men ervan uit dat het embryo een intrinsieke waarde heeft op grond waarvan het bescherming verdient. Deze beschermwaardigheid neemt toe naarmate het embryo zich verder ontwikkelt. De beschermwaardigheid van het embryo is niet absoluut. Andere, in moreel opzicht zwaarder wegende belangen, kunnen opwegen tegen de beschermwaardigheid van het embryo.
Er zijn echter ook zienswijzen die het embryo absoluut beschermwaardig achten. In dat geval is elk onderzoek met embryo's onacceptabel. Aan de andere kant zijn er ook mensen die embryo's niet anders zien dan ander lichaamsmateriaal; voor hen is embryo-onderzoek in ethisch opzicht niet problematisch.

Voor *gene editing*-onderzoek zijn zogenoemde kweekembryo's nodig. Tot nu toe is slechts onderzoek toegestaan met embryo's die overblijven na vruchtbaarheidsbehandelingen (restembryo's).
Aan het *onderscheid tussen rest- en kweekembryo's* zijn ethische vragen verbonden. Volgens sommigen is het moreel onaanvaardbaar om menselijk leven te creëren dat slechts als middel tot het doen van wetenschappelijk onderzoek tot stand wordt gebracht. Onderzoek met restembryo's zou in deze visie moreel wel toelaatbaar zijn, omdat die in eerste instantie zijn gecreëerd voor voortplantingsbehandelingen en dus in principe individueel de kans hebben gehad om uit te groeien tot mens. Over deze kwestie bestaat echter geen consensus, omdat ook bij voortplantingsbehandelingen meestal meer embryo's worden gecreëerd dan er uiteindelijk worden teruggeplaatst.
Ook bij de *klinische toepassing van kiembaanmodificatie* bij mensen spelen ethische dilemma's. Het gaat dan over het belang van het hebben van genetisch 'eigen' kinderen en over de vraag of hiervoor per se kiembaanmodificatie nodig is (in plaats van een alternatief als embryoselectie).
Ook zijn er zorgen over de wenselijkheid van kiembaanmodificatie vanuit een breder maatschappelijk perspectief: kiembaanmodificatie zou de bestaande verschillen tussen mensen kunnen vergroten als deze technologie slechts voor een beperkt aantal mensen toegankelijk zal zijn.
Tot slot is er discussie over de vraag of kiembaanmodificatie mag worden ingezet om de mens te verbeteren, of dat er grenzen moeten zijn aan de maakbaarheid van de mens.

Het is onwaarschijnlijk dat over al deze kwesties spoedig internationaal consensus ontstaat. Zeker nu de wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van kiembaanmodificatie in een stroomversnelling zijn geraakt, is internationale agendering essentieel.

Aandachtspunten voor overheid, wetenschap, medische professionals en samenleving

Bij een complex vraagstuk als kiembaanmodificatie is het van belang dat overheid, wetenschap en samenleving samen bepalen wie wanneer waarover besluit en op basis van welke argumenten. Met andere woorden: er moet een goede *governance* rond kiembaanmodificatie worden georganiseerd. Dit rapport bespreekt de aandachtspunten die daarbij aan de orde zijn voor de overheid, de wetenschap, de medische professie en de samenleving.

Voor de *overheid* is op de korte termijn de belangrijkste vraag of de Embryowet zou moeten worden aangepast en, indien het antwoord op die vraag bevestigend is, hoe die aanpassing eruit moet zien om recht te doen aan de stand van de wetenschap en de maatschappelijke discussie over het gebruik van menselijke embryo's in onderzoek. Op de langere termijn is de vraag of klinische toepassing van kiembaanmodificatie moet worden toegestaan en zo ja, onder welke voorwaarden. In beginsel gaat het dan om klinische toepassingen ter voorkoming van ernstige ziekten. Hierbij speelt dan wel de vraag wat daar precies onder wordt verstaan en hoe deze toepassingen af te bakenen zijn van meer *enhancement*-achtige toepassingen. Het toetsingskader dat op dit moment al bestaat rond embryoselectie zou hier kunnen worden gevolgd.

De *wetenschap* heeft een taak te vervullen als het gaat om de maatschappelijke implicaties van het onderzoek naar kiembaanmodificatie. Sommige aspecten van de veiligheid en efficiëntie van de technologie die daarvoor wordt gebruikt zijn immers niet louter technisch-wetenschappelijk van aard. Ze vergen een bredere discussie met betrokkenen, waaronder medische professionals, maatschappelijk betrokkenen en patiëntenverenigingen. Het gaat dan om vragen als: wat is een schadelijk effect, welke effecten zijn onaanvaardbaar en wat zijn de effecten voor de samenleving als geheel? Gezien de aard van de vraagstukken rond kiembaanmodificatie is het van belang dat ook wetenschappers hun stem laten horen en motiveren waarom zij dit soort onderzoek al dan niet uitvoeren.

Als kiembaanmodificatie in de toekomst een klinische mogelijkheid wordt, dan mag van *medische professionals* worden verwacht dat zij zorgvuldige en evenwichtige voorlichting geven over kiembaanmodificatie en mogelijke alternatieven. De eventuele klinische toepassing van kiembaanmodificatie vraagt daarnaast om *governance* op de langere termijn. De vraag is bijvoorbeeld of en hoe de eerste kinderen die na kiembaanmodificatie worden geboren, gedurende hun leven zullen worden gemonitord om eventuele onverwachte effecten in kaart te brengen. Wanneer (klinische toepassing van) kiembaanmodificatie in Nederland niet toegestaan is, moet er rekening worden gehouden met het ontstaan van 'medisch toerisme'.

De *samenleving* ten slotte, is niet uniform en opinies blijken veranderlijk. Maar dat betekent niet dat de opvattingen van betrokkenen en burgers niet van belang zijn. Het in kaart brengen daarvan kan een belangrijk instrument zijn voor het identificeren van aspecten die van belang zijn voor *governance* en beleidsvorming.

Advies en aanbevelingen

De Gezondheidsraad adviseert de minister van VWS om het verbod op het verrichten van wetenschappelijk onderzoek met speciaal daarvoor gecreëerde embryo's op te heffen, zodat onderzoek met kweekembryo's onder strikte voorwaarden voor bepaalde onderzoeksdoeleinden – waaronder fundamenteel onderzoek naar het gebruik van CRISPR voor kiembaanmodificatie – mogelijk wordt.
De Gezondheidsraad adviseert de minister voorts om in de verruimde Embryowet kiembaanmodificatie en celkerntransplantatie niet langer te beschouwen als fundamenteel verschillende handelingen. De raad is van mening dat, indien ze worden ingezet om ernstige ziekten te voorkomen, bij geen van beide technologieën, de menselijke waardigheid wordt geschonden.
Om een nauwe aansluiting te garanderen met de verdere besluitvorming over toepassing van kiembaanmodificatie bevelen COGEM en de Gezondheidsraad aan om de opheffing van het verbod op wetenschappelijk onderzoek met kweekembryo's vergezeld te laten gaan van maatschappelijke dialoog zowel met het werkveld als met het bredere publiek.

1. Introductie

Door de ontwikkeling van nieuwe technieken voor genetische modificatie is het in de toekomst wellicht mogelijk om erfelijke aandoeningen in een volgende generatie te voorkomen. Dat is van belang, want in veel gevallen is de ernst van de symptomen van erfelijke aandoeningen van grote invloed op de levenskwaliteit en levensduur van mensen. Op dit moment is slechts voor een beperkt aantal erfelijke aandoeningen een behandeling beschikbaar. Genezing van erfelijke aandoeningen is vooralsnog niet mogelijk. Dat betekent dat het risico groot is dat deze aandoeningen via de genen worden doorgegeven aan de nakomelingen. Wel bestaan er voor mensen met sommige erfelijke ziekten mogelijkheden om, als zij een kinderwens hebben, genetisch eigen kinderen te krijgen zónder die erfelijke ziekte. Dit kan door middel van prenatale diagnostiek (PD) eventueel gevolgd door afbreking van de zwangerschap als de foetus de erfelijke ziekte blijkt te hebben of preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) (ook wel: embryoselectie). Daarnaast kan men gebruikmaken van een eicel- of zaaddonor, of kiezen voor adoptie.

1.1 Kiembaanmodificatie: veranderen van DNA met gevolgen voor nageslacht

Een mogelijkheid die voorheen vooral theoretisch was, is kiembaanmodificatie bij menselijke embryo's.[a] Kiembaanmodificatie is het aanbrengen van gerichte veranderingen in het genoom (DNA) van cellen die tot de kiembaan behoren (stamcellen voor de geslachtscellen, eicellen, zaadcellen en embryonale cellen). Wijzigingen in kiembaancellen zijn voor het ontstane individu onomkeerbaar en worden bij de voortplanting doorgegeven aan het nageslacht. Op die manier kunnen erfelijke aandoeningen voorgoed uit het DNA worden verwijderd. Wanneer in dit rapport wordt gesproken over 'kiembaanmodificatie' dan wordt daarmee bedoeld het aanbrengen van gerichte veranderingen in het genoom van het menselijke embryo, tenzij uit de tekst anders blijkt.
Voor kiembaanmodificatie was tot voor kort geen efficiënte, nauwkeurige techniek beschikbaar. Daar is verandering in gekomen met de ontdekking van het *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats Cas-9-systeem* (hierna: CRISPR).

1.2 Doorbraak in de toepassingstechniek: CRISPR-technologie

De CRISPR-technologie heeft het biotechnologische werkveld de afgelopen jaren veroverd en wordt wereldwijd gebruikt om gericht veranderingen aan te brengen in het erfelijk materiaal van (zoog)dieren, planten en micro-organismen.[1] Het is met deze technologie in principe mogelijk om genen stil te leggen, te repareren en om DNA weg te knippen en

a Cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens.

toe te voegen. Samen met enkele andere technieken, zoals *zinc finger nucleases* (ZFNs) en *transcription activator-like effector nucleases* (TALENs), behoort CRISPR tot de *gene editing*-technieken. CRISPR is vooralsnog de meest breed toepasbare, efficiënte en nauwkeurige van de *gene editing*-technieken.
De techniek biedt nieuwe mogelijkheden voor medische toepassingen, zowel op het gebied van behandeling (bijvoorbeeld door middel van somatische celgentherapie) als het herstellen/voorkomen van erfelijke aandoeningen via het aanbrengen van gerichte wijzigingen in het DNA van geslachtscellen of embryo's (kiembaanmodificatie).

1.3 Commotie over eerste *in vitro*-experimenten

In 2015 en 2016 hebben Chinese onderzoeksgroepen het DNA in (niet levensvatbare) menselijke embryo's aangepast met op CRISPR gebaseerde technieken om erfelijke bloedarmoede en HIV-resistentie te onderzoeken. Dit zorgde voor opschudding in de wetenschappelijke wereld en daarbuiten. Het riep de vraag op of dit soort onderzoek ethisch verantwoord is en wat de consequenties zouden kunnen zijn van het aanbrengen van genetische wijzigingen bij embryo's voor het individu en de maatschappij. Een groot aantal onderzoekers, onder wie de ontdekkers van het CRISPR-systeem, spraken hun bezorgdheid uit. Ze riepen op tot een moratorium en internationaal overleg over hoe op een verantwoorde manier verder te gaan.[2,3,4,5,6] In reactie hierop hebben verschillende internationale bijeenkomsten plaatsgevonden, zoals de *International Summit on Human Gene editing* in Washington.
Verschillende organisaties hebben standpunten uitgebracht over het gebruik van CRISPR-technologie voor kiembaanmodificatie in onderzoek en als klinische toepassing. Als eerste kwamen enkele internationale organisaties met een verklaring: de *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR), *The Hinxton Group* en de *International Bioethics Committee of UNESCO* (IBC), gevolgd door De Amerikaanse *National Academy of Sciences, Engineering en Medicine* en enkele andere (internationale) beroepsgroepen.[7,8,9,10,11,12] Binnen Europa spraken de Raad van Europa en de Europese Groep Ethiek van de exacte wetenschappen en de nieuwe technologiën van de Europese Commissie zich uit over human *genome editing*.[13,14,15,16,17] En recent publiceerden de *European Society of Human Genetics* (ESGH) en de *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)[18] een verklaring, evenals de Koninklijke Nederlandse Academie voor de Wetenschappen (KNAW).[19]

In alle standpunten wordt een onderscheid gemaakt tussen de toepassing van CRISPR-technologie in somatische cellen (gentherapie), bij *in vitro*-onderzoek op menselijke embryo's en voor de klinische toepassing van deze technologie voor voortplantingsdoeleinden (kiembaanmodificatie).
Toepassingen op het gebied van gentherapie in somatische cellen, waarbij een bepaalde genetische afwijking in de lichaamscellen van een patiënt wordt hersteld en die genetische wijziging niet worden doorgegeven aan volgende generaties, worden als weinig problematisch beschouwd. Maar voor kiembaanmodificatie ligt het een stuk ingewikkelder. Vrijwel alle standpunten roepen op tot een moratorium op de klinische toepassing van *gene*

editing-technologieën in de kiembaan totdat er meer bekend is over de veiligheid en effectiviteit van deze techniek. Ook wordt in nagenoeg alle standpunten het belang benadrukt van internationale gedachtewisseling over de ethische, juridische en sociale implicaties van kiembaanmodificatie. Het belang van *in vitro*-onderzoek met menselijke embryo's wordt in de standpunten wel in meer of mindere mate onderstreept.

Ook verscheidene maatschappelijke organisaties en niet-gouvernementele organisaties (ngo's) hebben zich uitgesproken over kiembaanmodificatie. De nieuwe mogelijkheden worden door sommigen gezien als een doorbraak en stemmen een deel van de mensen en wensouders met een erfelijke aandoening hoopvol voor de toekomst.[20] Anderen zijn zeer terughoudend. Sommige organisaties vinden dat kiembaanmodificatie bij mensen hoe dan ook ethisch onaanvaardbaar is, en dat ook onderzoek met embryo's daarom niet kan worden gerechtvaardigd.[21,22]

1.4 Wetenschappelijke, juridische en ethische vragen

De hoofdvraag in deze discussie is of kiembaanmodificatie met behulp van *gene editing*-technologieën zoals CRISPR een aanvaardbare optie kan zijn. Aan deze vraag liggen diverse wetenschappelijke, juridische en ethische deelvragen ten grondslag waarvan sommigen nu en andere pas in de toekomst kunnen worden beantwoord.
Wanneer CRISPR-technologie wordt beschouwd als een potentieel aanvaardbare mogelijkheid voor kiembaanmodificatie, is meer onderzoek nodig naar de werking, effectiviteit en mogelijke risico's. Voor dit onderzoek zijn menselijke embryo's nodig. Dit roept de vraag op of het ethisch gezien aanvaardbaar is menselijke embryo's te creëren voor *in vitro*-onderzoek naar kiembaanmodificatie.
In een eventueel volgend stadium (de klinische toepassing van kiembaanmodificatie bij embryo's) rijzen aanvullende vragen, bijvoorbeeld over de mogelijke risico's van de techniek op de langere termijn. Wegen de voordelen (zoals het voorkomen van erfelijke ziekten) op tegen deze risico's? En wat voegt kiembaanmodificatie toe aan bestaande alternatieven? Voor welke aandoeningen mag deze techniek worden toegepast en wie bepaalt dat?[23,24,25] Waar ligt de grens tussen preventie, behandeling en mensverbetering en voor wie zou de technologie toegankelijk en betaalbaar (moeten) zijn?[21]
De ontwikkelingen rond CRISPR en andere *gene editing*-technieken gaan snel en zetten zowel de juridische kaders als de ethische dialoog die daaraan ten grondslag ligt, onder druk.

1.5 Wet- en regelgeving internationaal onder druk

Begin 2016 werden studies gepubliceerd over onderzoeken waarin *gene editing* met behulp van CRISPR-technologie *in vitro* was toegepast bij (niet levensvatbare) menselijke embryo's.[26,27] Bovendien werd er in het Verenigd Koninkrijk begin 2016 een vergunning afgegeven om menselijke embryo's te maken en te modificeren voor onderzoek naar de

oorzaken van miskramen.[28,29] Ook in Zweden en Japan is toestemming gegeven voor experimenten met menselijke embryo's waarvan het DNA wordt aangepast.[30,31] Deze wetenschappers doen onderzoek naar erfelijke aandoeningen en vruchtbaarheidsproblemen en zien CRISPR-technologie als een geschikt instrument hiervoor.
In de meeste Europese landen geldt op dit moment een verbod op klinische toepassingen van kiembaanmodificatie bij menselijke embryo's. Ook in de rest van de wereld hebben veel landen kiembaanmodificatie bij wet verboden. De druk om hierin verandering te brengen, neemt zoals gezegd echter toe. Diverse patiëntengroepen kloppen aan bij overheid en wetenschappers om nieuwe behandelingen en reproductieve technieken zo snel mogelijk beschikbaar te maken en zo min mogelijk te belemmeren door strenge wetten en regels.[32,33]
Zowel het Verenigd Koninkrijk als de VS hebben omvangrijke projecten opgezet om de ontwikkelingen rond kiembaanmodificatie in goede banen te leiden.[b] In februari 2017 publiceerde de *National Academy of Sciences* in de VS haar rapport waarin zij concludeerde dat kiembaanmodificatie bij mensen niet moet worden verboden. Klinische *trials* met kiembaanmodificatie voor geneeskundige doeleinden zouden mogelijk moeten worden binnen een robuuste en effectieve regulering en op basis van strikte voorwaarden.

Uit de recente ontwikkelingen en discussies blijkt zowel wetenschappelijke als maatschappelijke beweging, terwijl er ook nog veel onzekerheden bestaan over de technische en ethische implicaties van de toepassing van *gene editing*-technieken voor kiembaanmodificatie.

1.6 Centrale vragen in dit rapport

Met dit gezamenlijke rapport willen de Gezondheidsraad en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) de Nederlandse overheid behulpzaam zijn bij het bepalen van haar positie in de internationale discussie over kiembaanmodificatie bij menselijke embryo's. Dit rapport is daarnaast bedoeld om deze discussie te faciliteren.

De volgende twee vragen staan in dit rapport centraal:
1. Op welke punten staat het huidige normatieve (ethisch-juridische) kader door de technologische ontwikkelingen omtrent het gebruik van *gene editing*-technologie voor het aanbrengen van gerichte wijzigingen in het genoom van embryo's onder druk? Welke ethische en juridische vragen staan daarbij centraal?
2. Welke vragen en adviezen vloeien hieruit voort voor de overheid, de burgers, wetenschappelijk onderzoekers en de betrokken medische beroepsgroepen?

b *The Nuffield Council on Bioethics* (UK) onderzocht de impact van *genome editing* in zowel agrarische (planten), veterinaire (dieren) en medische (mensen) toepassingen. Daarnaast ontwikkelen zij een ethische richtlijn voor de toepassing van *gene editing* bij mensen (zie http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing). Het 'human gene-editing initiative' van de Amerikaanse Academy of Sciences onderzoekt de wetenschappelijke mogelijkheden en de klinische, ethische, juridische en sociale implicaties van human *gene editing* (zie http://www.nationalacademies.org/gene-editing).

1.7 Werkwijze

Dit rapport is een gezamenlijke publicatie van de Gezondheidsraad en de COGEM. Naar aanleiding van de internationale ontwikkelingen organiseerden zij in november 2015 een internationaal symposium om de technische en ethische consequenties van *genome editing* bij mensen in kaart te brengen. De bevindingen van het symposium *Genome on Demand? Exploring the implications of human genome editing* zijn verwerkt in dit rapport. Op basis van verder literatuuronderzoek en gesprekken met externe experts hebben de leden van de vaste commissie Ethiek & Recht van de Gezondheidsraad en de subcommissie Ethiek en Maatschappelijke Aspecten van de COGEM dit rapport voorbereid (zie bijlage 1). Het resulterende rapport is getoetst en vastgesteld binnen de Gezondheidsraad en de COGEM.
Vanwege de verschillende wettelijke taken van de COGEM[c] en de Gezondheidsraad[d] heeft dit rapport een tweeledig karakter: signalerend en adviserend. De signalerende onderdelen worden gerapporteerd namens beide raden. Wanneer er wordt geadviseerd, is alleen de Gezondheidsraad aan het woord.

1.8 Leeswijzer

Dit rapport is opgebouwd rond drie hoofdelementen:
1. de technisch-wetenschappelijke ontwikkelingen (is kiembaanmodificatie technisch mogelijk?);
2. het juridische kader in Nederland (is kiembaanmodificatie bij menselijke embryo's toegestaan?); en
3. het ethische kader (is kiembaanmodificatie bij menselijke embryo's wenselijk en moreel aanvaardbaar?).

In hoofdstuk 2 wordt nader toegelicht wat kiembaanmodificatie is en welke mogelijkheden en beperkingen er zijn bij de toepassing van CRISPR-technologie. Daarnaast worden enkele technisch-wetenschappelijke problemen beschreven die moeten worden opgelost voordat deze en andere *gene editing*-technieken in de kliniek zouden kunnen worden toegepast.

In hoofdstuk 3 wordt het juridisch kader in Nederland op het gebied van het aanbrengen van gerichte wijzigingen in het genoom van embryo's geschetst. Het gaat dan zowel om de wet- en regelgeving voor het doen van onderzoek met menselijke embryo's als om de

c Wettelijke taak COGEM (Wet Milieubeheer): 1) de overheid gevraagd en ongevraagd adviseren over mogelijke risico's van productie en handelingen met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) voor mens en milieu.2) de overheid gevraagd en ongevraagd informeren over ethisch-maatschappelijke aspecten verbonden aan genetische modificatie.

d Wettelijke taak Gezondheidsraad (Gezondheidswet): de overheid gevraagd en ongevraagd adviseren op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek. Daarnaast heeft de Gezondheidsraad een signalerende functie en kan ook ongevraagd advies uitbrengen.

wetgeving die van toepassing is op het aanbrengen van veranderingen in de menselijke kiembaan.

In hoofdstuk 4 staan de ethische aspecten van het wetenschappelijk onderzoek met embryo's en kiembaanmodificatie bij menselijke embryo's centraal. Ook zal de maatschappelijke context waarbinnen deze overwegingen een rol spelen aan de orde komen.

Uit de hoofdstukken 2, 3 en 4 komt naar voren of, hoe en waar de technische ontwikkelingen het juridisch-ethische kader rond kiembaanmodificatie bij embryo's onder druk zetten. De specifieke vragen die dit oproept voor (in)directe belanghebbenden en betrokkenen (zoals mensen met een kinderwens, (ouders van) patiënten met een erfelijke aandoening, patiëntengroepen, zorginstellingen, artsen, wetenschappers, ngo's, bedrijven en overheid) worden in hoofdstuk 5 uitgewerkt.

Aan de hand van de hierboven vermelde vragen signaleert de COGEM en adviseert de Gezondheidsraad ten slotte in hoofdstuk 6 over de beleidsagenda van de komende jaren.

2. Kiembaanmodificatie: toepassingen, beperkingen en vraagstukken

Dit hoofdstuk bespreekt de mogelijkheden en beperkingen rond het genetisch veranderen van het erfelijk materiaal (DNA) in menselijke embryo's (hierna: *kiembaanmodificatie*) of cellen die betrokken zijn bij de voortplanting (zaadcellen en eicellen). De nadruk ligt daarbij op het gebruik van de nieuwe *gene editing*-technologie CRISPR om kiembaanmodificatie te bewerkstelligen. Dit systeem kan op verschillende manieren worden toegepast (§ 2.3).
De CRISPR-technologie zou bepaalde erfelijke aandoeningen kunnen herstellen, maar de mogelijkheden daartoe zijn niet onbeperkt. Het onderscheid tussen een gezond of defect gen is bovendien niet altijd strikt te maken en dit heeft consequenties voor de discussie over de grenzen tussen preventie, behandeling en verbetering (*human enhancement*) (§ 2.4).
Kiembaanmodificatie lijkt technisch het meest haalbaar bij het herstellen van Mendeliaans overervende (monogenetische) aandoeningen. Bij complexere polygene en multifactoriële aandoeningen en mensverbetering liggen de mogelijkheden voorlopig nog in de verre toekomst (§ 2.5).
Ook spelen er diverse andere wetenschappelijke vraagstukken rond kiembaanmodificatie, bijvoorbeeld de veiligheid van *gene editing*-technieken, de representativiteit van proefdierexperimenten voor mensen, de bruikbaarheid van humane restembryo's en de meetbaarheid van langetermijneffecten (§ 2.6).

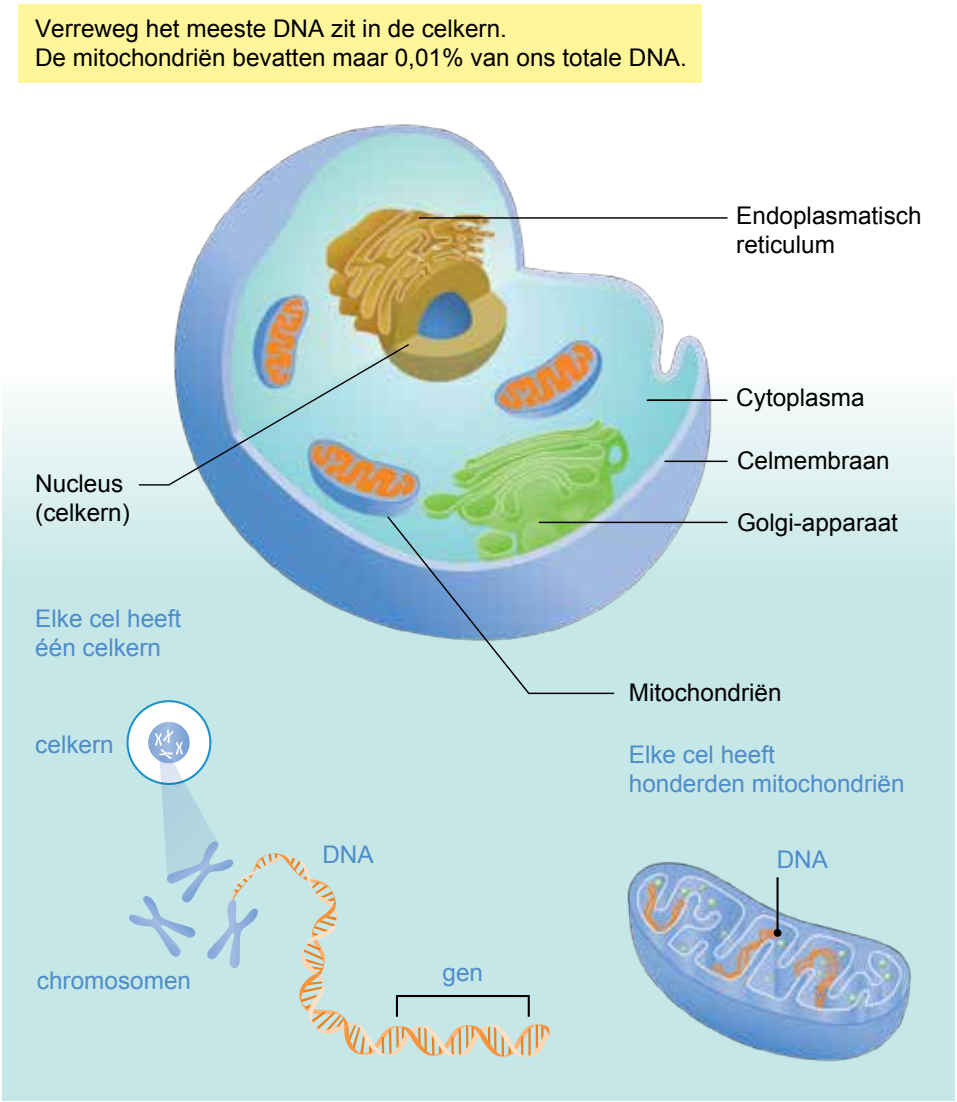
Voorafgaand aan deze uiteenzetting geeft dit hoofdstuk eerst een beknopte uitleg over de verschillende celtypen in het menselijk lichaam (§ 2.1) en een toelichting op het verschil tussen de meer 'traditionele' celgentherapie en kiembaanmodificatie (§ 2.2).

2.1 Kiembaancellen en somatische cellen

Alle cellen in het menselijk lichaam worden omgeven door een celmembraan en bevatten zogenoemd cytoplasma. In het *cytoplasma* bevinden zich de celkern en verschillende complexe structuren, waaronder de mitochondriën; zie figuur 1. De mitochondriën zijn verantwoordelijk voor de energiehuishouding van de cel. Hoewel het aandeel van de het mitochondriele DNA in het totale DNA erg klein is, kunnen genetische fouten in het mitochondriële DNA grote gevolgen hebben en tot ernstige aandoeningen (bijvoorbeeld het Leigh syndroom, Kearns-Sayre syndroom of Alpers-Huttenlocher syndroom) leiden.

Er kunnen twee soorten cellen worden onderscheiden in het menselijk lichaam: somatische cellen en kiembaancellen. Het verschil bepaalt of het erfelijk materiaal uit deze cellen

terecht kan komen in de volgende generatie. Somatische cellen (dit zijn bijvoorbeeld de cellen van spieren, organen, hersenen en botten) zijn dusdanig gespecialiseerd dat ze niet meer kunnen uitgroeien tot een nakomeling. Daarvoor zijn cellen nodig die kunnen differentiëren tot alle typen lichaamscellen. Kiembaancellen hebben die mogelijkheid wel. Zowel stamcellen in het vroege embryo (zogeheten totipotente en pluripotente cellen), de stamcellen voor de geslachtscellen en de geslachtscellen zelf maken deel uit van de menselijke kiembaan.



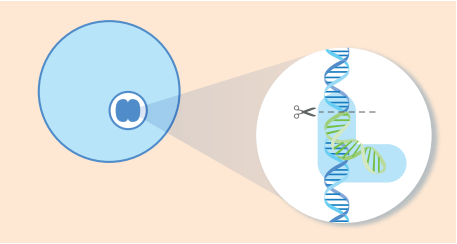
Figuur 1 **Samenstelling van een lichaamscel**

2.2 Kiembaanmodificatie versus somatische celtherapie

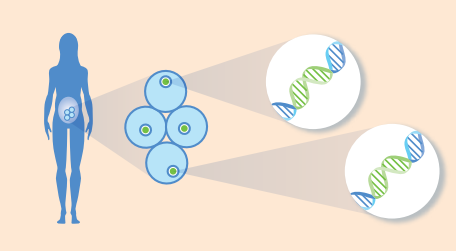
Bij het veranderen (modificeren) van menselijk genetisch materiaal kan onderscheid worden gemaakt tussen (a) somatische celgentherapie en (b) kiembaanmodificatie.
Bij *somatische celgentherapie* worden lichaamscellen bij de patiënt afgenomen en weer teruggeplaatst nadat het DNA is aangepast (zie figuur 2). Dit kunnen verschillende soorten lichaamscellen zijn, zoals cellen die betrokken zijn bij het immuunsysteem (T-cellen) of levercellen.

Kiembaanmodificatie

Het DNA in een (bevruchte) eicel wordt gewijzigd.



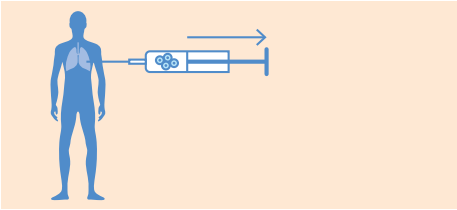
De bevruchte eicel wordt in de baarmoeder geplaatst en groeit uit tot een foetus, waarbij alle cellen de genetische wijziging bevatten.



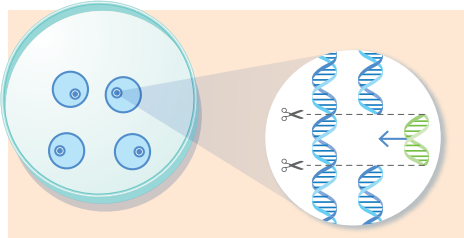
De eigenschap kan worden doorgegeven aan de nakomelingen.

Somatische celgentherapie

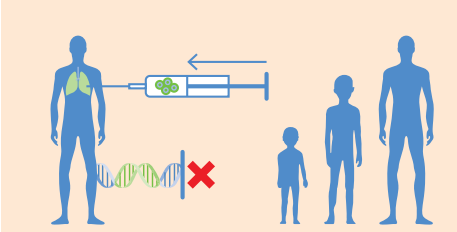
Specifieke lichaamscellen (bijvoorbeeld T-cellen of levercellen) worden uit de patiënt gehaald.



De cellen worden in het laboratorium genetisch aangepast.



De gemodificeerde cellen worden vermenigvuldigd en weer teruggeplaatst in de patiënt. De genetische wijzigingen worden niet doorgegeven aan volgende generaties.



Figuur 2 **Verschil tussen kiembaanmodificatie en somatische celgentherapie**

De wijzigingen worden in het DNA aangebracht met behulp van een vector (een aangepast virus) of direct door het inbrengen van zogeheten 'naakt DNA'. Ook kan een virus worden ingebracht in de patiënt zelf om genetische wijzigingen in het DNA van bepaalde cellen aan te brengen (gentherapie). Dit soort therapieën vallen onder de regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) en zijn vergunningplichtig (zie kader).

Somatische celgentherapie en de GGO-regelgeving

In de Europese Richtlijn 2001/18 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in het milieu wordt een genetisch gemodificeerd organisme gedefinieerd als "een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is."

Mensen kunnen volgens de Europese regels dus geen genetisch gemodificeerd organisme zijn. Echter, somatische celgentherapie, waarbij menselijke cellen worden afgenomen, buiten het lichaam worden gemodificeerd en vervolgens weer ingebracht, vallen wél onder de regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen.Deze toepassingen zijn onder voorwaarden toegestaan.

De ontdekking van de CRISPR-technologie als gereedschap om zeer nauwkeurig wijzigingen aan te brengen, betekent een verbeterslag en verfijning van deze vorm van gentherapie. Er worden al enige tijd klinische studies gedaan met *gene editing*-technieken *zinc finger nucleases* (ZFNs) en *transcription activator-like effector nucleases* (TALENs) en de eerste klinische trials voor somatische celgentherapie met CRISPR zijn aangekondigd en goedgekeurd.[34,35] Bij somatische celgentherapie worden de veranderingen in het DNA niet doorgegeven aan volgende generaties.

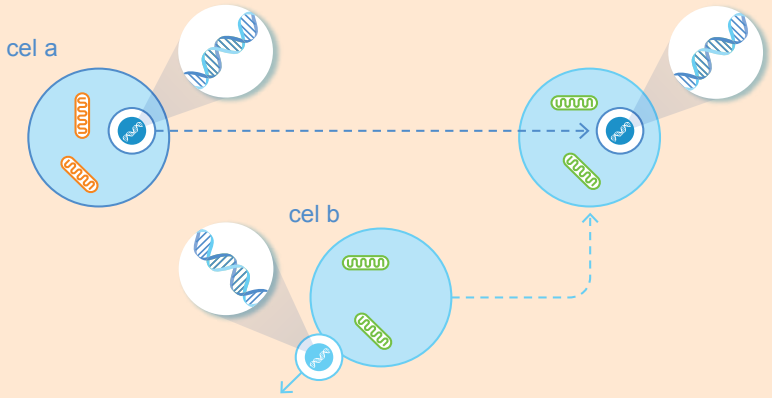
Dit rapport spitst zich toe op de andere toepassing: *kiembaanmodificatie* (ook wel: *germline modification* of *human genome editing*). Hierbij worden de genetische wijzigingen wél doorgegeven aan het nageslacht. De genetische wijzigingen worden aangebracht in cellen die betrokken zijn bij de voortplanting of in embryo's in een vroeg stadium van de ontwikkeling (kiembaancellen).

2.3 Wijzigen van DNA in de kiembaan

Er zijn verschillende manieren om veranderingen in kiembaancellen aan te brengen. Hierbij kan een onderscheid gemaakt worden tussen het gebruik van donormateriaal (*mitochondrial replacement therapy* en spermastamceltransplantatie) en het wijzigen van het al aanwezige genetische materiaal zonder donormateriaal (*genome editing*) (zie figuur 3).[36] Ook kan een onderscheid gemaakt worden tussen het veranderen van het DNA van de mitochondriën en het wijzigen van DNA in de celkern.

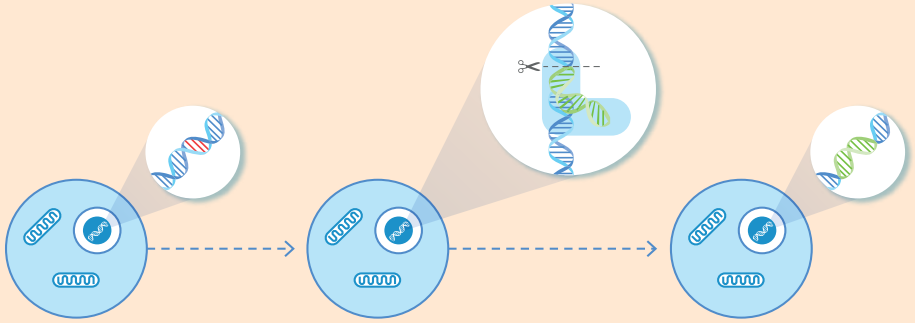
Celkerntransplantatie

De celkern van een (bevruchte) eicel met defect mitochondriaal DNA wordt (ongewijzigd) overgeplaatst naar een (bevruchte) donoreicel waarvan de kern verwijderd is.



Celkernmodificatie (kiembaanmodificatie)

Het DNA in de celkern van een zaadcel of (bevruchte) eicel wordt gewijzigd met behulp van CRISPR-Cas of een andere *gene editing*-techniek



Figuur 3 **Twee manieren waarop het DNA van een geslachtscel kan worden aangepast**

Mitochondrial replacement therapy

Door de afwijkende mitochondriën te vervangen voor gezonde, kan worden voorkomen dat iemand een ernstige aandoening krijgt. Omdat elke cel honderden mitochondriën bevat, is het minder voor de hand liggend om het DNA in de mitochondriën zelf te repareren. Voor *mitochondrial replacement therapy* zijn drie methoden ontwikkeld waarbij donormateriaal wordt gebruikt:

1. *Ooplasmic transfer*: cytoplasma van een 'gezonde' donor(ei)cel (met daarin dus 'gezonde' mitochondriën) wordt *in vitro* overgebracht naar een eicel met defecte mitochondriën.

Vervolgens wordt de samengestelde eicel bevrucht door een zaadcel. De bevruchte cel die wordt teruggeplaatst, bevat zowel gezonde als afwijkende mitochondriën.

2. *Maternal spindle transfer*: de celkern van een eicel met afwijkende mitochondriën wordt *in vitro* overgeplaatst naar een gezonde donoreicel waarvan de kern is verwijderd. Daarna wordt de eicel bevrucht en teruggeplaatst.
3. *Pronuclear transfer*: bij deze techniek vindt transplantatie plaats ná de bevruchting; de celkern van een bevruchte eicel waarin afwijkende mitochondriën voorkomen, wordt *in vitro* overgebracht naar een bevruchte donoreicel waarvan de celkern is verwijderd.[37]

Mitochondrial replacement therapy in de praktijk

Ooplasmic transfer of cytoplasmatransplantatie is in 1997 voor het eerst toegepast. Wereldwijd zijn naar schatting zo'n dertig kinderen geboren met deze techniek.[38,39] Er zijn echter complicaties mogelijk als gevolg van heteroplasmie (zowel afwijkende als gezonde mitochondriën aanwezig in de cellen), waardoor alsnog afwijkingen kunnen ontstaan.[40] De techniek wordt in sommige Europese landen aangeboden in IVF-klinieken.[41,42,43]

Maternal spindle transfer is succesvol toegepast bij apen en *in vitro* in menselijke cellen waarbij het ontstane embryo zich normaal leek te ontwikkelen.[44,45] In september 2016 werd bekend dat de techniek succesvol in de praktijk is toegepast om overerving van het Leigh-syndroom (een ernstige stofwisselingsziekte) te voorkomen. Een ouderpaar uit Jordanië schakelde hiervoor Chinese en Amerikaanse artsen in, die om juridische redenen de procedure uitvoerden in Mexico.[46]

Pronuclear transfer werd in 2003 voor het eerst toegepast in China, maar er traden aanvankelijk diverse complicaties op en geen van de embryoterugplaatsingen resulteerde in een voldragen zwangerschap.[47,48,49,50] Deze techniek is inmiddels verder ontwikkeld en wordt gezien als de meest kansrijke methode om mitochondriële ziekten te voorkomen.

In Nederland wordt *pronuclear transfer* niet toegepast omdat wetenschappelijk onderzoek naar de haalbaarheid, doelmatigheid en veiligheid ervan vooralsnog niet is toegestaan.[51] In Engeland werd in 2015 de wet aangepast om *pronuclear transfer* (en ook maternal spindle transfer) juridisch mogelijk te maken in IVF -klinieken.[52] In 2016 bleek *pronuclear transfer* al in de Oekraïne te worden toegepast om vruchtbaarheidsproblemen te behandelen.[53,54,55]

Spermastamceltransplantatie

Door middel van spermastamceltransplantatie kunnen kiembaancellen worden vervangen. Hierbij worden de stamcellen die zaadcellen produceren getransplanteerd. Deze kunnen zowel afkomstig zijn van een donor (bij genetische vruchtbaarheidsproblemen) als van de patiënt zelf (bij wie ze zijn weggehaald voorafgaand aan bijvoorbeeld een ingrijpende behandeling tegen kanker, waarna ze worden teruggeplaatst).[56] Onderzoek op dit vlak vindt onder meer in Nederland plaats.[57]

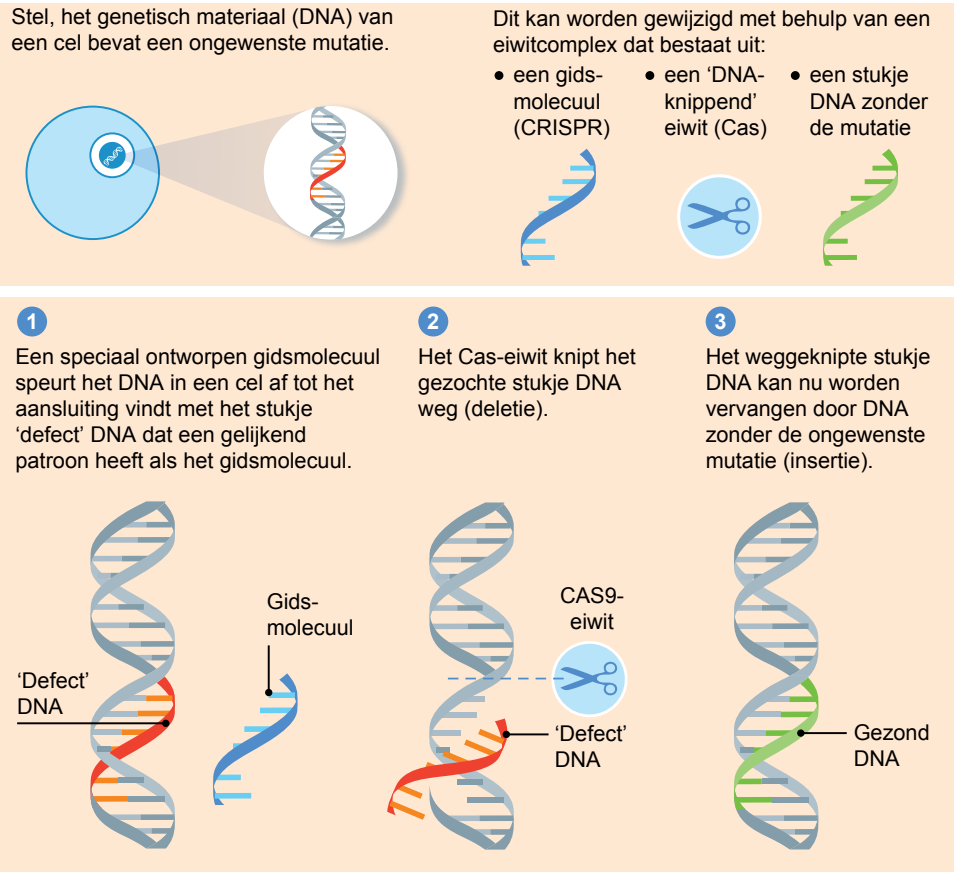
Met deze techniek is het in principe ook mogelijk het DNA in de spermastamcellen aan te passen, zodat gemodificeerde zaadcellen worden geproduceerd in de testis. Zo zou de overdracht van bepaalde erfelijke aandoeningen (zoals het Swyer-syndroom, waardoor patiënten het uiterlijk van een vrouw maar de chromosomale samenstelling van een man krijgen) kunnen worden voorkomen. Deze techniek is succesvol toegepast in muizen.[58] Daarnaast is *in vitro* onderzoek gedaan naar de mogelijkheden in menselijke cellen.[56]

Celkernmodificatie (kiembaanmodificatie)

Bij de alternatieve methode om kiembaancellen te veranderen, celkernmodificatie oftewel kiembaanmodificatie, worden direct genetische wijzigingen aangebracht in het DNA in

CRISPR-Cas is te beschouwen als een biologische variant op de 'zoek-en-vervang'-functie van een tekstverwerkingsprogramma. Hiermee kan DNA worden gewijzigd: er kan DNA worden verwijderd, vervangen en toegevoegd.

Een voorbeeld van hoe de techniek werkt



Figuur 4 **Voorbeeld: hoe werkt CRISPR-Cas?**

kiembaancellen, zónder het gebruik van donormateriaal. Hiervoor zijn verschillende *gene editing*-technieken beschikbaar, zoals het eerder genoemde ZFNs, TALENs en CRISPR. Deze technieken zijn inmiddels veelvuldig toegepast om kiembaanmodificaties aan te brengen in (zoog)dieren (zowel *in vitro* als in vivo) maar zeer beperkt in menselijke embryo's (alleen *in vitro*). De op CRISPR gebaseerde technologie wordt gezien als de meest kansrijke techniek door zijn brede toepasbaarheid, efficiëntie en nauwkeurigheid. [59,60,61,62] Hieronder volgt een korte toelichting op de technologie.

CRISPR's zijn korte segmenten van zich herhalende codes in het DNA van bacteriën. Deze patronen werden in 1987 ontdekt door Japanse wetenschappers. Later zagen andere wetenschappers dat de zich herhalende DNA-patronen een rol spelen in het immuunsysteem van bacteriën. Om zich tegen een virus te weren, bleken bacteriën een speciale techniek te hebben ontwikkeld. De bacteriën bouwen een stukje van het virus in hun eigen DNA. Hierdoor kunnen zij het virus bij volgende aanvallen herkennen en er tegen optreden. Met gebruik van RNA-moleculen sporen ze het virus-DNA op, waarna speciale enzymen (zoals het Cas9-eiwit) het virus-DNA kapot knippen. Inmiddels zijn ook andere enzymen ontdekt die deze functie kunnen vervullen (zoals Cpf1).[63]
De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat dit afweermechanisme kan worden gebruikt voor genetische modificatie in andere levende organismen. De techniek bleek het mogelijk te maken om heel precies op een gewenste plek in het DNA te knippen. Zo kan men met CRISPR, door het wegknippen en toevoegen van genen, gericht veranderingen aanbrengen in het erfelijk materiaal van dieren, planten en micro-organismen (zie figuur 4).

2.4 Diagnostiek van erfelijke aandoeningen

De mogelijkheden van kiembaanmodificatie met behulp van CRISPR-technologie zijn niet onbeperkt. Genetische factoren spelen namelijk wel een belangrijke, maar niet de enige rol bij de ontwikkeling van diverse ziekten en aandoeningen. In sommige gevallen spelen bijvoorbeeld ook omgevings- en voedingsgerelateerde factoren mee. Technisch gezien zijn vooral Mendeliaans overervende monogenetische aandoeningen, erfelijke ziekten waarvan het merendeel van de kenmerken worden veroorzaakt door een mutatie in één gen, de meest voor de hand liggende kandidaten voor toepassing van kiembaanmodificatie, omdat dan slechts op één plaats in een gen een verandering hoeft te worden aangebracht.

Jaarlijks worden wereldwijd zo'n 7,9 miljoen kinderen (6% van het totaal) geboren met een erfelijke aandoening.[64] De ernst van de symptomen van erfelijke aandoeningen verschilt, evenals de mogelijkheden voor preventie en behandeling. Er zijn naar schatting tussen de 6.000 tot 7.000 erfelijke ziekten die worden veroorzaakt door een mutatie in één gen (monogenetische aandoeningen).[65,66] Andere schattingen lopen verder uiteen: van 7.000 tot 15.000.[67]
Ongeveer de helft van deze aandoeningen (circa 3.500) is geïdentificeerd. Dat wil zeggen dat de fout in het DNA die gecorreleerd is met een specifiek ziektebeeld, is gevonden.[65]

Veel van deze aandoeningen waren lange tijd lastig te diagnosticeren omdat ze gepaard gaan met een scala aan symptomen, zoals ontwikkelingsachterstanden, motorische storingen, infecties, hart- en nierproblemen of epileptische aanvallen, waarvan niet altijd duidelijk was dat deze bij elkaar hoorden en een specifieke aandoening vormden.
De opkomst van *next generation sequencing* (NGS), waarbij grote delen of het complete DNA van een mens in kaart wordt gebracht, leverde en levert nog steeds een belangrijke bijdrage aan het diagnosticeren van zeldzame erfelijke aandoeningen. Er zijn echter nog veel technisch-wetenschappelijke vraagstukken rond de diagnose en oorzaak van erfelijke aandoeningen.

Vraagstukken rond de diagnose van erfelijke aandoeningen
Het opsporen van een genetisch defect in het DNA is één stap, maar het vertalen van dit effect naar een specifiek ziektebeeld (i.e. het stellen van de uiteindelijke diagnose) is een volgende opgave. Voor veel aandoeningen is de relatie tussen het genetische defect (het genotype) en de fysieke kenmerken (fenotype) nog niet (volledig) opgehelderd. Dit speelt bijvoorbeeld bij de ziekte van Pompe, een erfelijke stofwisselingsziekte. Patiënten met hetzelfde genotype (hetzelfde genetische defect) laten hier een grote variatie aan fysieke kenmerken zien.[68] Het omgekeerde komt ook voor, zoals bij cystische fibrose (taaislijmziekte). Daarvan zijn 1.500 mutaties bekend die allemaal leiden tot een soortgelijk ziektebeeld.[69] Het is in de klinische praktijk een veel voorkomend probleem dat er een afwijking wordt gevonden in een gen, zonder dat duidelijk is of deze afwijking de ziekeverschijnselen bij een patiënt verklaart.
Een ander vraagstuk dat nog niet is opgehelderd, betreft de rol en functie van grote hoeveelheden (vooralsnog) niet-coderend DNA.[70] Het menselijke genoom in de celkern bestaat uit ongeveer 3 miljard basenparen en het bevat volgens de laatste schattingen ongeveer 19.000 eiwitcoderende genen. Dit is slechts een klein percentage van het totale DNA; meer dan 95% van het menselijke genoom wordt vooralsnog beschouwd als niet-coderend DNA bestaande uit onder meer herhalingen en evolutionaire artefacten. Er zijn echter ook sterke aanwijzingen dat delen van deze sequenties wel degelijk een belangrijke functie vervullen.[71]

2.5 Technische mogelijkheden en beperkingen van kiembaanmodificatie

2.5.1 Veranderen van (delen van) genen

Verschillende erfelijke aandoeningen worden veroorzaakt door één of meer fouten in een bepaald (deel van een) gen. Herstel door middel van kiembaanmodificatie is (theoretisch) mogelijk wanneer de defecte DNA-code zeer precies kan worden verwijderd en kan worden vervangen door de correcte code. Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat het met de

CRISPR-technologie in principe mogelijk is om op de letter[e] nauwkeurig wijzigingen aan te brengen. Een voorbeeld van een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door één enkel genetisch foutje (een puntmutatie) is sikkelcelanemie (zie kader).

Sikkelcelanemie: voorbeeld van een aandoening veroorzaakt door een puntmutatie

Sikkelcelanemie is een bloedziekte waarbij de rode bloedlichaampjes een afwijkend type hemoglobine (het zuurstof transporterende pigment in de brode bloedcellen) bevatten. Dit veroorzaakt chronische bloedarmoede en verschillende andere complicaties zoals een verhoogde kans op infecties, trombose en orgaanschade. De levensverwachting van patiënten met sikkelcelanemie ligt in het Westen rond de 46 jaar.

Sikkelcelanemie wordt veroorzaakt door een puntmutatie in het ß-globine gen op chromosoom 11, waarbij adenine (A) is vervangen door thymine (T). Hierdoor wordt het aminozuur valine gevormd in plaats van glutaminezuur.[72] Daardoor ontstaat een afwijkende vorm van hemoglobine die spontaan onoplosbare polymeren vormt waardoor de cellen een afwijkende (sikkel)vorm krijgen en samenklonteren of juist heel snel worden afgebroken.

Sikkelcelanemie is een autosomale recessieve erfelijke aandoening. 'Autosomaal' wil zeggen dat de afwijkende genen niet op de geslachtschromosomen (X of Y) liggen; daardoor hebben mannen en vrouwen evenveel kans om de ziekte te krijgen. 'Recessief' betekent dat beide ouders drager van de sikkelcelanemie mutatie moeten zijn om de ziekte door te kunnen geven aan hun kind. Ouders die beiden drager zijn hebben een kans van 1 op 4 dat zij een kind krijgen met sikkelcelziekte.

Genezing van sikkelcelanemie is niet mogelijk. De behandeling is erop gericht de symptomen te helpen verlichten (pijnbestrijding) en complicaties te voorkomen of onder controle te houden door bijvoorbeeld vochttoediening, antibiotica en bloedtransfusies. Daarnaast wordt gewerkt aan de ontwikkeling van gentherapieën tegen de ziekte.[73,74]
Onlangs verscheen een hoopgevende publicatie over de ontwikkeling van een somatische celgentherapie voor sikkelcelanemie. De onderzoekers gebruikten CRISPR-technologie om de puntmutatie in de bloedstamcellen te corrigeren in menselijke cellen en in muismodellen.[75] Op korte termijn kan mogelijk ook een andere strategie worden gevolgd, waarbij een deel van het gen dat de ß-globuline keten van het hemoglobine maakt, wordt weggeknipt. Het lichaam valt dan terug op het maken van de vorm van haemoglobuline dat voor de geboorte wordt gemaakt (foetaal haemoglobuline).[76] Mensen die alleen foetal hemoglobine maken, hebben geen ziekteverschijnselen.

Andere erfelijke aandoeningen die worden veroorzaakt door puntmutaties zijn bijvoorbeeld groene staar, kleurenblindheid, Tay-Sachs-ziekte en cystische fibrose.

e Desoxyribonucleinezuur (DNA) is opgebouwd uit de nucleotiden Adenine, Thymine, Guanine en Cytosine, die afgekort worden met respectievelijk de letters A, T, G en C. De volgorde van deze letters codeert voor specifieke aminozuren, waaruit de eiwitten worden opgebouwd die onze lichaamsfuncties organiseren.

2.5.2 Verwijderen van defecte (delen van) genen

Met behulp van *gene editing*-technieken kunnen ook relatief eenvoudig en efficiënt (delen van) genen worden verwijderd. Een voorbeeld van een aandoening waarbij genetische informatie moet worden verwijderd, is de ziekte van Huntington. Het ziektebeeld wordt hier veroorzaakt door de gevolgen van een abnormaal aantal herhalingen van een specifiek stuk DNA.

Ziekte van Huntington: voorbeeld van een aandoening veroorzaakt door herhalingen in het DNA

De ziekte van Huntington is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door het geleidelijk afsterven van zenuwcellen in bepaalde delen van de hersenen.[77] De ziekte uit zich onder andere in onwillekeurige bewegingen, verstandelijke achteruitgang en een verscheidenheid van psychische symptomen. De ziekte wordt veroorzaakt door een afwijkend gen op het vierde chromosoom, waardoor een foutief eiwit wordt gevormd. Het gen bevat een abnormaal lange trinucleotide herhaling (CAG) op chromosoomlocatie 4p16.3. Het aantal CAG-herhalingen is omgekeerd gecorreleerd met de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart.

De eerste symptomen openbaren zich meestal tussen het 35e en 45e levensjaar, maar er bestaat ook een jeugdvorm van de ziekte, die al in de tienerjaren begint.[78] De meeste patiënten overlijden gemiddeld zestien jaar na de eerste symptomen.

De ziekte van Huntington is een autosomaal dominante erfelijke aandoening. Dit betekent dat ieder kind van een ouder met de ziekte van Huntington een kans van 50% heeft op het krijgen van de ziekte. Wanneer een ouder homozygoot is voor de ziekte van Huntington (dat wil zeggen: twee identieke kopieën van het gen draagt; dit is zeldzaam), zullen alle nakomelingen de ziekte erven.

De symptomen van de ziekte van Huntington kunnen worden behandeld met medicatie, maar er is geen genezing mogelijk. Verschillende biotechnologiebedrijven werken aan gentherapie voor Huntington. Met behulp van ZFN en CRISPR-technologie proberen ze de genexpressie van de CAG-herhalingen in de hersencellen te verstoren en zo de ziekte te vertragen.[79,80] De effectiviteit van deze aanpak lijkt bij muizen succesvol.[81] Het nadeel van de aanpak via gentherapie is dat het vrijwel onmogelijk is om alle (miljoenen) hersencellen te behandelen in een patiënt. Het is echter de vraag of dit altijd nodig is: ervaring bij een aantal ziektebeelden die verschillend van aard zijn, laat zien dat gedeeltelijke correctie, variërend van 40% tot slechts 10%, voldoende kan zijn om de verschijnselen bij een proefdier of gekweekte menselijke cellen sterk te verminderen of te doen verdwijnen.[82]

CRISPR-technologie zou kunnen worden gebruikt om door middel van kiembaanmodificatie (een deel van) de CAG-herhalingen te verwijderen. Hierdoor zou de ziekte niet, in mildere vorm of op latere leeftijd tot uiting kunnen komen. Bovendien zou het herstelde gen dan doorgegeven worden aan de nakomelingen. Deze aanpak is onderzocht in muizen en de resultaten zijn volgens de onderzoekers hoopgevend.[79]

Er bestaan naast de ziekte van Huntington verschillende andere erfelijke aandoeningen die worden veroorzaakt door een abnormaal aantal herhalingen van een specifiek stuk DNA. Dit worden triplet repeat-stoornissen genoemd.[83] Voorbeelden zijn spinocerebellaire ataxie, fragiele X-syndroom, ziekte van Kennedy en myotone dystrofie.

2.5.3 Invoegen van (delen van) genen

Bij sommige erfelijke aandoeningen ontbreekt een (deel van) een gen of chromosoom, waardoor bepaalde eiwitten niet of foutief worden gevormd. Met behulp van *gene editing*-technologie is het mogelijk om een extra stukje DNA in te voegen op een specifieke plek in het genoom. Daarbij geldt wel: hoe groter de insertie, hoe lastiger het wordt.
Een voorbeeld van een erfelijke ziekte die wordt veroorzaakt door een deletie van een stuk DNA, is de ziekte van Duchenne.

Ziekte van Duchenne: voorbeeld van een aandoening veroorzaakt door het ontbreken van een gen
De ziekte van Duchenne is een erfelijke vorm van spierdystrofie die wordt veroorzaakt door de afwezigheid van het eiwit dystrofine. Door het ontbreken van dit eiwit raken de spieren in het lichaam steeds verder verzwakt. Het is een progressieve ziekte die uiteindelijk ook de hartspier en de ademhalingsfunctie aantast. De meeste Duchenne-patiënten zitten voor hun 12e levensjaar in een rolstoel en worden zelden ouder dan dertig jaar.[84] De ziekte van Duchenne is een recessieve X-chromosomale aandoening en treft voornamelijk mannen, omdat zij slechts één X-chromosoom hebben. Jongens hebben een 50% kans de ziekte te erven van hun moeder als zij drager is.
Het defect in de productie van het dystrofine-eiwit kan worden veroorzaakt door verschillende mutaties (deleties) op het dystrofine-gen op locus Xp21 op het X-chromosoom.[85] Duchenne-deleties zijn zogeheten 'frameshift'-mutaties die een verschuiving van het 'leesraam' in het gen veroorzaken (alsof de spaties in een zin volledig willekeurig zijn ingevoegd). Hierdoor kan geen correct eiwit worden gevormd.

Genezing van de ziekte van Duchenne is niet mogelijk. Het onderzoek naar de ziekte richt zich op dit moment onder andere op gentherapie met behulp van *exon skipping*,[f] waarbij de deletie feitelijk groter wordt. Zo ontstaat een eiwit waarvan een stukje ontbreekt (alsof een deel van een tekst ontbreekt, maar het begin en einde intact zijn). Er ontstaat dan een vorm van deletie die voorkomt bij de ziekte van Becker; eveneens een vorm van spierdystrofie, maar met veel minder ernstige symptomen.[86]
De mogelijkheden van kiembaanmodificatie voor de behandeling van Duchenne zijn onderzocht in muizen. Dit leidde tot zeer variabele resultaten. In sommige gevallen was het foutieve gen nauwelijks, en in andere gevallen volledig hersteld.[87] De mogelijkheden om met

f Het DNA is opgebouwd uit delen die coderen voor eiwitten (exonen) en delen die niet specifiek coderen voor eiwitten (intronen). Bij exon skipping worden stukken van het coderende DNA die fouten bevatten overgeslagen.

behulp van *gene editing*-technieken DNA waarin stukjes ontbreken te repareren, worden beperkt door de maximale grootte van de inserties. Dit betekent dat aandoeningen die worden veroorzaakt door grote deleties van stukken gen of chromosoom niet zonder meer kunnen worden gerepareerd. Dit geldt ook voor het dystrofine-gen. Met de huidige technieken is het bijvoorbeeld niet mogelijk om een volledig dystrofine-gen in te bouwen in het DNA.

Andere erfelijke aandoeningen die worden veroorzaakt door een deletie van een (deel van een) gen of chromosoom zijn bijvoorbeeld Cri du Chat (5p-deletie syndroom), velocardiofaciaal (22q11.2 deletie) syndroom, Wolf-Hirschhorn-syndroom en Jacobsen-syndroom.[88]

2.5.4 Polygene aandoeningen en enhancement

Wanneer een aandoening wordt veroorzaakt door een complex van mutaties op verscheidene genen (al dan niet in combinatie met omgevingsfactoren), wordt gesproken van polygene aandoeningen. Bij deze aandoeningen zal kiembaanmodificatie zeer complex, zo niet onmogelijk zijn.[89] Dit geldt bijvoorbeeld voor genetische afwijkingen die een risicofactor vormen in combinatie met omgevingsfactoren of leefstijl, zoals hartziekten, bepaalde vormen van borstkanker, alzheimer, artritis en suikerziekte.

Behalve voor het herstellen van erfelijke aandoeningen wordt kiembaanmodificatie ook genoemd als mogelijk instrument voor genetische mensverbetering (*human enhancement*) zoals ziekteresistentie of het voorkomen van voedselallergieën of intoleranties (gluten, lactose). Bij deze meer complexe aandoeningen en eigenschappen is echter niet per definitie sprake van een fout in het DNA.

Ter illustratie: 1% van de Amerikaanse bevolking heeft een mutatie in het zogeheten CCR5-gen. Onderzoek heeft uitgewezen dat deze personen resistent zijn voor een infectie met HIV van de R5-variant. Dit zou betekenen dat het aanpassen van het CCR5-gen in de immuuncellen van een patiënt een effectieve behandelmethode tegen deze HIV-variant zou kunnen zijn. En ook: dat men de ‘resistentie’ tegen deze HIV-variant al vanaf de geboorte zou kunnen meegeven door de toepassing van kiembaanmodificatie. Andere voorbeelden van bekende risicofactoren zijn het APOE gen dat het risico op Alzheimer en hartziekten verhoogt, of het PCSK9 gen dat een verhoogde kans geeft op hartfalen.
Regelmatig blijkt echter dat er een reden is waarom een bepaalde genetische opmaak in de populatie aanwezig is gebleven: er zijn soms ándere functies aan gekoppeld. Het aanpassen van genen om het risico op of gevoeligheid voor de ene ziekte te verlagen, kan daarmee het risico op andere ziekten verhogen.
Zo is bekend dat de CCR5-mutatie die beschermt tegen HIV, de vatbaarheid voor het West Nile-virus vergroot.[90] De variant van het APOE gen die in verband wordt gebracht met Alzheimer wordt tevens geassocieerd met de werkzaamheid van het geheugen in jong volwassenen. Het omgekeerde is ook mogelijk: een mutatie die behalve onwenselijke effecten ook een gunstige bijkomstigheid heeft. Zo zijn er aanwijzingen dat mensen met de Delta F508-mutatie die cystische fibrose veroorzaakt, een betere overleving hebben bij een cholera-infectie.[91,92] Het komt dus vaak voor dat één gen verscheidene functies heeft, waarvan

sommige in het voordeel en andere in het nadeel van de conditie van een organisme werken. Dit wordt *antagonistische pleiotropie* genoemd. Genetici vermoeden dat dit voor veel meer genen geldt dan nu bekend is.[93]

Bij de verkenning van de *enhancement*-mogelijkheden van kiembaanmodificatie wordt behalve aan ziekteresistentie ook gedacht aan meer tot de verbeelding sprekende toepassingen zoals aanpassing van uiterlijke kenmerken, intelligentie, sportprestaties, levensduur en niet-menselijke eigenschappen zoals tolerantie voor hoge of lage temperaturen en verbetering van zintuigen. Het gaat vaak om het aanpassen van complexe polygene eigenschappen die in principe geen nadelige effecten of ziekte veroorzaken. Over de vraag of het wenselijk is om dit soort genetische eigenschappen aan te passen, zijn de meningen dan ook verdeeld.
Ter illustratie: voor de genetische opmaak van een topatleet zou kunnen worden ingegrepen in spiervorming en bouw. Overstimulatie van het erythropoietine-gen draagt bijvoorbeeld bij aan een hoger hemoglobinegehalte en biedt een beter zuurstoftransport.[90] Maar topatleten beschikken over veel meer eigenschappen die hen tot de top laten behoren, zoals oog-handcoördinatie, wilskracht, discipline, prestaties onder druk en intelligentie. Over deze eigenschappen is veel minder bekend.[94] Daar komt bij dat ook milieu en voeding een belangrijke invloed hebben op sportprestaties.
Ook bij het vergroten van de intelligentie speelt deze complexiteit. Hoewel uit onderzoek blijkt dat bepaalde genen geassocieerd kunnen worden met intelligentie,[95] wordt deze eigenschap door mogelijk honderden genetische en niet-genetische factoren beïnvloed.[96] Er heerst onder wetenschappers dan ook scepsis als het gaat om de mogelijkheden van kiembaanmodificatie om de intelligentie of andere menselijke eigenschappen te verbeteren.[89,97]

2.6 Wetenschappelijke vraagstukken rond kiembaanmodificatie

Behalve de zojuist besproken technische aspecten van kiembaanmodificatie zijn er ook wetenschappelijke vraagstukken die vooralsnog de mogelijkheden voor kiembaanmodificatie beperken. Deze komen hieronder aan de orde.

2.6.1 Correcte werking en mate van veiligheid

De vraag of *gene editing*-technieken goed werken en veilig zijn als methode voor kiembaanmodificatie, kan worden beantwoord door te kijken naar:
- *effectiviteit* (wordt de beoogde genetische wijziging aangebracht?);
- *nauwkeurigheid* (worden er geen andere – ongewenste – genetische wijzigingen aangebracht (*off target*-effecten)?); en
- *efficiëntie* (wordt de beoogde wijziging in alle cellen op de juiste manier aangebracht en wat is het succespercentage – hoeveel embryo's zijn bijvoorbeeld gemiddeld nodig om een succesvolle kiembaanmodificatie uit te voeren?).

Het onderzoek gericht op verbetering van de effectiviteit, nauwkeurigheid en efficiëntie van het *gene editing*-systeem CRISPR is in volle gang. Begin 2016 claimde een groep wetenschappers uit de VS dusdanig verbeteringen te hebben aangebracht in het systeem dat *off target*-effecten in menselijke cellen niet meer detecteerbaar zijn.[98] Onderzoek in cellijnen of weefsels is echter niet altijd representatief voor de werking in levende organismen.
Genome editing is al succesvol toegepast om kiembaanmodificaties aan te brengen in (zoog)dieren (zowel *in vitro* als *in vivo*), maar zeer beperkt in menselijke embryo's (alleen *in vitro*). De eerste toepassingen van CRISPR-technologie om modificaties aan te brengen in het DNA van menselijke embryo's laten zien dat de techniek niet altijd efficiënt en nauwkeurig werkt en ongewenste effecten kan hebben.

Efficiëntie en nauwkeurigheid van CRISPR-Cas-modificaties bij menselijke embryo's gering

Begin 2015 publiceerden Chinese onderzoekers de resultaten van onderzoek waarbij ze CRISPR-technologie hadden toegepast om het erfelijke materiaal van menselijke embryo's aan te passen.[99]
In het onderzoek werden niet-levensvatbare embryo's gebruikt.[g] De onderzoekers beoogden met behulp van CRISPR het gen voor ß-thalassemie (een erfelijke bloedziekte waarbij chronische bloedarmoede optreedt) te modificeren. Zij rapporteerden onvolledige editing van het DNA in de cellen (mozaïekvorming)[h], onnauwkeurige *editing* en *off target*-mutaties.[i] Van de 86 embryo's doorstonden 71 het proces van CRISPR-injectie. Een deel hiervan (54) werd genetisch getest en hieruit bleek dat in 28 gevallen het DNA inderdaad geknipt was, maar slechts in een fractie hiervan was ook het gecorrigeerde gen ingebracht. De onderzoekers concludeerden dat de effectiviteit en efficiëntie van de techniek nog te gering is om deze te kunnen toepassen in normale embryo's.
In 2016 werd een tweede onderzoek gepubliceerd waarbij CRISPR-technologie was toegepast in menselijke embryo's. De Chinese onderzoekers hadden met behulp van deze *gene editing*-techniek geprobeerd om het CCR5-gen aan te passen in (niet-levensvatbare) embryo's. Een specifieke variant van dit gen wordt in verband gebracht met HIV-resistentie (§ 2.5.4). Ook hier was de efficiëntie van de techniek beperkt succesvol. Van de 26 behandelde embryo's hadden slechts vier de gewenste genetische verandering.[100,27] Bij de vier embryo's traden bovendien *off target*-effecten en mozaïekvorming op. Sommige onderzoekers vermoeden dat de geringe efficiëntie deels samenhing met de genetische opmaak van de embryo's. Dit valt alleen te verifiëren door onderzoek te doen in menselijke embryo's met een normale genetische opmaak.

g. Het betrof hier zogeheten triplonucleaire embryo's, waarbij eicellen door twee zaadcellen tegelijk zijn bevrucht.Deze embryo´s bevatten daardoor drie sets chromosomen en zijn niet levensvatbaar.
h. Bij mozaïekvorming zijn sommige cellen wel, en andere cellen in het lichaam niet gemodificeerd.
i. Off target-mutaties zijn mutaties op andere dan de beoogde en gewenste plaatsen in het DNA. Ze worden veroorzaakt als het CRISPR-systeem een verkeerde plek op het DNA herkent of bindt en daar een onbedoelde verandering teweegbrengt.

2.6.2 Toereikendheid van onderzoek op proefdieren

De afgelopen jaren is het genetisch materiaal van onder meer muizen, ratten, vissen, kippen, varkens, schapen, geiten, koeien, honden en apen gewijzigd met behulp van CRISPR-technologie.[99,101] In medisch onderzoek of fundamenteel onderzoek naar de werking van menselijke genen worden vaak (gehumaniseerde)[j] muizen en ratten gebruikt. Deze proefdieren zijn niet alleen gemakkelijk te houden en te fokken, maar kunnen ook relatief gemakkelijk worden aangepast zodat ze genetische overeenkomsten vertonen met de mens, zowel in de werking van de genen als de genen die betrokken zijn bij ziekten. Genetisch gemodificeerde muizen worden derhalve veel gebruikt als ziektemodel om bepaalde aandoeningen te onderzoeken en behandelingen te ontwikkelen.
Echter, wanneer wordt overgegaan naar klinisch onderzoek met mensen, blijken er niet zelden toch grote verschillen te zijn in de effectiviteit van de ontwikkelde behandelingen.[102] Ook zijn er aanzienlijke verschillen tussen dierlijke en menselijke embryo's als het gaat om fundamentele embryologische mechanismen, de timing van specifieke ontwikkelingen, de formatie en rangschikking van weefsels en de algehele morfologie van het embryo. De activatie van het embryologische genoom vindt bij muizen bijvoorbeeld in het tweecellige stadium plaats, ongeveer één dag na de bevruchting. Bij menselijke embryo's ligt dit moment op het achtcellige stadium, na ongeveer drie dagen. Ook is aangetoond dat essentiële regulatoire genen zoals PAX6 voor neurale ontwikkeling en SOX17 voor kiembaanontwikkeling verschillend functioneren bij muizen en mensen.[103,104,105] Deze verschillen geven aan dat diverse aannames over de ontwikkelingsstadia die zijn gebaseerd op zogeheten 'knockout'-onderzoek bij muizen (waarbij genen worden uitgeschakeld), mogelijk niet representatief zijn voor de menselijke biologie.

Andere dieren, zoals (mens)apen, vertonen veel meer genetische gelijkenissen met de mens; het genoom van de resusaap komt voor 90% overeen met dat van de mens en bij de chimpansee is de overeenkomst zelfs meer dan 98%. Over het algemeen is onderzoek met deze proefdieren daarom representatiever voor de situatie bij de mens. Verschillende onderzoeksgroepen kondigden in 2014 aan meer genetische gemodificeerde apen te willen gaan maken als modelsysteem voor onderzoek naar menselijke ziekten.[106] Maar ook hier gelden beperkingen. In 2016 is een Chinese studie gepubliceerd over een onderzoek waarin genetisch gemodificeerde apen waren gecreëerd met autistische kenmerken.[107] Deze publicatie werd bekritiseerd omdat er vanuit wetenschappelijk oogpunt twijfels zijn over de representativiteit van diermodellen zoals apen voor onderzoek naar psychische aandoeningen.[108]

Het onderzoek met diermodellen roept vanuit het oogpunt van representativiteit de vraag op in hoeverre het gebruiken van dieren voor dit type onderzoek kan worden gerechtvaardigd. Anderzijds kan het onderzoek met diermodellen belangrijke indicaties geven over de veiligheid en efficiëntie van *gene editing*-technieken voor kiembaanmodificatie. Als hier problemen worden ondervonden, zoals *off target*-effecten, zullen deze hoe dan ook eerst

j. Gehumaniseerde proefdieren zijn genetisch aangepast zodat ze menselijke genen tot expressie brengen die geassocieerd worden met bepaalde eigenschappen of ziektebeelden.

moeten worden opgelost voordat kan worden overgegaan op (pre)klinisch onderzoek met menselijke embryo's.
In veel landen bestaan daarnaast ethische bezwaren tegen het gebruik van (mens)apen voor medisch onderzoek. De Europese regelgeving heeft daarom als uitgangspunt dat experimenten met apen alleen toegestaan zijn als er geen alternatieven zijn.[109] In Nederland is onderzoek met apen als proefdier sinds 2002 uitsluitend toegestaan voor een beperkt aantal onderzoeken waarbij geen alternatief beschikbaar is (art. 10 Wet op de dierproeven). Het gaat daarbij om onderzoek met niet-humane primaten (niet-mensapen) zoals resusapen, java-apen en mamoset-apen. Proeven met mensapen, zoals chimpansees zijn verboden.[110]

2.6.3 Beperkingen bij onderzoek op menselijke embryo's

Onderzoek op proefdieren, zelfs met (mens)apen, zal uiteindelijk waarschijnlijk niet voldoende representatief zijn voor mensen. Daarom zal ook onderzoek op menselijke embryo's nodig zijn om de werking en veiligheid van kiembaanmodificatie met behulp van *gene editing*-technieken te onderzoeken. Aan dit soort onderzoek zijn echter juridische en technisch-wetenschappelijke beperkingen verbonden. De juridische beperkingen van embryo-onderzoek worden in hoofdstuk 3 verder uitgewerkt; we bespreken hier de technisch-wetenschappelijke beperkingen.

Op dit moment is in Nederland onder voorwaarden alleen onderzoek met restembryo's toegestaan: embryo's die zijn overgebleven na voortplantingsbehandelingen en die daarna in principe worden vernietigd. Restembryo's kunnen worden verdeeld in verschillende categorieën: gezonde levensvatbare embryo's, aangedane levensvatbare embryo's en niet levensvatbare embryo's. Niet alle categorieën zijn geschikt voor wetenschappelijk onderzoek. De beschikbaarheid van menselijke restembryo's is daarmee beperkt.
Een andere beperking van het gebruik van restembryo's voor wetenschappelijk onderzoek is dat deze al zes tot acht dagen oud zijn. Hierdoor kunnen de allereerste ontwikkelingsstadia van de menselijke embryo-ontwikkeling niet worden onderzocht. Daar komt bij dat bij gebruik van *genome editing* geldt dat deze techniek op elke cel van het embryo moet worden toegepast. Dit betekent dat de kans op variaties (mozaïekvorming) in de beoogde genetische wijziging groter wordt naarmate het embryo verder is ontwikkeld en uit meer cellen bestaat.
Een derde technische beperking waarmee het onderzoek op menselijke embryo's te maken heeft, is de grens die internationaal wordt gehanteerd voor het ontwikkelingsstadium waarbinnen het onderzoek moet worden verricht: veertien dagen. De veertiendagengrens is vooralsnog overigens een theoretisch maximum, omdat het in de praktijk erg lastig is om embryo's te kweken. In 2016 is het echter voor het eerst gelukt menselijke embryo's tot dertien dagen *in vitro* te ontwikkelen.[111]

2.6.4 Meetbaarheid van langetermijneffecten bij klinische toepassing

Verschillende onderzoekers hebben CRISPR-technologie succesvol in de kiembaancellen van dierlijke embryo's toegepast. Wanneer de modificatie wordt aangebracht in een bevruchte

eicel of in een vroeg stadium van een embryo, dan worden de wijzigingen doorgevoerd in elke lichaamscel. Dat betekent dat de effecten bij een volgroeid organisme in de praktijk onomkeerbaar zijn. In een volgende generatie zou evenwel een aangebrachte genetische wijziging theoretisch – met een nieuwe kiembaanmodificatie – weer kunnen worden teruggedraaid. De effecten van kiembaanmodificaties op latere generaties zullen nader moeten worden onderzocht. Daarmee komt de vraag naar de meetbaarheid van langetermijneffecten aan de orde.

De effecten en de consequenties die het gebruik van *gene editing*-technieken voor kiembaanmodificatie bij mensen op langere termijn zal hebben, zijn alleen te toetsen wanneer gemodificeerde menselijke embryo's na terugplaatsing in de baarmoeder volgroeien en vervolgens uitgroeien tot volwassenen. Met behulp van *whole genome sequencing* kan – ook al in een vroeg stadium of zelfs voor de geboorte – het volledige DNA van deze individuen in kaart worden gebracht en worden onderzocht op eventuele *off target*-effecten. Het is de vraag in hoeverre hierbij onderscheid kan worden gemaakt tussen effecten die zijn veroorzaakt door *gene editing*-technieken en effecten die zijn veroorzaakt door andere mutaties. Gedurende de groei, ontwikkeling en celvernieuwing van het menselijke lichaam treden continu spontane mutaties op. Sommige van deze mutaties worden hersteld, andere blijven gehandhaafd en sommige daarvan leveren een (voordelig of nadelig) effect op. Een belangrijke vraag in de discussie betreft de (on)omkeerbaarheid van eventuele nadelige effecten.

Sommige deskundigen vrezen dat kiembaanmodificatie de genenpoel van de mens in de toekomst onomkeerbaar zal veranderen. Anderen stellen dat wijdverbreide veranderingen in de kiembaan problematisch kunnen zijn voor de biologische diversiteit op internationale of globale schaal, maar dat dit in veel mindere mate geldt voor minder ingrijpende wijzigingen in kleine populaties (zoals patiëntengroepen met een zeldzame erfelijke aandoening).
Elke stap in dit proces kent veel variabelen die het ingewikkeld maken om na te gaan welke (mogelijke nadelige) effecten te herleiden zullen zijn tot de kiembaanmodificatie. Kortom: er moet worden nagedacht over de vraag hoe langetermijnrisico's en risico's voor latere generaties kunnen worden onderzocht. En ook over de vraag hoe zulke risico's kunnen worden meegewogen in de besluitvorming over mogelijke klinische toepassing.

2.7 Conclusies bij hoofdstuk 2

De veranderingen die met kiembaanmodificatie worden aangebracht in geslachtscellen zijn voor het ontstane individu onomkeerbaar en worden doorgegeven aan volgende generaties. Kiembaanmodificatie biedt zodoende in theorie mogelijkheden om erfelijke aandoeningen bij nakomelingen te voorkomen. Met behulp van de *gene editing*-technieken zoals CRISPR kunnen sommige genetische aandoeningen in het embryo worden hersteld.
Behalve voor het herstellen van erfelijke aandoeningen wordt kiembaanmodificatie ook genoemd als mogelijk instrument voor genetische mensverbetering (*human enhancement*) zoals ziekteresistentie. Het aanpassen van genen om het risico op of gevoeligheid voor

de ene ziekte te verlagen, blijkt echter het risico op andere ziekten te kunnen verhogen. Over de mogelijkheden van kiembaanmodificatie om de intelligentie of andere menselijke eigenschappen te verbeteren heerst onder wetenschappers scepsis.

Uit de voorbeelden in dit hoofdstuk kan worden afgeleid dat, hoewel van beide duidelijke voorbeelden te benoemen zijn, het onderscheid tussen genezing en *enhancement* niet altijd strikt te maken is, evenals het onderscheid tussen een defect en een gezond gen. De ontwikkelingen rondom *genome editing* technieken zullen dit soort vragen opnieuw op de agenda zetten (§ 4.3.4). Kiembaanmodificatie door middel van *gene editing*-technieken heeft vooralsnog de meeste potentie bij monogenetische aandoeningen: erfelijke ziekten waarvan het merendeel van de kenmerken worden veroorzaakt door een mutatie in één gen. Er hoeft dan slechts op één plaats in het gen een verandering te worden aangebracht en dat is relatief eenvoudig.
De toepassingsmogelijkheden van kiembaanmodificatie bij polygene aandoeningen (aandoeningen die door verscheidene genen worden veroorzaakt) of bij aandoeningen die niet volledig erfelijk zijn, zijn volgens wetenschappers gering.
Als kiembaanmodificatie als een moreel aanvaardbare optie wordt beschouwd om erfelijke aandoeningen bij het nageslacht te voorkomen, is meer onderzoek nodig naar de werking en veiligheid van *gene editing*-technieken voor deze toepassing. Daarbij moet worden gekeken naar de effectiviteit, nauwkeurigheid en efficiëntie van de methode, bijvoorbeeld aan de hand van proefdieronderzoek. Dergelijk onderzoek heeft echter ook beperkingen, omdat proefdieren zoals muizen en ratten niet volledig representatief zijn voor de mens. Het gebruik van proefdieren die genetisch sterker overeenkomen met de mens (zoals apen) roept ethische bezwaren op. De mogelijkheden voor onderzoek met menselijke restembryo's hebben technische beperkingen.
Kortom, er liggen diverse technisch-wetenschappelijke vraagstukken die moeten worden opgelost om de onzekerheden rond de werking en veiligheid van *genome editing* technologie bij kiembaanmodificatie te kunnen verkleinen of wegnemen.
Daarbij moet worden opgemerkt dat wetenschappelijk onderzoek met proefdieren en menselijke embryo's nooit 100% zekerheid zal kunnen bieden over een effectieve, nauwkeurige en efficiënte toepassing van kiembaanmodificatie. Alleen klinische toepassing zal uiteindelijk deze vragen kunnen beantwoorden en daarmee komt de vraag boven wanneer de risico's klein genoeg zijn en de mogelijke voordelen groot genoeg om deze stap te zetten.

3. Juridische aspecten

Dit hoofdstuk belicht de internationale, Europese en nationale wet- en regelgeving over de toelaatbaarheid van genetische modificatie van embryo's. De beschrijving spitst zich toe op punten waar de Nederlandse wetgeving wringt met (a) de behoefte om wetenschappelijk onderzoek te verrichten naar kiembaanmodificatie en deze techniek ook klinisch toe te passen, of (b) de internationale wetgeving. De zogenoemde ggo-regelgeving voor onderzoek en toepassing van genetische modificatie wordt in dit hoofdstuk buiten beschouwing gelaten.
Aan bod komen achtereenvolgens de internationale mensenrechten die beogen de menselijke waardigheid te borgen (§ 3.1), de internationale verdragen en verklaringen op het terrein van genetische modificatie (§ 3.2 en § 3.3) en de Europese en Nederlandse en wet- en regelgeving rond embryo's (§ 3.4).
Tot op heden is het kweken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden in Nederland verboden. De minister van VWS heeft echter in 2016 een brief aan de Tweede Kamer gestuurd waarin ze aankondigt de Embryowet aan te passen, zodat onder strikte voorwaarden het kweken van embryo's voor een beperkt aantal onderzoeksdoeleinden mogelijk wordt.[112]

3.1 Mensenrechten

De mensenrechten hebben tot doel dat ieder mens, waar ook ter wereld, kan leven in menselijke waardigheid. Een precieze definitie van menselijke waardigheid is er niet, maar het begrip wordt in diverse contexten geassocieerd met fysieke en psychische integriteit, individuele autonomie, materiële levensomstandigheden en gelijkheid.[113]
De mensenrechten zijn vastgelegd in internationale verdragen en verklaringen, bijvoorbeeld in de Universele Verklaring van de Rechten van de Mens (UVRM), het Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke Rechten (IVBPR) en het Europees Verdrag tot bescherming van de rechten van de mens en de fundamentele vrijheden (EVRM).
Mensenrechten in nationale grondwetten worden grondrechten genoemd. Mensenrechten en grondrechten leggen aan overheden enkele *negatieve verplichtingen* op ter bewaking en bescherming van de fundamentele rechten van burgers.[114] Dit betekent dat overheden zich moeten onthouden van bepaalde handelingen waarmee zij rechten of vrijheden van mensen zouden schenden. Het gaat dan bijvoorbeeld om het recht op eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer (art. 10 Grondwet) en het recht op onaantastbaarheid van het lichaam (art. 11 Grondwet), op welke rechten geen inbreuk gemaakt mag worden behalve als deze beperkingen bij of krachtens een wet worden gesteld. Daarnaast leggen mensenrechten en grondrechten ook positieve verplichtingen op aan staten: zij dienen zich (actief) in te spannen om bepaalde rechten en vrijheden te waarborgen. Hierbij kan worden gedacht aan het treffen van maatregelen ter bevordering van de volksgezondheid (art. 22, eerste lid Grondwet).
Bepalingen van verdragen waarbij Nederland partij is en die een ieder kunnen verbinden, hebben na bekendmaking direct bindende kracht (art. 93 Grondwet). Artikel 94 van de Grondwet stelt bovendien dat wanneer nationale wetgeving in strijd is met bepalingen van

verdragen, deze wetgeving geen toepassing vindt. Verdragsbepalingen die voor een ieder verbindend zijn (en bekend zijn gemaakt) hebben 'rechtstreekse werking'. Of een bepaling voor een ieder verbindend is hangt af van de bedoeling van de opstellers van het verdrag (was rechtstreekse werking de bedoeling van de opstellers) en de inhoud van de bepaling (is de verdragsbepaling concreet genoeg). Indien een bepaling 'een ieder verbindend is' dan kunnen particulieren zich rechtstreeks op deze bepaling beroepen, ongeacht het bestaan van regelgeving in het nationale recht.[127]

3.2 Verdragen en verklaringen op het terrein van kiembaanmodificatie

Op het terrein van genetische aanpassing van menselijke cellen zijn er zowel mondiaal als Europees ook enkele relevante verdragen van kracht. Voor kiembaanmodificatie bij mensen (zowel het onderzoek ernaar als de klinische toepassing ervan) zijn internationaal met name twee UNESCO-verklaringen van belang, te weten de Universele Verklaring over het menselijk genoom en de mensenrechten (uit 1997) en de Universele Verklaring over bioethiek en mensenrechten (uit 2005).

Tekst van UNESCO-verklaringen over mensenrechten in relatie tot het menselijk genoom en bio-ethiek

International Declaration on the Human Genome and Human Rights (1997)
Artikel 5 (a): Research, treatment or diagnosis affecting an individual's genome shall be undertaken only after rigorous and prior assessment of the potential risks and benefits pertaining thereto and in accordance with any other requirement of national law.
Artikel 11: Practices which are contrary to human dignity, such as reproductive cloning of human beings, shall not be permitted. States and competent international organizations are invited to co-operate in identifying such practices and in taking, at national or international level, the measures necessary to ensure that the principles set out in this Declaration are respected.

Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (2005)
Artikel 2: The aims of this Declaration are:
(a) to provide a universal framework of principles and procedures to guide States in the formulation of their legislation, policies or other instruments in the field of bioethics;
(b) to guide the actions of individuals, groups, communities, institutions and corporations, public and private;
(g) to safeguard and promote the interests of the present and future generations;
Artikel 16: The impact of life sciences on future generations, including their genetic constitution, should be given due regard
Artikel 20: Appropriate assessment and adequate management of risk related to medicine, life sciences and associated technologies should be promoted.

Daarnaast is er het in 1997 door de Raad van Europa opgestelde Biogeneeskundeverdrag.[k] Artikel 13 van dit verdrag bepaalt dat ingrepen die tot doel hebben verandering te brengen in het menselijk genoom alleen mogen worden verricht voor preventieve, diagnostische of therapeutische doeleinden en uitsluitend als hiermee niet wordt beoogd een verandering aan te brengen in het genoom van nakomelingen (§ 3.4.4).

De wetgeving en de rechtspraak in Nederland worden op het terrein van de gezondheidszorg op dit moment echter vooral beïnvloed door het EVRM. Onder het recht op zelfbeschikking zoals in het bijzonder beschermd door artikel 8 van dit verdrag, valt bijvoorbeeld het recht van individuen om ingevroren (rest)embryo's voor onderzoek ter beschikking te stellen.[115] Ook de vrijheid van mensen om te beslissen om al dan niet kinderen te krijgen en om al dan niet gebruik te willen maken van kunstmatige voortplantingstechnieken vallen onder de reikwijdte van artikel 8 EVRM.[116]
Het Europees Hof voor de Rechten van de Mens heeft zich vooralsnog niet expliciet uitgesproken over de juridische status van het embryo. Tussen de verdragsstaten bestaat hierover geen overeenstemming. Bij verschil van mening over dit soort moreel gevoelige aangelegenheden laat het Hof veel ruimte aan nationale overheden om zaken naar eigen inzicht te regelen, zij het binnen bepaalde grenzen.

3.3 EU-Verordening: geen belemmering voor eventueel toestaan van onderzoek

Ook de Europese Unie (EU) kent regelgeving met betrekking tot *gene editing* technologieën. Het gaat in het bijzonder om drie 'Verordeningen', EU-Verordening 536/2014 heeft betrekking op klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en EU-Verordeningen 726/2004 en 1394/2007 op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Daarnaast is de Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik van belang.
Verordeningen zijn rechtstreeks van toepassing in de lidstaten. EU-richtlijnen dienen te worden omgezet in nationale wetgeving. Lidstaten wordt daarbij een bepaalde brandbreedte geboden. Ze kunnen zelf bepalen op welke manier zij het doel van de richtlijn willen gaan bereiken. CRISPR-Cas is op basis van Richtlijn 2001/83/EG als een geneesmiddel te kwalificeren omdat het voldoet aan de (functionele) definitie van geneesmiddel uit artikel 1 van de Richtlijn. Het is een substantie (RNA–moleculen en Cas9 eiwit) die wordt gebruikt om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen (art. 1, tweede lid Richtlijn 2001/83/EG).
Artikel 90 van de EU-Verordening 536/2014 bepaalt dat geen klinische proeven voor gentherapie mogen worden verricht die leiden tot modificatie van de kiembaan en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon. Dit verbod was eerder al opgenomen in de voorloper van de verordening, Richtlijn 2001/20/EG. Richtlijn 2001/20/EG heeft er

k Voluit: Verdrag tot bescherming van de mens en de waardigheid van het menselijk leven met betrekking tot de toepassing van de biologie en de geneeskunde.

indertijd in Nederland toe geleid dat het voorstel voor de Embryowet tijdens de parlementaire behandeling is aangepast. Er was aanvankelijk voorzien in de mogelijkheid om het kiembaanmodificatieverbod op termijn op te heffen. Deze mogelijkheid is uit het wetsvoorstel geschrapt (§ 3.4.6).
Fundamenteel onderzoek naar kiembaanmodificatie met embryo's *in vitro* valt echter buiten de werkingssfeer van artikel 90 EU-Verordening 536/2014 omdat bij dergelijk onderzoek het gemodificeerde embryo niet wordt (terug)geplaatst in een vrouw. Dit laatste is van belang omdat volgens de huidige rechtsleer een embryo *in vitro* niet wordt gekwalificeerd als een proefpersoon.
Indien het gemodificeerde embryo voor onderzoeksdoeleinden wel wordt (terug)geplaatst dan is artikel 90 EU-Verordening 536/2014 waarschijnlijk wel van toepassing omdat de foetus in dat stadium, tijdens de zwangerschap, niet als een zelfstandige entiteit (mens) kan worden beschouwd (§ 3.4.1). Het embryo kan niet los worden gezien van (het lichaam van) de vrouw. Het heeft ook geen rechtspersoonlijkheid (§3.4.1). Met als gevolg dat het farmacologisch effect zich voordoet in het lichaam van de vrouw. Dit betekent dat sprake is van geneesmiddelenonderzoek (gentherapie) dat leidt tot modificatie van de kiembaan van de proefpersoon. Dat is verboden volgens de EU-Verordening 536/2014. Echter, uitgaande van de definitie van gentherapie uit EU-Verordening 1394/2007 is CRISPR-Cas een geneesmiddel voor geavanceerde therapie. Voor deze bijzondere categorie geneesmiddelen is in Richtlijn 2001/83 (art. 3, zevende lid) een uitzondering opgenomen ten aanzien van het vereiste dat alleen geregistreerde geneesmiddelen in de handel mogen worden gebracht. Onder bepaalde voorwaarden mogen ziekenhuizen geneesmiddelen voor geavanceerde therapie maken voor de 'eigen patiënten' zonder dat daar voor een handelsvergunning nodig is. De daarvoor vereiste toestemming wordt op nationaal niveau gegeven en gereguleerd.

3.4 Nederlandse wet- en regelgeving rond het embryo

3.4.1 Juridische status embryo: geen rechtspersoonlijkheid, wel beschermwaardig

In Nederland ontstaat op grond van artikel 1:2 Burgerlijk Wetboek rechtspersoonlijkheid vanaf de geboorte. Dit betekent dat een kind niet eerder dan bij de geboorte rechten krijgt. Het is wel mogelijk om een foetus als geboren aan te merken indien het belang van de ongeborene daarom vraagt. Het kan hierbij gaan om vermogensrechtelijke (erfrecht) en in de rechtspraktijk ook om niet-vermogensrechtelijke belangen, zoals kinderbeschermingsmaatregelen.[117]
Zolang het kind zich in de baarmoeder bevindt, is er in het Nederlandse rechtssysteem wel sprake van een 'progressieve rechtsbescherming'. Dit houdt in dat de mate van rechtsbescherming toeneemt naarmate de foetus groeit. De juridische positie van de menselijke vrucht verandert dus tijdens de ontwikkeling: de beschermde status van de foetus wordt steeds steviger naarmate de duur van de zwangerschap vordert en het kind-in-wording levensvatbaarder wordt.[118,119,120,121] Een embryo (*in vitro*) geniet minder bescherming dan een ingenestelde menselijke vrucht, die weer minder bescherming geniet dan een zelfstandig levensvatbare foetus. In de literatuur wordt door sommige auteurs bepleit dat de beschermde status van de ongeborene al ontstaat vanaf de verwekking en dat bij het gebruik van kunstmatige voort-

plantingstechnieken de bedoelde rechtsbescherming ontstaat vanaf het moment van de innesteling van het embryo in de baarmoeder omdat dan kan worden gesproken van een zwangerschap.[122] De morele status van het embryo komt nader aan de orde in hoofdstuk 4.

3.4.2 Strenge voorwaarden voor wetenschappelijk onderzoek met embryo's

De invloed van de mensenrechtenverdragen (vooral het Biogeneeskundeverdrag; § 3.4.4) op de Nederlandse wetgeving over de rechtsbescherming van het embryo is zichtbaar in de *Wet houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's* (Embryowet). Deze wet is van toepassing op kiembaanmodificatie. Ook stelt de wet voorwaarden aan het doen van onderzoek met menselijke zaad- en eicellen, embryo's en foetussen.
Een embryo is volgens artikel 1, sub c van de Embryowet 'een cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens'.[l] Een foetus wordt in de wet gedefinieerd als een embryo in het menselijk lichaam (art. 1 sub d, Embryowet).
De Embryowet stelt grenzen aan medische handelingen met embryo's. De wetgever beoogt daarmee enerzijds de menselijke waardigheid en het respect voor het menselijk leven te waarborgen, maar anderzijds ook recht te doen aan het belang van wetenschappelijk onderzoek ter verbetering van vruchtbaarheidstechnieken.[123] Dit balanceren tussen twee belangen komt bijvoorbeeld tot uiting in het feit dat een aantal medische handelingen met geslachtscellen en embryo's op grond van de wet verboden is, terwijl andere handelingen onder bepaalde voorwaarden zijn toegestaan.

Als kiembaanmodificatie in beginsel wordt beschouwd als een aanvaardbare optie dan zal eerst wetenschappelijk onderzoek nodig zijn naar de werking, effectiviteit en mogelijke nadelige effecten van de gebruikte technieken. Het is daarvoor noodzakelijk om embryo's te kweken, zie ook hoofdstuk 2. Dit is echter in Nederland vooralsnog verboden (art. 24 Embryowet). *Restembryo's* mogen wel worden gebruikt voor onderzoek. Hiervoor gelden vanwege de beschermwaardigheid van het embryo strenge eisen (art. 10 e.v. Embryowet).

Onderzoek met embryo's moet op grond van de Embryowet door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) vooraf worden getoetst (art. 3 Embryowet). Het uitvoeren van dergelijk onderzoek zonder goedkeuring van de CCMO is verboden. Het onderzoek moet aan strikte voorwaarden voldoen. Dit geldt zowel voor onderzoek met embryo's die niet zullen worden teruggeplaatst (preklinisch embryo-onderzoek) als voor onderzoek met embryo's waarbij dat wel gebeurt (klinisch embryo-onderzoek), art. 16 e.v. Embryowet.

De voorwaarden waaraan het preklinisch embryo- onderzoek moet voldoen zijn:
1. Het moet gaan om onderzoek waarvan redelijkerwijs aannemelijk is dat de kennis die het onderzoek zal opleveren van belang is voor de geneeskunde (art.10 Embryowet).
2. Het antwoord op de onderzoeksvraag moet niet op een andere manier kunnen worden verkregen (art.10 Embryowet).

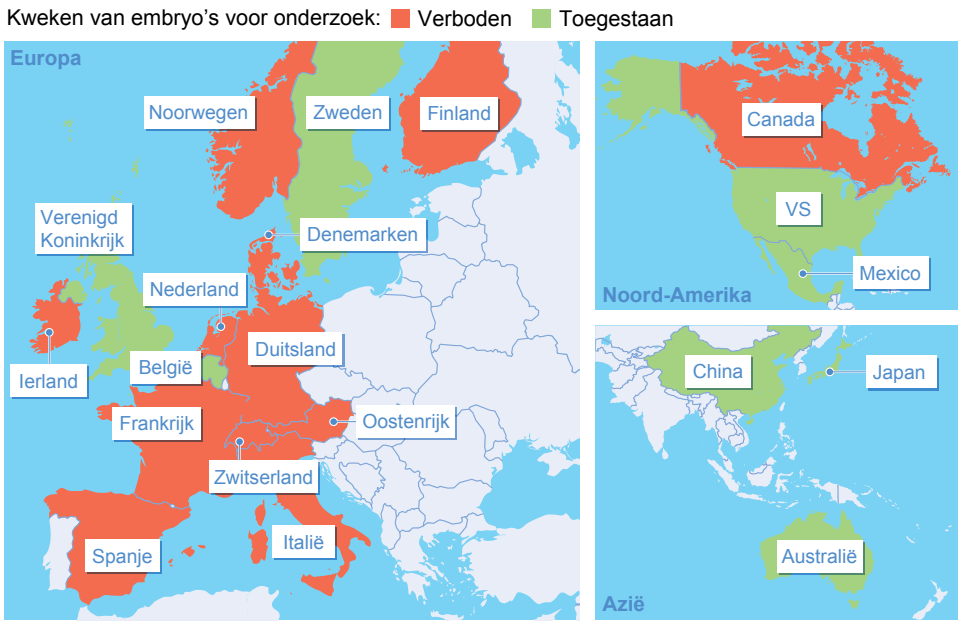
l Strikt genomen zou hieruit kunnen worden afgeleid dat niet-levensvatbare embryo's zoals gebruikt in het onderzoek van Liang *et al.* (2015) in Nederland niet onder de Embryowet vallen.

3. Het onderzoeksprotocol moet zijn goedgekeurd door de CCMO.
4. Het donorpaar moet schriftelijke toestemming hebben gegeven nadat het schriftelijk is ingelicht over het doel en de aard van het onderzoek (informed consent). De inlichtingen moeten op zodanige wijze worden verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat het donorpaar de informatie heeft begrepen. Bovendien dient het donorpaar genoeg bedenktijd te krijgen, zodat het op basis van de inlichtingen een zorgvuldig overwogen beslissing kan nemen (art. 8 Embryowet).
5. Het embryo mag niet langer dan veertien dagen worden doorontwikkeld buiten het lichaam (art. 24, sub e Embryowet).

De onder punt 5 genoemde veertiendagengrens voor de maximale duur van onderzoek met menselijke embryo's geldt in de meeste landen. In de Nederlandse gezondheidsrechtelijke literatuur wordt hiervoor onder andere als argument aangedragen dat de innesteling in de baarmoeder bij een embryo *in vivo* ongeveer na twee weken is afgerond. In de 'leer van de toenemende beschermwaardigheid' is de innesteling een belangrijk overgangsmoment dat gepaard gaat met een hoger niveau van rechtsbescherming.[132,124,135,125,126]

3.4.3 Wetenschappelijk onderzoek met gekweekte embryo's niet toegestaan

In sommige landen is (fundamenteel) onderzoek met speciaal daarvoor gecreëerde embryo's toegestaan (Engeland, Zweden, Japan), in andere landen niet (Duitsland, Frankrijk, Italië en Spanje) (zie figuur 5).[127]



Figuur 5 **Waar mogen embryo's worden gekweekt voor onderzoek?**

Het verbod op het kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek is in Nederland beoogd als een tijdelijk verbod. In art. 33, tweede lid van de Embryowet staat dat het verbod vervalt op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip. In artikel 9, artikel 11 en in artikel 24, sub b worden de voorwaarden uitgewerkt waaronder de embryo's tot stand mogen worden gebracht voor wetenschappelijk onderzoek wanneer het verbod vervalt. Deze voorwaarden zijn:

- het wetenschappelijk onderzoek moet leiden tot nieuwe inzichten op het terrein van onvruchtbaarheid, kunstmatige voortplantingstechnieken, erfelijke of aangeboren aandoeningen of transplantatiegeneeskunde;
- het wetenschappelijk onderzoek kan niet worden verricht met restembryo's;
- de schriftelijke toestemming van het donorpaar moet voldoen aan de informed consent-eisen die ook worden gesteld aan het wetenschappelijk onderzoek met restembryo's (zie art. 5, 6 en 7 Embryowet).

Uit de wetsgeschiedenis blijkt dat de wetgever geen principieel bezwaar had tegen het kweken embryo's voor onderzoek. Maar de wetgever vond wel dat het kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek een verdergaande inbreuk vormde op het respect voor leven dan het gebruiken van restembryo's. Deze embryo's zijn immers overgebleven na kunstmatige voortplantingsbehandelingen en zouden anders (toch) worden vernietigd.[123] Terwijl gekweekte embryo's worden gemaakt met de intentie om nooit uit te groeien tot mens maar enkel te dienen voor onderzoek (zie ook hoofdstuk 4). Deze grotere inbreuk kan volgens de wetgever gerechtvaardigd zijn in het licht van het belang van wetenschappelijk onderzoek dat kan bijdragen aan betere medische hulp.
In de memorie van toelichting bij de wet noemt de wetgever drie redenen voor de keuze van de regering om toch een tijdelijk verbod in te stellen:

1. het nog ontbreken van maatschappelijk draagvlak;
2. de wens om niet te veel uit de pas te lopen met wetgeving in andere Europese landen (op dat moment was het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek nog alleen toegestaan in het Verenigd Koninkrijk);
3. de overweging dat het verbod bij de stand van de wetenschap op dat moment geen belangrijke belemmering voor onderzoek leek op te werpen.[140]

3.4.4 Geen ratificatie Biogeneeskundeverdrag, wel voorstel tot verruiming Embryowet

Het Biogeneeskundeverdrag is in 1997 opgesteld door de Raad van Europa. Het verdrag is direct in 1997 door Nederland ondertekend, met de intentie tot ratificatie. Nederland heeft echter in 2016 afgezien van ratificatie, onder andere vanwege het verbod op het kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek dat in het verdrag is opgenomen. Dit verbod strookt volgens de regering niet meer met de voortschrijdende technische ontwikkelingen op het terrein van de voortplantingsgeneeskunde.
De minister van VWS heeft voorafgaand aan het besluit om het Biogeneeskundeverdrag niet te ratificeren, laten onderzoeken of het verbod om speciaal embryo's tot stand te brengen voor onderzoek klinisch relevante medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen in de weg staat. In het hieruit voortvloeiende rapport *Onderzoek naar speciaal kweken*[128]

wordt net als in de beide evaluatierapporten over de Embryowet[55,54] geconcludeerd dat fundamenteel onderzoek naar de vroege embryonale ontwikkeling alsmede preklinisch onderzoek naar de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken door het verbod worden belemmerd. Mede naar aanleiding hiervan kondigde de minister aan artikel 24 van Embryowet dusda-nig te willen verruimen dat het ook in Nederland mogelijk wordt om onder voorwaarden menselijke embryo's te creëren voor bepaalde onderzoeksdoeleinden. Deze voorwaarden zijn:

1. het onderzoek moet kunnen leiden tot nieuwe inzichten en moet direct relevant zijn voor de kliniek;
2. het onderzoek kan niet worden verricht met restembryo's;
3. het onderzoek en de uitvoering moet voldoen aan de geldende kwaliteitseisen voor wetenschappelijk onderzoek;
4. het medisch doel weegt op tegen de bezwaren van het speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's, waaronder de belasting van de donoren.

Het conceptwetsvoorstel wordt medio 2017 verwacht.

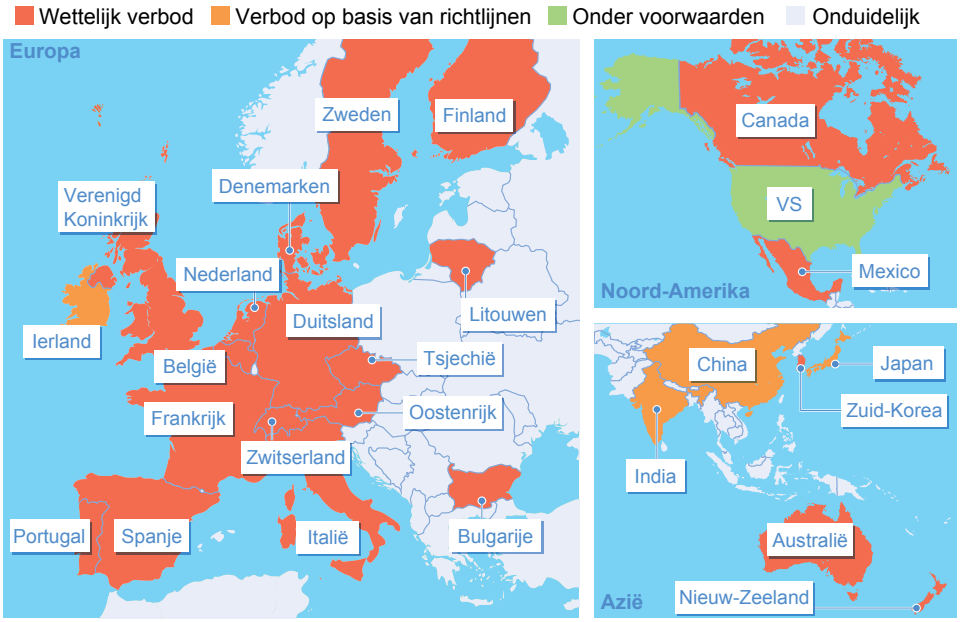
Op het niet ratificeren van het Biogeneeskundeverdrag door Nederland is (flinke) kritiek geuit in de (rechts)literatuur. In dit mensenrechtenverdrag voor de gezondheidszorg worden de belangrijkste uitgangspunten voor de biogeneeskunde en de rechten van patiënten geformuleerd, zoals menselijke waardigheid, gelijke toegang tot medische voorzieningen, informatie en toestemming, het recht op privéleven, non-discriminatie enzovoort. Volgens deze auteurs plaatst Nederland zich door het niet ratificeren van het verdrag op medisch ethisch terrein buiten de internationale rechtsorde. Er wordt betoogd dat Nederland daarmee het belang van onderlinge Europese afstemming en het creëren van een minimum beschermingsniveau aan mensenrechten in de gezondheidszorg miskent. [129,130,131]

3.4.5 Beslisrecht bij degenen voor wie de embryo's tot stand zijn gebracht

In de Embryowet zijn regels opgenomen over de vraag wie er zeggenschap heeft over geslachtscellen en embryo's. Deze regels zijn van toepassing in de situatie waarin geslachtscellen en/of embryo's ter beschikking worden gesteld voor andere doeleinden dan de 'eigen' zwangerschap, te weten voor donatie of wetenschappelijk onderzoek (art. 8 Embryowet). De zeggenschap over geslachtscellen komt toe aan diegene van wie ze afkomstig zijn (art. 5 e.v. Embryowet).[132,135] Het beslisrecht over *in vitro*-embryo's berust bij diegene van wie de zaad- of eicellen afkomstig zijn, mits zij ook de zogenoemde wensouders zijn (art. 8 Embryowet).[133,135] De zeggenschap berust aldus bij degenen ten behoeve van wie de embryo's tot stand zijn gebracht (de wensouders).[134] Zij moeten gezamenlijk beslissen over de (toekomst van het) embryo.
Volgens het Europees Hof voor de Rechten van de Mens maakt een verbod op het doneren van restembryo's voor wetenschappelijk onderzoek een inbreuk op het respect voor het privéleven (art. 8 EVRM). De keuzevrijheid van de koppels om te bepalen wat er met hun embryo's gebeurt, is volgens het Europees Hof een belangrijke waarde.[135]

3.4.6 Beperkt kiembaanverbod: celkerntransplantaties toegestaan

Een tweede reden waarom Nederland heeft afgezien van ratificatie van het Biogeneeskundeverdrag (naast het verbod op het kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek), is dat het verdrag een absoluut verbod op kiembaanmodificatie bevat. Nederland kent een *beperkt* kiembaanmodificatieverbod (zie figuur 6).[186] Het is op basis van de Embryowet verboden om opzettelijk de kern te wijzigen van menselijke kiembaancellen waarmee een zwangerschap tot stand wordt gebracht (art. 24, sub g). Uit de gebruikte for-mulering in de wetstekst kan worden afgeleid dat wetenschappelijk onderzoek waarbij kiem-baanmodificatie plaatsvindt wel is toegestaan, mits er geen zwangerschap ontstaat. Verder is het op grond van de wet toegestaan om veranderingen aan te brengen in het mitochondriaal DNA. Dat is immers erfelijk materiaal dat zich buiten de celkern bevindt. Volgens de wetgever blijft bij die procedure het belangrijkste van het embryo behouden, te weten de kern die de erfelijke eigenschappen bevat die medebepalend zijn voor de ontwikkeling van de bijzon-dere persoonskenmerken. Vanuit deze redenatie maakt een wijziging van het mitochondriële DNA geen onaanvaardbare inbreuk op het respect voor menselijk leven (§ 4.3.3).[136]



Figuur 6 **Waar is klinische toepassing van humane kiembaanmodificatie toegestaan?**

3.5 Conclusies bij hoofdstuk 3

In Nederland is het op dit moment toegestaan om onder bepaalde voorwaarden onderzoek te doen met restembryo's. Het kweken van embryo's voor het doen van wetenschappelijk

onderzoek is vooralsnog verboden. Hierdoor is fundamenteel onderzoek naar de vroege ontwikkeling van het embryo alsmede preklinisch onderzoek naar de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken, zoals celkerntransplantaties en kiembaanmodificatie ter voorkoming van erfelijke ziektes bij het nageslacht, niet mogelijk.

De wetgever acht het creëren van embryo's voor onderzoek een grotere inbreuk op het respect voor leven en daarmee op de menselijke waardigheid dan het gebruik van restembryo's. Het verbod op het kweken van embryo's voor onderzoek betreft een tijdelijk verbod. Dat is ingesteld omdat bij het opstellen van de wet het maatschappelijk draagvlak voor dergelijk onderzoek ontbrak, Nederland niet uit de pas wilde lopen ten opzichte van andere landen en het verbod de wetenschappelijke ontwikkelingen op het terrein van de voortplantingsgeneeskunde niet leek te frustreren.

De wetgeving voor embryo-onderzoek is inmiddels in een aantal andere ons omringende landen soepeler geworden. Daarnaast begint het verbod, door onder andere de ontdekking van *gene editing*-technologieën zoals CRISPR, een belemmering te vormen voor de mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek.[141] De regering heeft om die reden een verruiming van de Embryowet aangekondigd. Met deze voorgenomen verruiming moet het ook in Nederland mogelijk worden om onder strikte voorwaarden embryo's te creëren voor bepaald wetenschappelijk onderzoek.

De klinische toepassing van celkerntransplantatie is in Nederland wettelijk toegestaan, maar de toepassing van kiembaanmodificatie niet. Het argument van de wetgever is dat het bij celkerntransplantatie alleen gaat om een wijziging van het mitochondriële DNA, dat slechts een zeer klein deel van het totale DNA betreft en dat zich buiten de celkern bevindt.

De EU-Verordening 536/2014 bevat een verbod inzake klinisch geneesmiddelenonderzoek waarbij de kiembaan van de proefpersoon genetisch wordt gewijzigd. Het genetisch gewijzigde embryo *in vitro* wordt niet als proefpersoon gezien. Hierdoor vormt de EU-Verordening geen belemmering voor het eventueel herzien van de Embryowet en het mogelijk maken van wetenschappelijk onderzoek naar kiembaanmodificatie voor bepaalde geneeskundige doeleinden.

4. Ethische discussie

Om wetenschappelijk onderzoek te doen naar (mogelijke klinische toepassingen van) kiembaanmodificatie is het noodzakelijk dat er embryo's speciaal voor onderzoeksdoeleinden worden gekweekt. Afgezien van de juridische haken en ogen die hierbij aan de orde zijn, roept dit ook ethische vragen op. De ethische aspecten van het onderzoek naar en de eventuele klinische toepassing van kiembaanmodificatie staan centraal in dit hoofdstuk.
De context van verschillende opvattingen en belangen waarbinnen de discussie over deze onderwerpen zich afspeelt, wordt geschetst in § 4.1. Vervolgens beschrijven we de argumenten in de discussie over de aanvaardbaarheid van onderzoek met embryo's en het onderscheid tussen rest- en kweekembryo's (§ 4.2). Aansluitend staan we stil bij de wenselijkheid van de klinische toepassing van kiembaanmodificatie. Daarbij komen de volgende onderwerpen aan de orde: het belang van embryo-onderzoek naar kiembaanmodificatie, het belang van het hebben van genetisch 'eigen' kinderen, het belang van het toekomstige kind, rechtvaardige verdeling en gelijke toegang tot middelen en de maakbaarheid van de mens (§ 4.3).

4.1 Context

4.1.1 Diversiteit belanghebbenden

In de discussie over kiembaanmodificatie zijn diverse belanghebbenden en betrokkenen te onderscheiden: de algemene samenleving (burgers of 'niet-patiënten'), patiënten en (wens) ouders met een erfelijke aandoening, zorginstellingen, artsen, wetenschappers; ngo's (zoals patiëntenverenigingen voor erfelijke aandoeningen), bedrijven en de overheid.
Deze groepen hebben elk hun eigen (morele) opvattingen over de wetenschappelijke ontwikkelingen rond kiembaanmodificatie. Het gaat om waarden en normen die soms in de loop der tijd kunnen verschuiven. Ook tussen individuen uit dezelfde groep bestaan soms grote verschillen van mening. Sommigen vinden bijvoorbeeld dat kiembaanmodificatie als nieuwe optie onder bepaalde voorwaarden wenselijk is ter voorkoming van erfelijke aandoeningen bij volgende generaties; anderen vrezen voor de maatschappelijke acceptatie van en zorg voor mensen met een erfelijke aandoening wanneer kiembaanmodificatie mogelijk wordt. Sommige mensen met een erfelijke aandoening zijn tevreden met hun kwaliteit van leven of voelen zich (tot de ziekte zich openbaart) geen patiënt. Anderen zijn bereid om (vooralsnog) onbekende risico's te nemen om de aandoening bij nakomelingen te voorkomen.[32,33]

Het voorkomen van bepaalde aandoeningen door genetische interventie, wordt door sommigen beschouwd als discriminerend voor mensen met een erfelijke aandoening. Het suggereert volgens hen dat het uitsluiten of voorkomen van erfelijke afwijkingen nastrevenswaardig is en dat het impliceert dat personen met een dergelijke afwijking ongewenst zijn. In reacties op dat bezwaar is erop gewezen dat een ziekte ongewenst vinden niet impli-

ceert dat men de getroffen *personen* niet respecteert. Ongewenst zijn de *gevolgen* van de gezondheidsproblemen voor een kind en het gezin.
Bezorgdheid bestaat er ook over de mogelijkheid dat de zorg voor (erfelijk) zieken en gehandicapten zou kunnen verminderen, wanneer de opvatting gemeengoed zou worden dat mensen zelf 'schuld' zouden dragen aan hun ziekte (die immers voorkomen had kunnen worden).
Deze discussies zijn niet nieuw; zij speelden ook in relatie tot bijvoorbeeld prenatale screening en pre-implantatie genetische diagnostiek.[137,138,139,m] Deze interventies lijken inmiddels breed geaccepteerd. Dit betekent niet dat de samenleving het over deze onderwerpen volledig 'eens' is geworden, maar wel dat er binnen de samenleving voldoende draagvlak bestaat om het aan mensen, voor wie de behandeling in kwestie relevant kan zijn, onder voorwaarden ter beschikking te stellen. Het gaat dan om het bieden van reproductieve opties aan de (wens)ouders die daarin geïnteresseerd zijn.

4.1.2 Diversiteit in (publieke) opinie

Ten tijde van de opkomst van CRISPR zijn er diverse artikelen in de populair-wetenschappelijke en publieke media verschenen. Ook op radio en tv kwamen wetenschappers aan het woord. Sommigen benadrukten de mogelijkheden van deze techniek om ziekten te voorkomen, anderen schetsten doemscenario's over 'supermensen' en 'designerbaby's'.
Niet lang daarna (begin 2016) werden de eerste resultaten van publiekspeilingen over het onderwerp gepubliceerd. Uit een Nederlandse peiling kwam naar voren dat een ruime meerderheid (85%) van de deelnemers het eigen DNA zou laten aanpassen om een erfelijke ziekte te voorkomen. Men is voorzichtiger wanneer het om het aanpassen van het DNA van nakomelingen gaat; 65% van de deelnemers zou een eigen kind voor de geboorte laten modificeren om een ziekte te voorkomen. De deelnemers bleken aanzienlijk minder enthousiast over het aanpassen van DNA om ziekteresistentie te verkrijgen (30%) of de intelligentie te vergroten (15%).[140]

Dit beeld sluit aan bij twee Amerikaanse onderzoeken die eveneens een grote terughoudendheid onder het publiek lieten zien ten aanzien van aanpassingen op het vlak van mensverbetering.[141,142] Uit deze en andere onderzoeken blijkt echter dat ook kiembaanmodificatie ter voorkoming van (ernstige) ziekten in de VS kritisch wordt bekeken.[143]
Een wereldwijde opiniepeiling onder 12.000 personen uit 185 landen laat zien dat veel mensen kritisch zijn over het gebruik van kiembaanmodificatie voor 'niet-gezondheidsdoeleinden'. Een andere opvallende bevinding uit dit onderzoek is dat het al dan niet hebben van een erfelijke aandoening niet kon worden geassocieerd met een positieve of negatieve houding tegenover kiembaanmodificatie. Dit illustreert de diversiteit aan individuele opvattingen binnen groepen van betrokkenen en belanghebbenden, zoals patiënten.

m Omdat deze discussie niet nieuw is en ook niet wezenlijk verschilt van de discussie die wordt gevoerd over de positie van mensen met een erfelijke ziekten en gehandicapten in relatie tot prenatale screening en pre-implantatiediagnostiek, volstaat dit advies met een verwijzing naar de adviezen van de Gezondheidsraad over prenatale screening (2001 en 2016) en naar het advies van de Gezondheidsraad over over PGD (2006).

Uit onderzoek komt naar voren dat de acceptatie van nieuwe (medische) technologieën kan verschuiven in de loop der jaren.[144] Dit is in het verleden gebleken bij bijvoorbeeld de anticonceptiepil, plastische chirurgie en in-vitrofertilisatie.[145] Tegelijkertijd zullen er ook altijd (groepen) mensen bestaan die bezwaren hebben en blijven behouden tegen deze technologieën.

Kortom: de publieke opinie als eenduidig geheel bestaat niet; 'het publiek' is niet uniform en opinies blijken veranderlijk. Dit betekent niet dat de opvattingen van betrokkenen en burgers niet van belang zijn. Het in kaart brengen daarvan kan een belangrijk instrument zijn voor het identificeren van aspecten die van belang zijn voor *governance* en beleidsvorming. Opiniepeilingen gebruiken niet zelden extreme voorbeelden (bijvoorbeeld ten aanzien van ziekte en *enhancement*) en zijn daardoor niet goed te interpreteren wanneer het gaat om het grijze gebied en grensgevallen. Daar is ruimte nodig voor genuanceerdere dialoog. Hierop gaat hoofdstuk 5 nader in.

4.2. Onderzoek met menselijke embryo's

Voordat kiembaanmodificatie eventueel kan worden gebruikt voor klinische toepassingen, is verder onderzoek noodzakelijk (zie hoofdstuk 2). Het gaat dan om onderzoek met menselijke embryo's in een zeer vroeg stadium van de ontwikkeling, onder andere om de veiligheid en effectiviteit van *genome editing*-technieken zoals CRISPR in de praktijk te onderzoeken. Bij wetenschappelijk onderzoek met embryo's wordt (beginnend) menselijk leven onderworpen aan menselijke handelingen. Dat roept vragen op over de waarde van het embryo, waar niet iedereen hetzelfde gewicht aan toekent.

4.2.1 Morele status van het embryo

De opvattingen over de beschermwaardigheid van embryo's variëren sterk. Hier wordt kort ingegaan op de ideeën over de beschermwaardigheid van embryo's *in vitro*. De opvattingen kunnen grofweg worden ingedeeld in drie groepen [137, 146,147,153]

1. Sommigen vinden dat het embryo *in vitro* vanaf het eerste begin een gelijke beschermwaardigheid heeft of moet hebben als geboren mensen. Deze visie kan op verschillende uitgangspunten worden gebaseerd. Een daarvan is dat het embryo een menselijk wezen is, een eenheid van lichaam en ziel. Dit is een veelgenoemde opvatting in de christelijke ethiek. Er zijn ook theologische opvattingen die een toenemende waarde voorstaan, zoals onder punt 3 beschreven en theologische opvattingen die waarde hechten aan het embryo vanaf het moment waarop het een ziel krijgt.[148,149] Dat gebeurt volgens verschillende religieuze tradities op verschillende momenten tijdens de embryonale ontwikkeling. Een andere opvatting is dat het embryo een 'potentiële persoon' is, waarbij wordt uitgegaan van een modern persoonsbegrip. In deze opvatting is onder andere zelfbewustzijn een belangrijk criterium. Beslissend voor de beschermwaardigheid is het gegeven dat het embryo kán uitgroeien tot een menselijke persoon. Aan deze potentialiteit

wordt volledige beschermwaardigheid toegekend. Hoe de volledige beschermwaardigheid ook precies wordt onderbouwd, het zal vanuit deze visie onaanvaardbaar zijn om embryo's als onderzoeksobject te gebruiken.[125]

2. Anderen zijn van mening dat het embryo *in vitro* geen morele status heeft op grond waarvan het als beschermwaardig kan worden aangemerkt. Het vermogen uit te groeien tot een menselijk persoon wordt in deze opvatting niet gezien als een voor een embryo wezenlijke bestemming, maar slechts als een mogelijkheid. De waarschijnlijkheid hiervan is afhankelijk van de vraag of het embryo wordt (terug)geplaatst in de baarmoeder. Deze visie impliceert trouwens niet dat met embryo's *in vitro* alles mag gebeuren; de beschermwaardigheid van een embryo kan bijvoorbeeld gebaseerd zijn op de betekenis voor anderen. Deze 'symboolwaarde' kan er toe leiden dat een bepaald gebruik wordt afgekeurd niet omwille van het embryo zelf maar omwille van de gemeenschap waar binnen het een sociale of morele betekenis heeft.[125,150]
3. Ten slotte is er de visie dat het embryo *in vitro* een relatieve waarde heeft. Op grond van zijn menselijke oorsprong en zijn vermogen uit te groeien tot persoon heeft het embryo volgens deze opvatting een intrinsieke waarde op grond waarvan het bescherming verdient. Vaak wordt aan deze visie toegevoegd dat de beschermwaardigheid toeneemt naar mate het embryo zich verder ontwikkelt.[151,152,153,154] De beschermwaardigheid van het embryo is echter niet absoluut. Er kunnen andere belangen zijn, die in moreel opzicht zwaarder wegen dan deze beschermwaardigheid. Uitgaande van deze visie rijst de vraag voor welke 'zwaarder wegende belangen' de beschermwaardigheid van het embryo moet wijken.

Deze laatste visie: de toenemende beschermwaardigheid, ligt ten grondslag aan de bestaande wet- en regelgeving over embryo's en foetussen in Nederland. In eerdere adviezen heeft de Gezondheidsraad zich ook voor deze visie uitgesproken.

4.2.2 Onderzoek met menselijke (rest)embryo's

Op dit moment is in Nederland – onder strikte voorwaarden – onderzoek met restembryo's toegestaan. In die gevallen is dus aanvaard dat het belang van wetenschappelijk onderzoek zwaarder weegt dan de beschermwaardigheid van het embryo.

Voor al het onderzoek met menselijke embryo's wordt internationaal een grens gehanteerd die het maximale ontwikkelingsstadium vaststelt waarbinnen onderzoek mag worden verricht: veertien dagen.[168] Er zijn verschillende juridische en ethische argumenten voor deze veertiendagengrens. Zoals aangegeven in hoofdstuk 3 geldt als juridisch argument dat de innesteling in de baarmoeder bij een embryo *in vivo* na ongeveer twee weken is afgerond. In de ethische argumentatie wordt vaak het argument van de 'ontologische individualiteit' ingebracht. Vanaf veertien dagen kan het embryo zich niet langer meer in tweeën splitsen (waarmee een eeneiige tweeling zou ontstaan) en is er dus sprake van een individu. Er wordt verschillend gedacht over het gewicht dat aan dit argument moet worden toegekend.
Anderen vinden een grens van vier tot zes weken verdedigbaar, omdat het embryo dan voor het eerst sensaties kan hebben en de grondstructuur van de grote hersenen zijn gevormd.[137]

In deze opvatting bestaat er een analogie tussen het begin van hersenactiviteit en de hogere hersendood: zoals de persoon ophoudt te bestaan als hij onomkeerbaar de functies van cerebrum verliest die bewust zijn mogelijk maken, zo komt hij pas tot ontstaan bij het begin van hersenactiviteit en de aanwezigheid van de noodzakelijk voorwaarden voor het beschikken van geestelijke vermogens en bewustzijn.

4.2.3 Onderscheid tussen restembryo's en kweekembryo's

Niet alle categorieën embryo's zijn, zoals uiteengezet in § 2.6.3, even geschikt voor elk wetenschappelijk onderzoek. Het wetenschappelijk onderzoek met restembryo's naar kiembaanmodificatie heeft beperkingen. Ten eerste kunnen de vroegste ontwikkelingsstadia van het menselijk embryo aan de hand van restembryo's niet worden onderzocht. Ten tweede zijn restembryo's al meercellig, waardoor er een grotere kans is op variaties (mozaïekvorming) in de beoogde genetische wijziging dan bij kiembaanmodificatie in een eencellig embryo.
Voor wetenschappelijk onderzoek naar kiembaanmodificatie is dus het creëren van embryo's noodzakelijk. De wetgever beschouwt echter het creëren van embryo's voor onderzoek als een grotere inbreuk op het respect voor leven dan het doen van wetenschappelijk onderzoek met restembryo's (zie hoofdstuk 3).[139]

Het verschil in benadering tussen en waardering van rest- en kweekembryo's kan gebaseerd worden op het argument van instrumentalisering. Restembryo's zijn oorspronkelijk gecreëerd voor voortplantingsbehandelingen en hadden ten tijde van hun creatie de kans uit te groeien tot mens. Daarmee kan worden gesteld dat deze embryo's mede gecreëerd zijn als doel in zichzelf en niet slechts als middel. Uiteindelijk worden restembryo's vernietigd, als ze over blijven na een behandeling, tenzij er wetenschappelijk onderzoek mee plaats vindt. Ook kunnen ze worden afgestaan voor donatie.[139]
Wanneer embryo's speciaal worden gecreëerd voor wetenschappelijk onderzoek, is met zekerheid te zeggen dat ze niet zullen uitgroeien tot mensen. De embryo's worden slechts tot stand gebracht voor het doel van wetenschappelijk onderzoek. De komst van deze embryo's introduceert volgens sommigen een nieuwe categorie menselijk leven: menselijk leven dat vanaf het eerste moment is voorbestemd om zuiver instrumentele in plaats van intrinsieke en relationele waarden te dienen.[155]
Het verschil tussen rest- en kweekembryo's is volgens sommigen echter niet zo absoluut als geschetst. Sommigen betogen dat het creëren van meer embryo's dan nodig voor een vruchtbaarheidsbehandeling eveneens instrumentaliserend is. Ter wille van de kans van slagen van de vruchtbaarheidsbehandeling worden er immers meestal (en bij PGD altijd) – waar mogelijk - meer embryo's gecreëerd dan dat er terug zullen worden geplaatst in de baarmoeder en dan nodig is voor het tot stand brengen van een zwangerschap. Daarom kan niet gesteld worden dat deze embryo's allemaal (ook) als doel gecreëerd zijn, een deel van de embryo's is ook in dit geval slechts als middel gecreëerd, namelijk ten behoeve van de vruchtbaarheidsbehandeling. Er valt op voorhand niet te zeggen welke van de embryo's de kans zullen krijgen uit te groeien tot een mens, maar (vrijwel) zeker is dat een aantal dit niet zal doen.

Dit verklaart ook dat er discussie is over de vraag of het creëren van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek kwalitatief en moreel bezien anders is, en met name meer instrumentaliserend, dan het creëren van (surplus) embryo's voor vruchtbaarheidsbehandelingen. In beide situaties worden embryo's als middel gecreëerd en gebruikt om een hoger doel te realiseren, respectievelijk zwangerschap en wetenschappelijk onderzoek, al is dat in het eerste geval, volgens sommigen, niet uitsluitend als middel.

De beschreven instrumentalisering van embryo's bij zowel vruchtbaarheidsbehandelingen als onderzoek is voor de Gezondheidsraad geen reden om aan te nemen dat het in geen enkel geval gerechtvaardigd is om embryo's te kweken voor onderzoek. In de afweging spelen uiteraard de ervaren noodzaak en de uiteindelijke doelen van het wetenschappelijk onderzoek een belangrijke rol.
Een aspect dat in dit verband volgens de Gezondheidsraad wel moreel relevant is, is dat voor kweekembryo´s eiceldonoren en spermadonoren nodig zijn. De vrouwen die eicellen doneren worden daarbij belast met risico's en ongemakken van de donatie.[139,156]

De Gezondheidsraad vindt, al met al, dat voor het kweken van embryo's voor belangrijk, wetenschappelijk onderzoek een eventueel verschil in mate van instrumentalisatie niet doorslaggevend wordt. Volgens de Gezondheidsraad is het belang van wetenschappelijk onderzoek naar kiembaanmodificatie zo zwaarwegend dat creatie van embryo's daardoor gerechtvaardigd is. De raad tekent hierbij wel aan dat altijd eerst zal moeten worden bezien of het betreffende onderzoek met restembryo's kan worden uitgevoerd. Alleen als dat niet mogelijk is, behoort gebruik van kweekembryo's voor het betreffende onderzoek tot de mogelijkheden.

4.3 Klinische toepassing

De vraag of wetenschappelijk onderzoek naar *gene editing* technologieën aanvaardbaar is, kan niet los worden gezien van de vraag of klinische toepassing van kiembaanmodificatie moreel aanvaardbaar kan zijn. Het antwoord op deze vraag hangt in sterke mate af van het beeld van het goede leven dat men heeft. Een goed leven kan betekenen, leren leven met de (medische) beperkingen en hetgeen je gegeven is, in plaats van te streven naar perfectie.[166] Echter, in de Nederlandse samenleving is een verlangen naar een gezond, eigen kind over het algemeen geaccepteerd, zoals blijkt uit de acceptatie en bekostiging van voortplantingstechnieken.

Een belangrijke overweging is verder dat áls kiembaanmodificatie veilig en effectief is, en er geen andere of betere alternatieven voorhanden zijn voor mensen met een erfelijke aandoening, het als de morele plicht van artsen kan worden gezien om deze mogelijkheid te bieden.[156]
De Gezondheidsraad heeft zich eerder op het standpunt gesteld dat kiembaanmodificatie met therapeutisch oogmerk in beginsel aanvaardbaar is: "Het wegnemen van ziekte rechtvaardigt in principe het ingrijpen in het erfelijkheidsmateriaal als dit definitieve gevolgen heeft voor het nageslacht".[139,156]

4.3.1 Een genetisch eigen kind

Er zijn alternatieven voor kiembaanmodificatie die wensouders met een erfelijke aandoening de mogelijkheid bieden om een gezond kind te krijgen. Er zijn mogelijkheden om een helemaal (zie 4.3.2) of deels eigen kind te krijgen. Er zijn in de eerste plaats alternatieven waaraan een donor (van sperma of eicellen) te pas moet komen zodat het kind soms maar 'deels eigen' zal zijn. En er zijn in de tweede plaats alternatieven waarbij geheel moet worden afgezien van de wens om genetisch eigen kind te krijgen, zoals embryodonatie, adoptie en pleegzorg.
Koppels prefereren doorgaans een genetisch eigen kind boven adoptie of donorinseminatie.[157] Dat blijkt ook uit de manier waarop ICSI (een vruchtbaarheidsbehandeling waarbij één spermacel rechtstreeks wordt ingebracht in een eicel), in de jaren negentig werd omarmd als alternatief voor donorinseminatie. Hoewel de techniek duur is en belastend voor (met name) de vrouw, is er nauwelijks discussie geweest over de voorkeur van ICSI boven donorinseminatie.[158]
Er kunnen psychologische redenen worden aangevoerd voor het verlangen naar genetisch 'eigen' kinderen. Eén reden is het 'doorgeefargument'. Dit komt erop neer dat mensen zich willen voortplanten om hun genen te laten overleven. Het gaat hierbij niet om de soort mens als geheel, maar om het individuele doorgeven. Het iets laten doorleven van het individu in de genetische keten van de generaties en hun geschiedenis.
Ook het 'herkenningsargument' speelt een rol. Genen hebben op allerlei manieren invloed op de kenmerken van het individu. Genetische verwantschap leidt tot herkenning. Die herkenning is belangrijk omdat individuen mede door hun plaats in de (familie)geschiedenis worden wie ze zijn. Genetische verwantschap betekent voor velen dat men ergens bij hoort. Voor de een zal dat belangrijker zijn dan voor de ander, maar het maakt evenzeer deel uit van de identiteit als de sociale en culturele geschiedenis.[159,160]

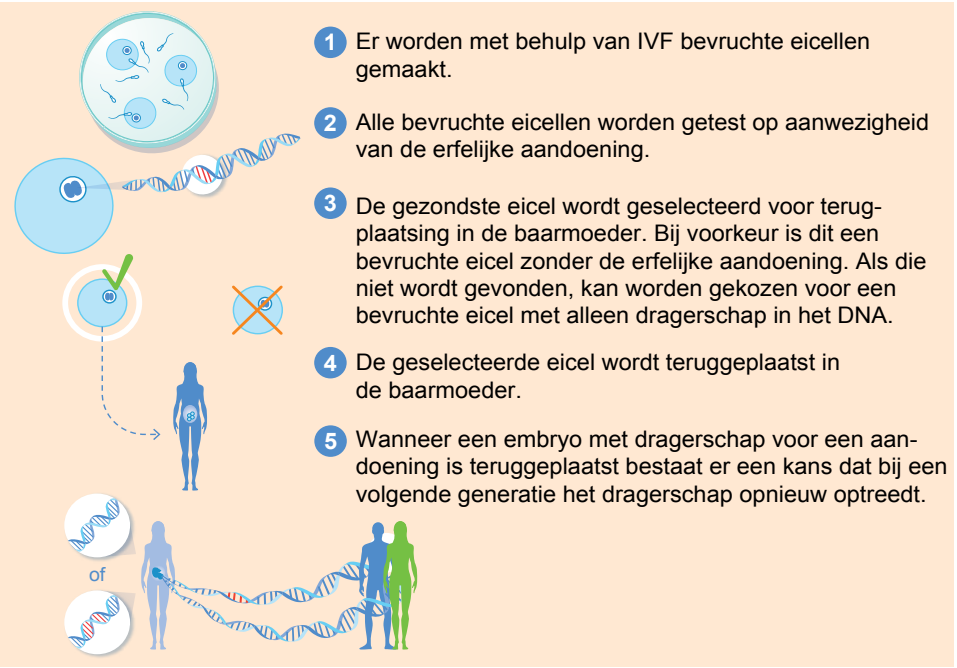
4.3.2 Alternatieven

Prenatale diagnostiek en embryoselectie door middel van pre-implantatiediagnostiek (PGD) zijn alternatieven voor kiembaanmodificatie waarmee wensouders eveneens een genetisch eigen kind kunnen krijgen zonder erfelijke aandoening.

Bij prenatale diagnostiek wordt door middel van analyse van het DNA van cellen van vruchtwater of de placenta onderzocht of de foetus een erfelijke afwijking heeft. Het doel van prenatale diagnostiek is het bieden van reproductieve keuzemogelijkheden aan koppels. Bij een positieve (dat wil zeggen ongunstige) testuitslag kunnen zij ervoor kiezen de zwangerschap uit te dragen en zich voor te bereiden op een kind met een erfelijke afwijking, of kunnen zij besluiten de zwangerschap af te breken.
Bij embryoselectie door middel van pre-implantatiediagnostiek (PGD) wordt er door middel van in-vitrofertilisatie een aantal embryo's gecreëerd voor de wensouders (van wie er tenminste één een genetische aandoening heeft of daar drager van is). Vervolgens wordt vastgesteld welke embryo's de aandoening hebben en welke embryo's niet. Eén van de gezonde embryo's wordt teruggeplaatst om een zwangerschap tot stand te brengen. Bij voorkeur is dit een

Kiembaanmodificatie

Embryoselectie



Figuur 7 **Verschil tussen kiembaanmodificatie en PGD met embryoselectie**

embryo dat de mutatie horend bij de genetische aandoening niet heeft. Het is echter ook mogelijk een gezond embryo dat drager is van de aandoening terug te plaatsen (zie figuur 7).

Als er bij PGD met embryoselectie een zwangerschap ontstaat na terugplaatsing van een drager-embryo, is het individu dat ontstaat gezond, maar wel drager van de afwijking. Wanneer er bij dit individu een kinderwens ontstaat, kan dit – wanneer de partner ook drager is – leiden tot een verhoogde kans op een aangedaan kind. Daarom heeft het de voorkeur – waar mogelijk – een embryo terug te plaatsen dat geen drager is van de genetische aandoening.

Embryoselectie door PGD in Nederland

Pre-implantatiediagnostiek (PGD) is in Nederland toegestaan. De meest voorkomende aandoeningen waarvoor PGD in Nederland wordt toegepast zijn: de ziekte van Huntington, erfelijke borst- en eierstokkanker, myotone dystrofie type I (de ziekte van Steinert), familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP), het Marfan-syndroom, neurofibromatose type I, cystische fibrose, spinale spieratrofie, het fragiele X-syndroom, hemofilie A/B, de ziekte van Duchenne / spierdystrofie en chromosomale afwijkingen waarbij een van de ouders drager is.

PGD is niet in alle gevallen mogelijk, bijvoorbeeld wanneer één van beide partners dominant homozygoot is voor een aandoening (bijvoorbeeld de ziekte van Huntington) of beide partners recessief homozygoot zijn (cystische fibrose). PGD wordt ook beperkt door het aantal beschikbare eicellen dat kan worden geoogst en bevrucht. Als er PGD wordt gevraagd voor een nieuwe indicatie moet dit worden voorgelegd aan de landelijke indicatiecommissie PGD.

Er zijn zeldzame gevallen waarbij kiembaanmodificatie de enige optie is voor een genetisch eigen kind (zie hoofdstuk 2). Maar ook indien dat niet zo is, kan kiembaanmodificatie voordelen bieden boven de geschetste alternatieven. Als kiembaanmodificatie efficiënt is zal namelijk niet alleen de ziekte maar ook het (recessieve) gen voor de ziekte niet meer voorkomen bij de volgende generatie. Verder heeft kiembaanmodificatie net als PGD het voordeel dat de kans kleiner is dat wensouders voor de lichamelijk en emotioneel belastende keus komen te staan van zwangerschapsafbreking.

Sommige wetenschappers verwachten dat uiteindelijk bij kiembaanmodificatie minder embryo's nodig zullen zijn dan bij PGD voor het tot stand brengen van een zwangerschap. Dit hangt af van de efficiëntie van de techniek die wordt gebruikt en de kwaliteit van de verandering die daarmee kan worden aangebracht in het genoom van het embryo. Op basis van de huidige stand van zaken in wetenschappelijk onderzoek naar kiembaanmodificatie door middel van CRISPR kan dit echter niet worden onderbouwd (zie hoofdstuk 2).

4.3.3 Menselijke waardigheid en identiteit

Er zijn ook argumenten die tegen het aanbrengen van wijzigingen in het genoom van embryo's kunnen worden ingebracht. Deze argumenten verwijzen meestal naar het begrip

'menselijke waardigheid'. Dit begrip heeft zich historisch ontwikkeld en kent allerlei betekenislagen.[161] Het wordt gezien als een intrinsieke eigenschap van de mens. Het wordt vaak in verband gebracht met het respect voor het menselijk leven, individuele autonomie en de plicht indien nodig het lijden van mensen te voorkomen.

Drie argumenten tegen kiembaanmodificatie

Het eerste argument tegen kiembaanmodificatie is het 'directe' deontologische argument dat ingrijpen in de kiembaan strijdig is met het principe van respect voor de menselijke waardigheid en dus als intrinsiek verwerpelijk moet worden beschouwd. Humane kiembaanmodificatie zal voor een deel van de mensen binnen onze samenleving altijd onaanvaardbaar zijn omdat er kunstmatig wordt ingegrepen in de natuur.[172]

Ten tweede is er het 'indirecte' consequentialistische argument dat mogelijk negatieve gevolgen bij de huidige stand van de kennis nog onbekend zijn, zodat verantwoorde toepassing vooralsnog niet mogelijk is.[172] Er bestaat op dit moment internationale consensus over de stellingname dat bij de huidige stand van de wetenschap, gericht ingrijpen in de menselijke kiembaancellen onverantwoord is, aangezien de risico's naar ernst en omvang niet zijn te overzien. Er is nog onvoldoende bekend over mogelijke negatieve gevolgen voor een uit gemodificeerde kiembaancellen tot stand gebracht individu en ook niet over de gevolgen die zich uitstrekken over toekomstige generaties. Zoals eerder aangegeven gaat het bij eenmaal volgroeide individuen om onomkeerbare veranderingen.

Ten derde is er het argument dat draait om de erkenning van het recht van mensen een niet door gericht ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven. Vanuit dit gezichtspunt is de autonomie van de mens in het geding, aangezien toekomstige personen die later moeten leven met nu aangebrachte veranderingen in de kiembaan, niet in staat zijn gesteld daarmee in te stemmen. Hier kan tegen worden ingebracht dat niemand heeft kunnen instemmen met zijn of haar genetische opmaak. Bij kiembaanmodificatie is het echter zo dat ouders bewust (onomkeerbare) keuzes maken voor hun toekomstige kind. Hierdoor wordt volgens sommigen de ruimte tot zelfbepaling voor het kind ingeperkt, en hun verhouding tot hun ouders (hun 'makers') fundamenteel veranderd. [153,172,166,162]

Argumentatie voor kiembaanmodificatie als vorm van respect voor menselijke waardigheid

Zoals beschreven in § 3.2.2 is het verschil in wetgeving tussen celkerntransplantatie en kiembaanmodificatie gebaseerd op de aanname dat het modificeren van mitochondriën het DNA niet (wezenlijk) verandert. Het gaat volgens de wetgever bij celkerntransplantatie om slechts een minieme wijziging in de genetische identiteit. Het belangrijkste van het embryo blijft behouden, te weten de kern die de erfelijke eigenschappen bevat die medebepalend zijn voor de ontwikkeling van de bijzondere persoonskenmerken. Bij modificatie van het genetisch materiaal in de celkern worden daarentegen volgens de wetgever wel wijzigingen aangebracht die de genetische identiteit veranderen. Wetenschappelijk onderzoek laat echter zien dat het mitochondriële DNA, hoewel klein in aandeel ten opzichte van het totale DNA, een zeer belangrijke functie heeft (zie hoofdstuk 2). De vraag of een wij-

ziging in DNA de identiteit van het embryo verandert, is bovendien niet alleen een wetenschappelijke, maar ook een filosofische vraag.

Of de identiteit inderdaad verandert is onder andere van belang voor de vraag of met kiembaanmodificatie de belangen van het toekomstige kind kunnen worden geschaad, zoals het principe van het recht op een 'open toekomst'. Het principe van een open toekomst houdt in dat elk kind het recht heeft op condities die nodig zijn om later een autonoom persoon te worden. Dit betekent dat ouders de plicht hebben om ervoor te zorgen dat kinderen over een zo breed mogelijke handelingscompetentie beschikken.[163]

Sinds Aristoteles wordt er onderscheid gemaakt tussen kwalitatieve identiteit en numerieke identiteit. Van kwalitatieve identiteit wordt gesproken als twee dingen of mensen dezelfde eigenschappen of kwaliteiten hebben. Een eeneiige tweeling is kwalitatief identiek. Ze zijn niet numeriek identiek omdat het twee verschillende personen betreft. Een belangrijke maar moeilijke vraag in de discussie is welke veranderingen in het DNA een individu kan doormaken zonder dat de numerieke (ook wel ontologische) identiteit verandert en er dus een ander persoon ontstaat. Over de vraag of de numerieke identiteit verandert bij celkerntransplantatie verschillen de meningen in de literatuur.[164,165,166]

Indien met het aanbrengen van wijzigingen in het genetisch materiaal in de mitochondriën of de celkern inderdaad de numerieke identiteit van het embryo verandert, heeft dat belangrijke implicaties. Deze wijzigingen kunnen dan immers geen schade berokkenen aan het toekomstige kind, omdat dit specifieke kind pas is ontstaan ná de modificatie. Het belang van dat toekomstige kind kan dan ook niet worden geschaad en dus ook niet het principe van het recht op een open toekomst. Hierbij zij nog opgemerkt dat velen de mening zijn toegedaan dat het embryo sowieso niet ontologisch identiek is aan de latere persoon; § 4.3.1. De vraag is dan niet of we toekomstige kinderen mogen veranderen, maar wat voor soort kinderen we op deze wijze tot stand willen brengen.

Wanneer er wel sprake is van een ongewijzigde numerieke identiteit is de vraag of een kiembaanmodificatie het recht op de open toekomst zou schaden. Het gaat er dan om dat het embryo veranderd is, zodat het leidt tot kwalitatieve veranderingen in de toekomstige persoon: namelijk van iemand mét naar iemand zónder een ernstige ziekte. Dit is een verandering die een open toekomst eerder bevordert dan beperkt. Voor zover veranderingen in celkern DNA hetzelfde effect hebben, namelijk het voorkomen van ernstige ziekte, is er geen reden om deze veranderingen verschillend te duiden waar het gaat om hun effect op de identiteit.

Op basis van bovenstaande argumentatie heeft de Gezondheidsraad in 2001 opgemerkt dat bij celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekte de menselijke waardigheid niet wordt geschonden.[156] Integendeel, hier moet celkerntransplantatie juist worden beschouwd als een vorm van respect voor de menselijke waardigheid, indien het doel is lijden te voorkomen door het wegnemen van ziekteoorzaken. Mits de techniek veilig toepasbaar is, worden de belangen van toekomstige personen door het vervangen van ziek-

makende door gezonde mitochondriale genen niet geschaad, maar juist gediend. Dezelfde redenering gaat op voor kiembaanmodificatie; mits de techniek veilig toepasbaar is.

4.3.4 De maakbare mens en designerbaby's

De mogelijkheden van *gene editing*-technologieën reiken in theorie verder dan het voorkomen van ernstige ziekten. In de toekomst is het wellicht ook mogelijk om bijvoorbeeld risicofactoren (kanker, hart- en vaatziekten) te reduceren of genen te (de)activeren die een rol spelen bij ziekteresistentie (zoals HIV). Daarnaast worden in de literatuur (hypothetische) vooruitzichten genoemd, zoals het aanpassen van mensen zodat zij specifieke eigenschappen op het gebied van intelligentie, uiterlijk of fysieke vermogens krijgen.[97] Voor sommigen is dit ondenkbaar en ontoelaatbaar, voor anderen slechts een uitbreiding van de mogelijkheden die ouders nu ook al hebben om hun kinderen te 'vormen'.[167,168,169,162]
Toekomstperspectieven als deze roepen discussie op over de vraag of we nieuwe technieken zoals kiembaanmodificatie ook mogen inzetten om de mens te verbeteren (*human enhancement*), of dat er grenzen moeten zijn aan de maakbaarheid van de mens.

Het begrip *human enhancement* laat zich moeilijk definiëren.[169] Volgens sommigen staat enhancement voor alle mogelijke manieren waarop wij onszelf en ons functioneren verbeteren. Onder deze ruime definitie valt ook het dragen van een bril en de uitvinding van het schrift.[170] Volgens anderen is er een verschil tussen verbeteringen die zijn aangebracht door technologische ingrijpen in de biologie en tussen veranderingen die dat niet doen.[171]
De verschillende definities hebben gemeenschappelijk dat ze allemaal gericht zijn op het verbeteren van eigenschappen of functies. Die verbeteringen kunnen op drie niveaus plaatsvinden:[169] (1) het verbeteren van abnormaal functioneren; (2) het optimaliseren en perfectioneren van normale menselijke capaciteiten en (3) het toevoegen en creëren van geheel nieuw capaciteiten. Vaak wordt een onderscheid gemaakt tussen medische behandeling (1) en enhancement (2 en 3). Dit onderscheid is echter niet altijd scherp. Denk bijvoorbeeld aan verbeteringen die ziekte beogen te voorkomen, zoals vermindering van risicofactoren of versterking van immuniteit. Dit zou medische enhancement kunnen worden genoemd.

In de discussie over *enhancement* wordt vaak verwezen naar de geschiedenis van eugenetica. Veel mensen asscociëren dit begrip met de tweede wereldoorlog en het naziregime, waar specifieke groepen mensen onvrijwillig werden gesteriliseerd en van het leven beroofd om een 'beter' ras te bewerkstelligen. De geschiedenis van eugenetica is veelomvattender. In zowel Europa als in de VS bestonden al begin twintigste eeuw eugeneticawetten, die deels nog tot in de jaren zestig zijn blijven bestaan. Het grote verschil tussen de oude vormen van eugenetica en de toepassingen van moderne voortplantingstechnieken is dat er vroeger sprake was van dwang of drang, vanuit een door de overheid gedefinieerde visie op wat 'geschikte' mensen waren, terwijl de huidige toepassingen selectie plaatsvindt op basis van een vrijwillige keuze in het kader van individuele reproductieve autonomie.[172]

Diverse critici pleiten niettemin voor terughoudendheid in het ontwikkelen en inzetten van kiembaanmodificatie ter verbetering van mensen. Zij waarschuwen voor de gevaren van

ingrijpen in de natuur en voor de effecten die zulk ingrijpen zou kunnen hebben op onze samenleving, onze onderlinge relaties en onze menselijke waardigheid. Zij vinden het speciaal van belang om te laten zien dat het onderscheid tussen 'normaal' en 'ziek' functioneren in de loop van de geschiedenis is verschoven. De toenemende mogelijkheden voor diagnose en behandeling nodigen wellicht ook eerder uit tot een medische respons en roepen de vraag op wat nu en in de toekomst de juiste begrenzingen zijn van ziekte en gezondheid, en dus ook van de toepassing van kiembaanmodificatie met medische doeleinden.

Het 'hellend-vlakargument' wordt vaak gebruikt om uitdrukking te geven aan de vrees dat het toestaan van (onderzoek naar) kiembaanmodificatie voor medische doeleinden uiteindelijk zal leiden tot het toepassen van *genome editing* technologieën voor niet- medische doeleinden.[156,173] Bij het hellend vlak argument is een belangrijke aanname dat wanneer een weg wordt ingeslagen (m.a.w. een technologische ontwikkeling wordt onderzocht of geaccepteerd) er vervolgens geen bijsturing of terugkeer meer mogelijk is.[174] Er kan sprake zijn van een logisch of een empirisch hellend vlak argument.[175] Bij een logisch hellend vlak argument is het logisch onmogelijk om een standpunt te verdedigen zonder dat ook standpunten worden verdedigd die men zou willen verwerpen. In het geval van kiembaanmodificatie is er geen sprake van een logisch hellend vlak. Een empirisch hellend vlak is met regulering bij te sturen, en er is evidentie dat dit ook bij kiembaanmodificatie het geval zal kunnen zijn. De ervaringen met bijvoorbeeld de regulering van PGD geven geen aanleiding te vrezen voor een hellend vlak richting mensverbetering. Bovendien zijn de experts het er niet over eens of het verbeteren van multifactoriële eigenschappen, zoals intelligentie of sportprestaties ooit echt mogelijk zal zijn.[108] De theoretische mogelijkheid van een empirisch hellend vlak, is onvoldoende reden voor een verbod op medische kiembaanmodificatie, maar onderstreept het belang van een voortdurende discussie over de regulering en wenselijkheid van kiembaanmodificatie, zie ook hoofdstuk 5.

4.3.5 Gelijkheid en rechtvaardigheid

Sommige sociale wetenschappers en diverse ngo's maken zich zorgen over de wenselijkheid van kiembaanmodificatie vanuit een breder maatschappelijk perspectief. Zij vrezen dat kiembaanmodificatie de bestaande verschillen tussen mensen zal vergroten omdat deze technologie slechts voor een beperkt aantal mensen toegankelijk zal zijn. Zij voorspellen een vergroting van de kloof tussen arm en rijk en in het verlengde daarvan een kloof tussen the enhanced en the unenhanced. In veel landen hebben mensen nauwelijks of geen toegang tot reproductieve assistentie om het doorgeven van aandoeningen te beperken of voorkomen.
Hiertegen kan worden ingebracht dat ongelijke toegang tot iets geen argument kan zijn om iedereen de toegang tot datgene te ontzeggen. De oplossing zou niet moeten worden gezocht in een zogenoemde *levelling down*-aanpak maar in het corrigeren van die ongelijkheid door de minder bedeelden toegang te geven.

Naast de discussie over gelijke toegang tot technologie (equal access) speelt de vraag over *social value* van technologie.Hoe bepalen we of het gerechtvaardigd is om wel te investeren

in kiembaanmodificatie van toekomstige generaties en niet of minder in de ontwikkeling van therapieën en behandelingen van bestaande patiënten? De vraag over 'social value' is een generiek vraagstuk in de geneeskunde en ook van toepassing op bijvoorbeeld embryoselectie. Ook als er geen morele bezwaren zijn tegen kiembaanmodificatie, moet de vraag worden beantwoord of de maatschappij dergelijke behandelingen wil bekostigen.

Tot slot is er de vraag of het moreel aanvaardbaar is om mee te liften op wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland verboden is. Er is dan sprake van een soort moreel *free riding*. Als het onderzoek in Nederland als moreel onverantwoord wordt beschouwd, moet er volgens de Gezondheidsraad ook geen gebruik worden gemaakt van de uitkomsten van dergelijk onderzoek als dat elders wordt uitgevoerd.

4.4 Conclusies bij hoofdstuk 4

Er is een veelheid aan belanghebbenden betrokken bij de discussie over de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van kiembaanmodificatie. Over mogelijke klinische toepassingen en risico's is op dit moment nog onvoldoende bekend. Een definitief eenduidig antwoord op het aanvaardbaarheidsvraagstuk is daarom nog niet mogelijk. Wel kan worden onderzocht onder welke voorwaarden kiembaanmodificatie klinisch zou kunnen worden toegepast. Het is van belang om daarbij tijdig na te denken over de positie van patiënten en de toegang tot de technologie.
Als kiembaanmodificatie als een moreel aanvaardbare optie wordt beschouwd om erfelijke aandoeningen bij het nageslacht te voorkomen, is onderzoek met gekweekte embryo's noodzakelijk. Dit brengt vragen met zich mee over de beschermwaardigheid van het embryo en het onderscheid tussen rest- en kweekembryo's. De Nederlandse wetgeving gaat uit van een toenemende beschermwaardigheid van het embryo. Ook de Gezondheidsraad heeft zich daar in diverse adviezen voor uitgesproken. Dit houdt in dat het embryo bescherming verdient, maar dat er zwaarderwegende belangen kunnen zijn.
De Gezondheidsraad is van oordeel dat als er een moreel verschil bestaat tussen embryo's die zijn gekweekt voor vruchtbaarheidsbehandelingen (maar daar vervolgens niet voor worden ingezet) en embryo's die speciaal zijn gekweekt voor wetenschappelijk onderzoek, dit verschil niet zo zwaarwegend is dat het een rechtvaardiging kan vormen voor het verbod op het kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Wanneer belangrijk wetenschappelijk onderzoek alleen kan plaatsvinden met gekweekte embryo's dan kan het creëren van embryo's daarvoor gerechtvaardigd zijn.
Een moreel relevant verschil tussen rest- en kweekembryo's betreft verder de belasting van de ei- en spermadonoren. De Gezondheidsraad is van oordeel dat het belang van wetenschappelijk onderzoek groot genoeg kan zijn om aan een vrouw te mogen vragen daarvoor eicellen af te staan, ook al wordt daarmee de kans op succes van de IVF-behandeling voor haarzelf niet vergroot. Wel zal zij volledig moeten zijn geïnformeerd over het doel van het doneren van eicellen ten behoeve van wetenschappelijk en daarmee moeten hebben ingestemd.
Wetenschappelijk onderzoek met kweek- en restembryo's zou aan dezelfde criteria moeten voldoen, met één aanvullend criterium op grond van het subsidiariteitsbeginsel: Waar

het mogelijk is moeten restembryo's worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Alleen wanneer dit niet mogelijk is, is het gerechtvaardigd om embryo's voor wetenschappelijk onderzoek naar kiembaanmodificatie te creëren.

Wat de klinische toepassing van genetische modificatie bij mensen betreft wordt in de Embryowet onderscheid gemaakt tussen kiembaanmodificatie en celkerntransplantatie. De Gezondheidsraad vindt dit inconsistent. Indien het argument is dat veranderingen in mitochondriaal DNA bij celkerntransplantatie niet tot een verandering in identiteit leiden, valt niet in te zien waarom voor bepaalde veranderingen in celkern-DNA bij kiembaanmodificatie niet hetzelfde zou gelden. Beide ingrepen kunnen tot kwalitatieve veranderingen in de toekomstige persoon leiden, namelijk van iemand mét naar iemand zónder een ernstige ziekte.

De COGEM en de Gezondheidsraad signaleren dat het onderscheid tussen de behandeling van genetische aandoeningen en *human enhancement* (bijvoorbeeld in de vorm van intelligentieverbetering) niet altijd gemakkelijk te maken is. Dit compliceert de discussie over de grenzen tussen acceptabele kiembaanmodificatie voor genezing versus kiembaanmodificatie voor preventie of mensverbetering. Een dialoog over de voorwaarden waaronder eventuele toepassing van kiembaanmodificatie acceptabel kan zijn, is essentieel voor een goede besluitvorming. Daarbij dient ook de relatieve meerwaarde van deze techniek ten opzichte van bestaande alternatieven in ogenschouw te worden genomen.

5. Aandachtspunten voor overheid, wetenschap en samenleving

Toepassing van kiembaanmodificatie bij mensen roept ethische en juridische vragen op, zo hebben de voorgaande hoofdstukken laten zien. Het is onwaarschijnlijk dat over dit onderwerp spoedig consensus ontstaat. Dat is een lastig gegeven, zeker nu de wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van kiembaanmodificatie in een stroomversnelling zijn geraakt.

De COGEM en de Gezondheidsraad zijn van mening dat technologie zich niet volledig autonoom ontwikkelt: zij wordt in belangrijke mate gestuurd door menselijke besluitvorming. Uiteindelijk zijn het mensen in diverse maatschappelijke posities, politiek/overheid, patiënten(belangen)groepen, fundamentele wetenschap, geneeskunde, die beslissen over de financiering van onderzoek, de wettelijke grenzen ervan bepalen en de daarbij behorende toetsing en handhaving organiseren, de prioritering van onderzoeksvragen en de uitvoering van (pre)klinisch onderzoek. Dit neemt overigens niet weg dat menselijke besluitvorming ook deels kan worden gestuurd door onbeheersbare of onvoorspelbare sociale processen.

Kortom, technologiesturing vraagt om een actieve rol van overheid, wetenschap en samenleving. Het is belangrijk dat betrokkenen en belanghebbenden hun positie bepalen tegenover kiembaanmodificatie. Dit betekent niet per se dat er consensus moet worden bereikt, maar wel dat overheid, wetenschap en samenleving samen moeten bepalen wie wanneer waarover besluit en op basis van welke argumenten. Dit wordt *governance* genoemd.[176] Er bestaan verschillende modellen en niveaus van *governance*. Ze kan bijvoorbeeld gericht zijn op publieksparticipatie of op duurzame innovatie en *governance* kan zowel op lokaal, nationaal als internationaal niveau worden georganiseerd.[177]

Gegeven het karakter van de technische ontwikkelingen ligt een internationale opzet van de *governance* in eerste instantie voor de hand. Maar ook nationale overheden zullen binnen de eigen grenzen moeten nadenken over de positie die zij willen innemen. Doen ze dat niet, dan wordt de internationale context bepalend.[178]

In dit hoofdstuk worden de voor Nederland belangrijkste *governance* vraagstukken rond kiembaanmodificatie in kaart gebracht. Het gaat om vraagstukken voor de overheid (§ 5.1), voor de wetenschap en medische professionals (§ 5.2) en voor de samenleving (§ 5.3). Op korte termijn gaat het vooral om vraagstukken rond onderzoek met embryo's, die zowel in de nationale als de internationale context spelen.

5.1 De overheid

De overheid speelt een sleutelrol in het afwegen van de argumenten die een rol spelen in de discussie over kiembaanmodificatie. Zij moet op basis van de wetenschappelijke mogelijkheden en een diversiteit aan maatschappelijke behoeften en meningen

beleid ontwikkelen. Dat beleid moet recht doen aan uiteenlopende belangen in de maatschappij, zoals het voorkomen van ernstig lijden en het respecteren van de individuele keuzevrijheid. Maar de overheid heeft ook een taak ten aanzien van wetenschap en innovatie.

Deze dubbele taakstelling komt terug in de reactie die de ministers van IenM, VWS, OCW en EZ hebben gegeven op de *Trendanalyse Biotechnologie 2016* van de COGEM en de Gezondheidsraad. In de brief wordt de rol van de overheid beschreven als het bieden van kansen en het stellen van grenzen op zodanige wijze dat individu en maatschappij optimaal worden beschermd en innovatie minimaal wordt belemmerd.[179]

5.1.1 Onderzoek: heroverweging nodig van wet- en regelgeving

Op korte termijn is de belangrijkste vraag voor de overheid of de mogelijkheden voor onderzoek met menselijke embryo's moeten worden uitgebreid – met andere woorden: of de Embryowet moet worden aangepast. Deze wet laat ruimte voor veranderende ontwikkelingen en maatschappelijk draagvlak; dat was ook de intentie van de wetgever. Om ruimte te houden voor dergelijke aanpassingen heeft de minister van VWS in 2016 aangekondigd dat Nederland het Biogeneeskundeverdrag niet zal ratificeren (§ 3.2.7). Daarnaast kondigde zij aan met een wetsvoorstel te komen om het kweken van embryo's voor onderzoek mogelijk te maken.[180] Ook het kweken van embryo's voor fundamenteel onderzoek is volgens diverse wetenschappers essentieel (§ 2.5).[181,182] De minister lijkt hiervoor ruimte te zien in haar voorgestelde wetswijziging.[183]
Het toetsen van de veiligheid van nieuwe technologie is een verantwoordelijkheid van de overheid, die eventueel (deels) kan worden gedelegeerd naar vergunningverlenende instanties, adviesorganen en toetsingscommissies. Zo wordt medisch-wetenschappelijk onderzoek (met embryo's en geslachtscellen) in Nederland getoetst door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Daarnaast hebben klinieken die IVF en PGD aanbieden een vergunning nodig van de minister van VWS. Tot slot kan de overheid als zij dat wenst ook een sturende rol aannemen ten aanzien van onderzoek en innovatie, bijvoorbeeld door middel van financiering van onderzoek.

5.1.2 Toepassing: toetsing mogelijk aan de hand van criteria voor embryoselectie

Of kiembaanmodificatie in de kliniek beschikbaar komt, is behalve van wetenschappelijke voortgang ook afhankelijk van wetten en regels die dit faciliteren, ontmoedigen of verbieden.[184] Als wordt besloten dat kiembaanmodificatie in Nederland aanvaardbaar is, zal eerst de Embryowet moeten worden gewijzigd voordat er onderzoek kan worden gedaan met kweekembryo's.
Bestaande EU-Verordeningen en -Richtlijnen vormen geen belemmering voor het wijzigen van de Nederlandse wetgeving ten bate van het kweken van embryo's voor *in vitro*-onderzoek. Echter, naarmate klinische proeven waarbij sprake is van terugplaatsing van gemodificeerde embryo's in de baarmoeder van een vrouw dichterbij komen, ligt het gecompliceerder (§ 3.3). Om (klinisch) onderzoek naar kiembaanmodificatie mogelijk te maken

zal de wetgever moeten formuleren onder welke voorwaarden dit kan worden toegestaan en volgens welke criteria dit moet worden getoetst. In de internationale discussie zijn de mogelijke voorwaarden al aan de orde gekomen.
De *National Academy of Sciences* in de VS concludeerde in februari 2017 dat klinische trials met kiembaanmodificatie voor geneeskundige doeleinden mogelijk moeten worden binnen een robuuste en effectieve regulering, en op basis van strikte voorwaarden. In het rapport wordt een eerste aanzet voor deze voorwaarden gegeven (zie kader).

Mogelijke voorwaarden voor klinisch onderzoek kiembaanmodificatie
De *National Academy of Sciences, Engineering and Medicine* in de VS formuleerde de volgende voorwaarden voor klinische toepassing van kiembaanmodificatie. Technieken waarbij de kiembaan van menselijke cellen wordt gewijzigd:

- kunnen alleen worden toegepast in afwezigheid van redelijke alternatieven;
- moeten worden beperkt tot het voorkomen van ernstige aandoeningen en condities;
- moeten worden beperkt tot genen waarvan overtuigend is aangetoond dat ze kunnen worden gekoppeld aan de oorzaak van de betreffende aandoening;
- moeten worden beperkt tot het veranderen van deze genen naar een situatie die valt binnen de natuurlijke variatie zoals die bij gezonde individuen voorkomt;
- veronderstellen de beschikbaarheid van geloofwaardige (pre-)klinische data over risico's en de mogelijke gezondheidsvoordelen van de procedures;
- veronderstellen intensieve monitoring van de effecten van de procedure op de gezondheid en veiligheid van de proefpersonen gedurende de trial;
- veronderstellen een uitgebreide monitoring van lange termijn multigenerationele effecten zonder daarbij de persoonlijke autonomie van de proefpersoon te belemmeren;
- veronderstellen maximale transparantie ten aanzien van het proces en met respect voor privacy van de patiënt of proefpersoon;
- gaan uit van een voortdurende afweging van gezondheidseffecten en sociale effecten en risico's met brede publieke participatie en input; en
- veronderstellen de ontwikkeling van mechanismen voor toezicht om gebruik buiten deze voorwaarden te voorkomen.

Het initiatief en de opzet voor de uitwerking van de voorwaarden waaronder kiembaanmodificatie zou kunnen worden toegepast, ligt bij de overheid. De uitvoering ervan is echter tevens in belangrijke mate afhankelijk van de dialoog en samenwerking met wetenschap, medische professionals en de samenleving.

Indien men kiembaantherapie zou willen toepassen in de kliniek kan bijvoorbeeld in eerste instantie worden aangesloten bij de bestaande praktijk van PGD, waarvoor al een toetsingskader beschikbaar is. Er bestaat in Nederland een lijst van aandoeningen waarbij PGD mogelijk is en waarop mag worden geselecteerd wanneer ouders daarom vragen (§ 4.3.2).
Nieuwe indicaties worden onderzocht door de Landelijke Indicatiecommissie PGD.[185] De crite-

ria die hierbij worden gebruikt zouden ook een uitgangspunt kunnen vormen bij de boordeling van aandoeningen die voor kiembaanmodificatie in aanmerking zouden kunnen komen. Een case-by-case-benadering onder leiding van een toetsingscommissie kan op termijn voorzien in een trapsgewijze indeling van indicaties waarbij kiembaanmodificatie is toegestaan.

Het feit dat er steeds meer voortplantingstechnieken beschikbaar komen waarmee erfelijke aandoeningen zijn te voorkomen (PGD, kiembaanmodificatie) kan op termijn van invloed zijn op het zorgstelsel. Ook als het aantal mensen met een erfelijke aandoening afneemt, blijft het een taak van de overheid om de beschikbaarheid van zorg, ook voor kleine groepen, te waarborgen. Daarnaast heeft de overheid een verantwoordelijkheid op het gebied van keuzevrijheid en toegankelijkheid tot technologie en medische voorzieningen. Op dit vlak spelen eveneens vragen ten aanzien van sociale rechtvaardigheid: hoe kan de vergoeding van kostbare therapieën worden gerechtvaardigd als dit bijvoorbeeld ten koste gaat van alternatieven of preventieve maatregelen?[178]

Ook als de Nederlandse overheid besluit om vast te houden aan een verbod op kiembaanmodificatie, zal zij zich moeten voorbereiden op een toekomst waarin kiembaanmodificatie een rol speelt. Als kiembaanmodificatie in andere landen wél zal worden toegestaan zal de overheid rekening moeten houden met 'medisch toerisme'.[186,187]
Medisch toerisme op het gebied van *assisted reproduction techniques* (ART) is al in opkomst, bijvoorbeeld voor testen (zoals NIPT) of embryoselectie op geslacht.[186] Er zijn zorgen geuit over het feit dat sommige landen uitgebreid aandacht besteden aan de vormgeving van *governance* rond ART, terwijl andere landen hier minder zorgvuldig mee omgaan, waardoor klinieken diensten kunnen aanbieden voor het gericht selecteren of aanpassen van embryo's voordat de veiligheid en efficiëntie van de techniek voldoende zijn getest.[188,189]
Medisch toerisme is een verschijnsel dat zich meestal buiten het gezichtsveld van officiële instanties afspeelt en vaak pas aan het licht komt als er (nadelige) complicaties optreden. De Nederlandse overheid heeft hier beperkte invloed op en kan medisch toerisme niet verbieden. Wel kan zij een rol spelen bij voorlichting en informatievoorziening.

5.1.3 Opinievorming: essentieel ter ondersteuning van de besluitvorming

Op dit moment is de klinische toepassing van kiembaanmodificatie geen beschikbare optie. Toch zullen overheid, wetenschap en samenleving nu al moeten nadenken over de (maatschappelijke) implicaties van deze technologie, zodat ethische en maatschappelijke reflectie geen sluitpost worden als de toepassingen voor de deur staan.[46,188]
Hoewel het identificeren van risico's en mogelijkheden grotendeels bij wetenschappers en risicobeoordelaars ligt, is de afweging een maatschappelijke en politieke vraag. Het is daarom van belang dat tegelijkertijd met onderzoek naar de veiligheid en efficiëntie van *gene editing*-technieken voor kiembaanmodificatie aandacht wordt besteed aan het faciliteren van opinievorming bij (in)direct belanghebbenden en betrokkenen.
Wanneer biotechnologische ontwikkelingen aanleiding zijn om bestaande waarden en normen ter discussie te stellen, zijn hier volgens de overheid in eerste instantie de uitvoerders (onderzoekers, artsen, industrie) aan zet. Dit blijkt uit de eerder aangehaalde

reactie van IenM, VWS, OCW en EZ op de *Trendanalyse Biotechnologie 2016*.[202] De overheid kan bijdragen door mee te denken, processen te faciliteren en eventueel (als sluitstuk) de regelgeving aan te passen. Dit laatste geldt ook ten aanzien van de maatschappelijke dialoog: pas nadat deze is gevoerd, acht de overheid het wenselijk om kaders vast te stellen en eventueel tot aanpassing van de regelgeving over te gaan. Hier valt echter wel iets op af te dingen.

Opinievorming zou volgens de COGEM en de Gezondheidsraad niet (ook niet in eerste instantie) tot het werkveld beperkt moeten blijven. Het is van belang om hier bredere groepen in de samenleving – bijvoorbeeld in hun rol van toekomstig patiënt of ouder met een keuze – actief en tijdig bij te betrekken. Reflectie, opinievorming, inspraak en overleg zijn essentieel om te onderzoeken of een maatschappelijk robuuste en legitieme toepassing van kiembaanmodificatie mogelijk is. Het vormt daarmee een belangrijke basis voor politieke besluitvorming over het al dan niet toestaan van kiembaanmodificatie.

Het is belangrijk om ruimte te creëren voor het verkrijgen van inzichten, expliciteren van argumenten en het vormen van meningen op basis van een open en kritische discussie. Opinievorming moet in deze context niet worden gezien als een doel op zichzelf of als een probleem dat moet worden 'opgelost'. Participatie van belanghebbende partijen vormt een belangrijk instrument om verschillende soorten kennis en verschillende visies in kaart te brengen, ter ondersteuning van het politieke debat en de beleidsvorming.

Er ligt een belangrijke taak voor de overheid om in een vroeg stadium een dialoog te faciliteren, bijvoorbeeld door het organiseren van bijeenkomsten voor (in)direct betrokkenen om kansen en uitdagingen te inventariseren. Door onderzoek dat wordt gefinancierd door de overheid, vergezeld te laten gaan van maatschappelijke participatie, kan het in een (pre) klinisch stadium ook beter aansluiten op maatschappelijke behoeften en wensen. Daarnaast heeft de overheid ook een belangrijke rol in de onafhankelijke communicatie over de mogelijkheden en beperkingen van, en alternatieven voor kiembaanmodificatie.

5.2 Wetenschap en medische professionals

Wetenschappers en medische professionals (artsen en zorgverleners) zijn direct betrokken bij de ontwikkeling en toepassing van nieuwe medische technologieën zoals kiembaanmodificatie. Onderzoekers dragen bij aan het beantwoorden van vragen over de werking en veiligheid van *gene editing*-technieken voor verschillende toepassingen. Medische professionals staan in contact met zowel onderzoekers als patiënten en hebben een belangrijke verantwoordelijkheid jegens de patiënt als het gaat om een veilige en verantwoorde toepassing van nieuwe medische behandelingsmogelijkheden. Bij de acceptatie van nieuwe technieken, zowel door de overheid als door de samenleving, spelen medische beroepsgroepen een belangrijke rol, zoals blijkt uit de diverse standpunten over kiembaanmodificatie.[7]

5.2.1 Onderzoek: wetenschap geconfronteerd met juridische en ethische kaders

De kaders van medisch onderzoek worden niet alleen bepaald door de wetenschappelijke stand van zaken, maar ook door de juridische en ethische kaders waarbinnen onderzoek aan-

vaardbaar wordt geacht. Na het verschijnen van de eerste publicatie waarbij onderzoekers het DNA van menselijke embryo's met CRISPR-technologie hadden veranderd, suggereerden diverse media dat er in Aziatische landen zoals China geen enkele regelgeving zou bestaan op dit gebied. Dit werd echter tegengesproken door onderzoekers in andere artikelen.[190]

Op juridisch vlak bestaan er internationaal grote verschillen in de wetgeving voor onderzoek met menselijke embryo's. De geldt bijvoorbeeld alleen al voor Nederland en België. Deze verschillen kunnen (onbedoeld) een 'race naar de bodem' faciliteren, waarbij het streven naar wetenschappelijke roem of commerciële winst voorop staat. In landen waar regelgeving deels of volledig ontbreekt ontstaan dan '*risk havens*' terwijl in andere landen steeds meer juridische beperkingen worden opgelegd. Dit kan leiden tot vragen over de juridische positie en bescherming van onderzoekers.
Ook (medisch-)wetenschappelijke tijdschriften worden door de verschillen in nationale wetgeving voor dilemma's geplaatst. Bij publicatie is het verplicht dat de auteurs schriftelijk bevestigen dat het onderzoek waarover wordt gerapporteerd volgens de geldende wet- en regelgeving is uitgevoerd en dat waar nodig toestemming is verkregen van een ethische commissie. Door internationale verschillen kunnen echter artikelen worden aangeboden die gebaseerd zijn op onderzoek dat in veel landen niet is toegestaan of in de wetenschappelijke gemeenschap als onaanvaardbaar wordt gezien.[191] Enerzijds roept dit de vraag op of dit soort onderzoek wel naar buiten moet worden gebracht, met als risico dat het daarmee (indirect) als internationaal aanvaardbaar wordt bestempeld. Anderzijds is het juist belangrijk dat dit soort studies wordt gepubliceerd en niet 'onder de radar' blijven. Door publicatie wordt een discussie geïnitieerd en kunnen andere wetenschappers voortborduren op de resultaten en leren van de geïdentificeerde problemen. Tegelijkertijd kunnen er morele vragen worden geplaatst bij het gebruiken van dergelijke onderzoeksresultaten door landen met een strikt(er) juridisch-ethisch kader (*moral free riding*).

Diverse nationale en internationale organisaties en beroepsgroepen hebben het belang van onderzoek met menselijke embryo's voor kiembaanmodificatie benadrukt.[192,193] Een aantal vragen over de veiligheid en efficiëntie van *gene editing*-technieken voor kiembaanmodificatie zijn echter niet louter technisch-wetenschappelijk of neutraal van aard. Het is belangrijk dat wetenschappers oog hebben voor het morele karakter van wetenschappelijke vraagstukken.[194] Deze vergen een bredere discussie met betrokkenen, waaronder medische professionals, maatschappelijke actoren en patiëntenverenigingen. Het gaat dan om vragen als: welke aandoeningen verdienen prioriteit in het onderzoek naar kiembaanmodificatie? Wat is een schadelijk effect en welke effecten zijn onaanvaardbaar? Een aandachtspunt in deze dialoog is het voorkomen van (te) hoge of onrealistische verwachtingen bij directe belanghebbenden zoals patiëntenverenigingen en (wens)ouders.

5.2.2 Toepassing: aanvaardbaarheid risico's ook een maatschappelijke en politieke vraag

Het vergroten van de veiligheid van de techniek en het verkleinen van de risico's zijn een evident aandachtspunt. Toch zullen, zelfs na uitgebreid wetenschappelijk onderzoek, onze-

kerheden blijven bestaan die alleen kunnen worden weggenomen door toepassing in de praktijk. Wetenschappelijk onderzoek zal per definitie nooit kunnen aantonen dat iets 100% veilig is.
Een belangrijke vraag is wanneer de risico's klein genoeg zijn en de voordelen groot genoeg om kiembaanmodificatie in de praktijk toe te passen. Deze vraag kan tot op zekere hoogte worden beantwoord door medische beroepsgroepen, maar betreft ook een maatschappelijke en politieke vraag. Dit vraagt om een vorm van *governance* waarbij maatschappelijke actoren in een vroeg stadium worden betrokken bij het vormgeven van onderzoek en toepassingen.

Van medische professionals mag een zorgvuldige en evenwichtige voorlichting over de behandelmethode en mogelijke alternatieven worden verwacht. Daarbij dient het belang van de patiënt (of het toekomstige kind) voorop te staan. Ook is transparantie over de mogelijke onzekerheden en risico's van belang.[195] Wensouders moeten op basis van de beschikbare informatie en mogelijkheden een weloverwogen keuze kunnen maken die aansluit bij hun persoonlijke wensen en overtuigingen. Dit is in principe niet veel anders dan bij andere voortplantingstechnieken, zoals IVF en PGD.

De mogelijke toepassing van kiembaanmodificatie vraagt daarnaast om *governance* op langere termijn. De vraag is bijvoorbeeld of en hoe de eerste kinderen die met behulp van kiembaanmodificatie worden geboren, gedurende hun leven zullen worden gemonitord om de uitwerking en eventuele onverwachte effecten in kaart te brengen.

5.2.3 Opinie: kritische (zelf)reflectie medisch professionals aandachtspunt

Al snel na de opkomst van CRISPR trokken diverse wetenschappers aan de bel over de grote impact van de CRISPR-technologie voor de geneeskunde. Niet lang daarna kondigde de *National Academies of Science* in de VS een internationale summit aan om het onderwerp te bediscussiëren.[196] Maar deze vorm van overleg werd niet door iedereen als een succes beschouwd. De kritiek hield in dat het voornamelijk wetenschappers zijn die op deze manier die de richting en mate van (zelf)regulering bepalen.[197,198,199] Wetenschappers zouden onvoldoende onafhankelijk zijn en niet de democratische legitimiteit hebben om beslissingen te nemen over technologieën die een grote maatschappelijke impact kunnen hebben.[200] Vergelijkbare kritische geluiden waren er in 2015 in het Verenigd Koninkrijk, naar aanleiding van een juridisch proces over de toelaatbaarheid van celkerntransplantatie.[201,202] De uiteindelijke besluitvorming in deze zaak was volgens sommigen grotendeels gebaseerd op technisch-wetenschappelijke argumenten. Er zou volgens critici onvoldoende gewicht zijn toegekend aan de publieke consultatie.[203,204,205] Dit aspect vormt een essentieel aandachtspunt in de discussie over kiembaanmodificatie.

Uit de literatuur blijkt dat sommige onderzoekers, medische professionals en ethici beducht zijn voor prematuur gebruik van de nieuwe technieken zonder dat de veiligheid en maatschappelijke acceptatie voldoende is onderzocht.[3,4,5,66] Andere wetenschappers en ethici leggen de nadruk op de mogelijke voordelen en spreken van een morele plicht om kiembaan-

modificatie toe te passen.[5,206,207] Zij pleiten ervoor vaart te maken met onderzoek naar de veiligheid en mogelijke toepassing. Hieruit blijkt dat ook binnen de wetenschap en medische beroepsgroepen de meningen over kiembaanmodificatie en andere moderne voortplantingstechnieken sterk uiteenlopen.

Uiteenlopende opvattingen onder wetenschappers en medici
In het najaar van 2016 ontstond internationale discussie over de aankondiging van de geboorte van het eerste kind dat met behulp van *maternal spindle transfer* tot stand was gekomen. Direct daarna volgde het bericht dat ook *pronuclear transfer* al was toegepast in de Oekraïne. Deze technieken voor celkerntransplantatie kwamen eerder uitgebreid in het nieuws toen zij na vier jaar van overleg in 2015 wettelijk werden toegestaan in Engeland. Maar terwijl het eerste kind hier na een langdurig afwegingsproces nog geboren moet worden, blijken artsen in andere landen deze techniek al toe te passen, onder meer door het omzeilen van de regelgeving. Binnen de medische beroepsgroepen werden kritische vragen gesteld: stond hier het belang van het kind voorop of ging het om wetenschappelijke naam en faam?
Deze casus roept de vraag op in hoeverre zelfregulatie binnen de medische wetenschap voldoende is om een verantwoorde klinische toepassing te waarborgen.

Deze verschillen in opvatting doen zich ook voor bij patiënten en(wens)ouders. Sommigen zijn bereid om (potentieel) grote onbekende risico's te nemen voor (hun) toekomstige kinderen, terwijl anderen aangeven geen behoefte te hebben aan de optie kiembaanmodificatie.[34,208] Medische beroepsgroepen zullen in onderling overleg een standpunt moeten innemen over de vraag welke risico's absoluut onaanvaardbaar zijn en welke risico's gerechtvaardigd kunnen worden. Gezien de bediscussieerde grenzen tussen ziekte en gezondheid en tussen genezing en *enhancement* ligt er een grote verantwoordelijkheid bij deze groep. Ook patiënten(verenigingen) zouden een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan deze dialoog.

5.3 De samenleving

Hoewel patiënten en (wens)ouders met een erfelijke aandoening uiteindelijk zelf zullen bepalen of kiembaanmodificatie ook daadwerkelijk zal worden toegepast, is de vraag over wenselijkheid en aanvaardbaarheid een bredere vraag die de hele samenleving aangaat. En de samenleving bestaat uit mensen met uiteenlopende meningen, gevormd op basis van nationale, culturele en/of religieuze achtergronden.

5.3.1 Onderzoek: betrokkenheid direct belanghebbenden bij onderzoeksagenda cruciaal

De samenleving heeft geen directe betrokkenheid bij wetenschappelijk onderzoek naar kiembaanmodificatie. Het beschikbaar stellen van restembryo's voor wetenschappelijk

onderzoek is immers in eerste instantie een keuze van de (wens)ouders voor wie de oorspronkelijke embryo's bestemd waren. Er lijken onder de bevolking weinig bezwaren te bestaan tegen deze gang van zaken. Ten aanzien van het creëren van embryo's ligt dit mogelijk anders, omdat deze enkel ten behoeve van onderzoek worden gemaakt. Er zullen hoe dan ook individuen en groepen betrokkenen zijn die pertinent tegen het creëren en gebruiken van menselijke embryo's voor onderzoek zijn. Dit soort onderzoek kan echter ook worden gezien als een collectief of maatschappelijk belang om toekomstig lijden te voorkomen.
Een zorgvuldige afweging, toetsing en rechtvaardiging van dit soort onderzoek, waarbij de maatschappelijke bijdrage van het onderzoek wordt meegenomen, is daarom van belang. Zulke toetsing vindt ook al plaats bij restembryo's die in de huidige situatie worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Over de vraag of er een fundamenteel verschil bestaat tussen restembryo's en kweekembryo's lopen de meningen uiteen (§ 4.2.3.). Met het oog op *informed consent* is het daarom van belang hierover expliciet te communiceren met donoren van geslachtscellen waarmee de embryo's tot stand worden gebracht.

Patiënten(verenigingen) en (wens)ouders kunnen een belang hebben bij onderzoek met menselijke embryo's. Fundamenteel onderzoek leidt doorgaans niet direct tot toepassingen of nieuwe behandelmethodes in de kliniek, maar het vormt wel de basis voor toegepast onderzoek. Het is van belang om deze connectie te maken, ook al zullen de resultaten niet altijd één-op-één zichtbaar zijn. Met het oog op verantwoorde en door het publiek ondersteunde innovatie en een toekomstige uitbreiding van de mogelijkheden is het nodig dat er een interactie tussen maatschappelijke en wetenschappelijke actoren op gang komt. Een eerste stap zou kunnen zijn om direct betrokkenen zoals patiënten en (wens)ouders met een erfelijke aandoening te betrekken bij het vormgeven van de onderzoeksagenda.

5.3.2 Toepassing: bescherming van kwetsbare groepen en omgaan met 'medisch toerisme'

Als het gaat om de *governance* van de toepassing van kiembaanmodificatie komen direct betrokkenen als eerste in beeld: (wens)ouders met een erfelijke aandoening, patiëntengroepen, zorginstellingen, artsen en overheid.
Maar als deze technologie eenmaal beschikbaar komt, is de positie van mensen met een erfelijke aandoening in de maatschappij een aandachtspunt. Kiembaanmodificatie kan, net als embryoselectie, op termijn ertoe leiden dat bepaalde patiëntgroepen in de samenleving kleiner worden. Dit is enerzijds positief, omdat minder mensen worden geconfronteerd met ernstig lijden. Anderzijds kan de positie van huidige patiënten in de samenleving verslechteren – om praktische redenen (zoals afnemende mogelijkheden voor zorg en verzekeringen), maar ook door sociale effecten (zoals discriminatie en onbegrip). Dit soort sociale processen kunnen in de praktijk beperkt worden gestuurd of beïnvloed door de overheid of medische professionals. De overheid heeft echter wel een verantwoordelijkheid op het gebied van het faciliteren van keuzevrijheid en gelijke behandeling, evenals het beschermen van kwetsbare groepen in de samenleving.

Door de wereldwijde verschillen in de toegankelijkheid (kosten, criteria) en toelaatbaarheid van medische behandelingen, is 'medisch toerisme' een reëel scenario.[186,209] De Nederlandse overheid heeft hier weinig directe invloed op en kan medisch toerisme niet verbieden of hierop controleren. Hoogstens zou de overheid een informatieplatform kunnen instellen waar patiënten en (wens)ouders met een erfelijke aandoening terecht kunnen met vragen. Veel wensouders zullen evenwel niet geneigd zijn om informatie te zoeken via formele instanties; de behandelingen zijn in Nederland immers niet toegestaan.

5.3.3 Opinievorming: recht doen aan uiteenlopende meningen en waarden

Consensus bereiken over een precair onderwerp als kiembaanmodificatie is in een pluriforme samenleving en zeker in een internationale gemeenschap een onmogelijke opgave. Een veel gehoorde oproep voor een breed maatschappelijk debat om tot consensus te komen klinkt vanzelfsprekend, maar zegt uiteindelijk weinig over hoe beslissingen moeten worden genomen en door wie. De ervaring leert dat het maatschappelijk debat vaak al gaande is vanaf het moment dat wetenschappelijke ontwikkelingen in de media worden uitgelicht. Het is daarmee niet aan de overheid om deze discussie op te starten, maar wel om hierop in te spelen en op basis van overleg met betrokkenen en belanghebbenden de grenzen van toelaatbaarheid af te tasten, waarbinnen individuele verantwoordelijkheid en keuzevrijheid kan worden uitgeoefend.[176] Er kan worden gekeken onder welke voorwaarden en criteria deze techniek beschikbaar kan worden gesteld aan mensen die hier gebruik van willen maken. Niet iedereen zal daarover mee willen beslissen. Er zijn immers ook mensen die geen noodzaak of behoefte hebben om gebruik te maken van deze technologie, net als bij IVF en PGD.

De vraag waar de overheid en wetenschap voor staan is of en hoe kiembaanmodificatie kan worden geïntroduceerd zodanig dat verschillende en soms uiteenlopende waarden (vermindering van lijden, gelijkwaardigheid, rechtvaardigheid, respect voor diversiteit en reproductieve autonomie)[210] tot hun recht komen. Deze vraag kan alleen beantwoord worden in samenspraak met verschillende actoren in de samenleving.

5.4 Conclusies bij hoofdstuk 5

De ontwikkelingen rond kiembaanmodificatie brengen vraagstukken met zich mee voor overheid, wetenschap en samenleving, ongeacht of deze techniek uiteindelijk in Nederland of daarbuiten daadwerkelijk gaat worden toegepast in de kliniek.

Op de korte termijn is de belangrijkste vraag voor de overheid of de mogelijkheden voor (fundamenteel) onderzoek met menselijke embryo's moeten worden uitgebreid. Op langere termijn is de vraag of het verbod op kiembaanmodificatie moet worden opgeheven om klinische toepassing mogelijk te maken. Als de wetgever hiertoe besluit, zou voor de toetsing van kiembaanmodificatie in eerste instantie gebruikgemaakt kunnen worden van het al bestaande toetsingskader voor de toepassing van PGD. Als wordt besloten dat kiem-

baanmodificatie bij mensen in Nederland niet aanvaardbaar is, dan moet de overheid rekening houden met medisch toerisme.
Reflectie, opinievorming, inspraak en overleg zijn essentieel om te onderzoeken of een maatschappelijk ondersteunde en legitieme toepassing van kiembaanmodificatie mogelijk is, en zo ja, hoe deze zou moeten worden vormgegeven. Hier ligt een belangrijke verantwoordelijkheid voor de overheid.

Wetenschappers en medische professionals hebben een primaire verantwoordelijkheid jegens de patiënt als het gaat om een veilige en verantwoorde toepassing van nieuwe medische behandelingsmogelijkheden. Hun inbreng in de discussie over de aanvaardbaarheid van risico's is dan ook onmisbaar. In de praktijk blijkt dat binnen de wetenschap en medische beroepsgroepen zeer uiteenlopende meningen bestaan over kiembaanmodificatie en andere moderne voortplantingstechnieken. Kritische (zelf)reflectie onder medisch professionals is daarom nodig. Het is echter ook belangrijk dat er meer maatschappelijke betrokkenheid ontstaat. Daarom is de dialoog met de samenleving eveneens van groot belang. Het gaat er uiteindelijk om dat niet één of enkele belanghebbenden de richting van de ontwikkelingen bepalen.

De COGEM en de Gezondheidsraad wijzen op het belang van aandacht voor deze thematiek in opleiding en nascholing van medische wetenschappers en professionals.
Als het in de praktijk tot toepassing van kiembaanmodificatie komt, is de vraag hoe (wens) ouders op zorgvuldige wijze kunnen worden voorgelicht over de methode, alternatieven en mogelijke onzekerheden en risico's. De samenleving bestaat niet, net zo min als de publieke opinie. Daarom is het zinnig om groepen belanghebbenden en betrokkenen zowel samen als afzonderlijk te bevragen. Zo kan worden voorkomen dat belangrijke nuances en details van argumenten in de discussie verloren gaan.
Als het kweken van embryo's voor onderzoek wordt toegestaan is het, omdat de opvattingen over onderscheid tussen rest- en kweekembryo's uiteenlopen, van belang om hierover expliciet te communiceren met donoren van geslachtscellen.

6. Signalering en advies

Kiembaanmodificatie is het aanbrengen van gerichte veranderingen in het genoom van cellen die tot de kiembaan behoren. Dit rapport gaat over kiembaanmodificatie in het genoom van menselijke embryo's. Op CRISPR gebaseerde technologieën bieden nieuwe mogelijkheden voor het modificeren van het genoom van embryo's, waardoor technische bezwaren van eerdere technieken deels worden weggenomen. Dit zet de ethische en juridische discussie over deze toepassing op scherp.

Kiembaanmodificatie met CRISPR is voortdurend in ontwikkeling

Ten aanzien van de technisch-wetenschappelijke ontwikkelingen signaleren de COGEM en de Gezondheidsraad het volgende:

1. Op CRISPR-technologie gebaseerde kiembaanmodificatie biedt mogelijkheden om erfelijke aandoeningen te voorkomen door een genetisch defect in het embryo te herstellen. Deze veranderingen worden doorgegeven aan volgende generaties.
2. De techniek heeft vooralsnog de meeste potentie bij monogenetische aandoeningen, waarbij de genetische fout op één specifiek gen of één locatie ligt.
3. Bij polygene aandoeningen zijn de mogelijkheden van kiembaanmodificatie voorlopig niet aan de orde omdat deze in een complex aan genen zijn vastgelegd, en niet volledig erfelijk zijn. Dit geldt eveneens voor de mogelijkheden van *gene editing*-technieken voor mensverbetering (*enhancement*).
4. Als klinische toepassing van kiembaanmodificatie als wenselijk en aanvaardbaar wordt beschouwd, is verder wetenschappelijk onderzoek nodig naar de effectiviteit, nauwkeurigheid, en veiligheid van *gene editing*-technieken. Hiervoor is (fundamenteel) onderzoek met humane embryo's noodzakelijk.
5. Benadrukt moet worden dat absolute zekerheid ten aanzien van risico's en veiligheid nooit zal worden verkregen. Wat een acceptabel risico is, is niet alleen een wetenschappelijke, maar ook een politieke en maatschappelijke vraag.

Tijdige maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie

Ten aanzien van *governance* signaleren de COGEM en de Gezondheidsraad het volgende:

6. Een verantwoorde toepassing van kiembaanmodificatie bij mensen vraagt om een actieve rol van overheid, wetenschap en samenleving. Daarbij moet de nadruk liggen op de vraag welke keuzes gemaakt dienen te worden, wie daarover en wanneer mogen besluiten en op basis van welke argumenten. Hiervoor is een ontwikkeling van argumenten en waarden met behulp van maatschappelijke dialoog een belangrijke eerste stap.
7. Het onderscheid tussen gezonde en defecte genen is niet altijd strikt te maken en dit heeft consequenties voor de discussie over de grenzen tussen genezing, preventie en verbetering. Een dialoog over de betekenis en grenzen van deze begrippen is essentieel voor de besluitvorming over de voorwaarden die voor een eventuele toepassing van kiembaanmodificatie zouden moeten gelden.
8. Als wordt besloten dat kiembaanmodificatie bij mensen in Nederland niet aanvaardbaar is, kan het huidige juridische kader gehandhaafd blijven. De overheid moet dan reke-

ning houden met mogelijk medisch toerisme. Als de wetgever besluit om het kiembaanmodificatieverbod op te heffen, zou in eerste instantie gebruikgemaakt kunnen worden van het al bestaande toetsingskader voor de toepassing van embryoselectie.

9. De verschillen in nationale wetgeving voor onderzoek met menselijke embryo's brengen vragen met zich mee over de rechtspositie en bescherming van onderzoekers in internationale context, en de verantwoordelijkheid van wetenschappelijke tijdschriften.
10. Uit de praktijk blijkt dat ook binnen de wetenschap en medische beroepsgroepen zeer uiteenlopende meningen bestaan over de aanvaardbaarheid en veiligheid van kiembaanmodificatie en andere moderne voortplantingstechnieken. Kritische (zelf)reflectie onder medische professionals én communicatie met de samenleving zijn daarom cruciaal.
11. De gevolgen en impact van kiembaanmodificatie zijn in eerste instantie zeer beperkt en liggen bij direct betrokkenen (patiënten en wensouders met een erfelijke aandoening). Kiembaanmodificatie werkt echter door in volgende generaties. Daarom is het cruciaal dat ook andere betrokkenen (wetenschappers, medische professionals en het bredere publiek) deelnemen aan de dialoog over de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van deze ontwikkelingen.
12. De klinische toepassing van kiembaanmodificatie met CRISPR Cas lijkt nu nog ver weg. Overheid, wetenschap en samenleving moeten echter nu al nadenken over de (maatschappelijke) implicaties van deze technologie, zodat ethische en maatschappelijke reflectie geen sluitpost worden als de toepassingen voor de deur staan. In deze dialoog zou onder meer aandacht moeten worden besteed aan veranderende definities van ziekte en gezondheid (het onderscheid tussen preven tie, therapie en *enhancement*), het doneren van lichaamsmateriaal, de omgang met week- en restembryo's, en sociale rechtvaardigheid.

Toestaan van wetenschappelijk onderzoek met kweekembryo's ten bate van kiembaanmodificatie

Ten aanzien van het juridische kader signaleren de COGEM en de Gezondheidsraad het volgende:

13. In Nederland is het op dit moment toegestaan om onder bepaalde strenge voorwaarden onderzoek te doen met restembryo's. Het doen van wetenschappelijk onderzoek met gekweekte embryo's is verboden.
14. Het aanbrengen van veranderingen in het DNA van een embryo is onder voorwaarden toegestaan, zolang er geen zwangerschap ontstaat. Celkerntransplantaties bij mutaties in het mitochondriale DNA zijn in Nederland toegestaan voor voortplantingsdoeleinden.
15. Op dit moment bereidt de regering een wetswijziging voor die het wetenschappelijk onderzoek met speciaal daarvoor gecreëerde embryo's onder strikte voorwaarden en voor bepaalde onderzoeksdoeleinden mogelijk maakt.
16. Nederland is op dit moment geen partij in een verdrag dat een belemmering kan vormen voor het aanpassen van de Nederlandse wetgeving, zodat wetenschappelijk onderzoek met rest- en kweekembryo's naar kiembaanmodificatie juridisch mogelijk wordt.
17. De Gezondheidsraad beschouwt kiembaanmodificatie en celkerntransplantatie niet als fundamenteel verschillend. De raad is van mening dat bij zowel het aanbrengen van

veranderingen in het mitochondriaal DNA ter voorkoming van mitochondriale ziektes als bij kiembaanmodificatie ter voorkoming van ernstige erfelijke ziektes de menselijke waardigheid niet wordt geschonden. Mits de techniek veilig toepasbaar is, worden de belangen van toekomstige personen door het vervangen van ziekmakende door gezonde genen niet geschaad maar juist gediend.

18. De Gezondheidsraad adviseert het opheffen van het (tijdelijke) verbod op het creëren van embryo's voor het verrichten van belangrijk wetenschappelijk onderzoek, overeenkomstig de intentie van de wetgever. Dit zou ertoe leiden dat wetenschappelijk onderzoek met kweekembryo's onder strikte voorwaarden en voor bepaalde onderzoeksdoeleinden mogelijk wordt in Nederland. De Gezondheidsraad vindt fundamenteel embryo-onderzoek naar het gebruik van *gene editing*-technologieën hiervoor belangwekkend genoeg.
19. Om een nauwe aansluiting te garanderen met de verdere besluitvorming over toepassing van kiembaanmodificatie zal de opheffing van het verbod op wetenschappelijk onderzoek met kweekembryo's vergezeld moeten gaan van eerdergenoemde maatschappelijke dialoog zowel met het werkveld als met het bredere publiek.

Met dit gezamenlijke rapport hebben de Gezondheidsraad en de COGEM een eerste verkenning uitgevoerd naar de wetenschappelijke, juridische en ethische implicaties van CRISPR gebaseerde kiembaanmodificatie. Dit rapport beoogt de overheid haar positie te helpen bepalen in de internationale discussie over kiembaanmodificatie. Gezien de snelheid en het internationale karakter van de wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van CRISPR-technologieën, adviseren de Gezondheidsraad en de COGEM aan om een vinger aan te pols te houden en deze verkenning zo nodig te (laten) actualiseren.

Gebruikte afkortingen

ART	*Assisted reproduction techniques*
Bp	Basepaar (zie ook verklarende woordenlijst)
COGEM	Commissie Genetische Modificatie
CRISPR-Cas	*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*
CRISPR-Cas	*CRISPR- associated protein*
DNA	Desoxyribonucleïnezuur (NL)/ *Deoxyribonucleic acid* (Eng)
EVRM	Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens
IVF	*In vitro* fertilisatie
MRT	*Mitochondrial replacement* therapie
NIPT	Niet Invasieve Prenatale Test
PGD	Pre-implementatie Genetische Diagnostiek
SSC	*Spermatogonial stem cell*
RNA	Ribonucleïnezuur (NL)/ *Ribonucleic Acid* (Eng)
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Verklarende woordenlijst

Allel	Een variant van een gen (bijvoorbeeld kleur ogen of bloedgroep). Allelen kunnen homozygoot zijn (twee gelijke allelen) of heterozygoot (twee verschillende allelen)
Autosomaal	Eigenschappen die op de autosomen liggen, dit zijn alle chromosomen met uitzondering van de geslachtschromosomen x en y
Bp	DNA bestaat uit baseparen (A&T en G&C), 1000 baseparen (bp) is 1 kilopasebaar (kb), 1,000,000bp is 1 megabasepaar (Mbp)
Chromosoom	Chromosomen zijn de dragers van het erfelijke materiaal (DNA) en bestaan uit de DNA moleculen die zijn gewikkeld rondom eiwitstructuren (de histonen). Geslachtschromosomen X enY bepalen het geslacht: mannen hebben een X en een Y chromosoom en vrouwen hebben twee x chromosomen
Dominant	Een genetische eigenschap is dominant wanneer één kopie van de twee allelen voldoende is om de eigenschap tot uiting te laten komen
Human enhancement	Mensverbetering
Fenotype	Het totaal van alle waarneembare eigenschappen (kenmerken) van een organisme. Het fenotype is het resultaat van het genotype in combinatie met omgevingsfactoren
Embryo	Cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens
Foetus	Een embryo in de baarmoeder van een zwangere vrouw
Gene editing	Term die wordt gebruikt voor verschillende nieuwe technieken waarmee DNA op nauwkeurige wijze kan worden aangepast
Genotype	De erfelijke informatie in het DNA, gecodeerd in A, T, G en C
In vitro	In het laboratorium, buiten het lichaam
In vivo	In een levend organisme
Mitochondrium	Celorganel dat functioneert als de energiecentrale van een eukaryote cel. Deze celorganellen bevatten eigen DNA, dat ongeveer 0.1% van het totale DNA in de cel beslaat
Monogenetisch	Eigenschap die genetisch gezien wordt bepaald één gen in het DNA
Mozaiekvorming	Bijeffect dat kan ontstaan bij de toepassing van kiembaanmodificatie op een meercellig embryo waarbij sommige cellen wel en sommige cellen niet de gewenste genetische verandering hebben ondergaan.
Ooplasmic transfer	Medische techniek waarbij cytoplasma (celvocht) uit een donorcel in een eicel wordt geïnjecteerd
Polygeen	Eigenschap die genetisch gezien wordt bepaald door allelen op verschillende genloci op chromosomen
Pronuclear transfer	Medische techniek waarbij de celkern van een cel wordt verwijderd en wordt geplaatst in een andere cel waarvan de celkern verwijderd is

Recessief	Een genetische eigenschap is recessief wanneer twee gelijke kopieën van een allel nodig zijn om de eigenschap tot uiting te laten komen
Somatisch	Somatische cellen zijn alle lichaamscellen met uitzondering van de geslachtscellen (eicellen, zaadcellen)
SSC transplantation	Medische techniek waarbij de spermavormende cellen (van een donor of lichaamseigen) worden getransplanteerd
Zygote	Bevruchte eicel

Bijlage 1: Commissies en geraadpleegde deskundigen

Subcommissie Ethiek en Maatschappelijke Aspecten (COGEM)
Prof. dr. H.F.M. te Molder (Voorzitter)
Drs. H. van den Berg
Dr. S. van der Burg
Prof. dr. R.A.M Fouchier
Prof. dr. ir. G. Meester
Prof. dr. E.H.M. Moors
Dr. mr. L.M. Poort
Prof. dr. S. Roeser
Prof. dr. N.M. van Straalen
Prof. dr. ir. P. Struik
Dr. J.A.A. Swart
Ir. H.C. de Vriend
Prof. dr. A.J. Waarlo
Drs. T.J. Wams
Prof. dr. J.J.M. Dons (t/m sept 16)
Prof. dr. M.J.A. Margadant (t/m sept 16)
Dr. ir. V. Beekman (t/m jan 17)
Drs. ing. R. Mampuys (secretaris)

*de signalering is bij de COGEM voorbereid door de subcommissie Ethiek en Maatschappelijke Aspecten en getoetst en vastgesteld door alle COGEM leden in de plenaire vergadering van 17 februari 2017.

Vaste Commissie Ethiek en Recht (Gezondheidsraad)
Prof. dr. M.H.N. Schermer (Voorzitter)
Mr. A.C. de Die
Mr. dr. J.H.H.M. Dorscheidt
Prof. dr. G.A. den Hartogh
Prof. mr. A.C. Hendriks
Prof. dr. K. Horstman
Prof. dr. C. Leget
Mr. dr. M.C. Ploem
Dr. G.J.M.W. van Thiel
Prof. dr. M.A. Verkerk
Dr. E.C.A. Asscher (secretaris)
Mr. dr. R.E. van Hellemondt (secretaris)

Geraadpleegde deskundigen

Prof. dr. A.L. Bredenoord
Dr. W.J. Dondorp
Prof. dr. R.C.M. Hennekam
Prof. dr. R.C. Hoeben
Prof. dr. S. Repping
Mr. C. Schoonderbeek
Prof. dr. G.M.W.R. de Wert

Referenties

1. Barrangou R & Doudna JA (2016). Applications of CRISPR technologies in research and beyond. Nat. Biotechnol. 34 (9); 933-941
2. Cyranoski, D (2015). Embryo editing divides scientists. News, Nature 519, maart 2015
3. Cyranoski, D (2015). Scientists sound alarm over DNA editing of human embryo's. Nature news 12 maart.
4. GEN News (2015). CRISPR Babies? Not so fast, say scientists. GEN News highlights 20 maart
5. Bosley KS *et al*. (2015). CRISPR germline engineering—the community speaks. Nat. Biotechnol. 33(5); 478-486
6. Baltimore D *et al*. (2016). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. Science Mag 348 (6230); 36-38
7. International Society for Stem Cell Research (2015). The ISSCR Statement on Human Germline Genome Modification. Statement, 19 maart 2015
8. The Hinxton Group (2015). Statement on *Genome editing* Technologies and Human Germline Genetic Modification. Statement, 4 september 2015
9. International Bioethics Committee (2015). Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights. Statement 2 oktober 2015
10. Society for Developmental Biology (2015). SDB Position Statement on Genomic Editing in Human Embryos. Statement, 27 maart 2015
11. The American Society for Gene and Cell Therapy & Japan Society of Gene Therapy (2015). ASGCT and JSGT Joint Position Statement on Human Genomic Editing. Molecular Therapy 23(8); 1282
12. American Society of Human Genetics (2016). ASHG Policy Statement on Human Germline *Genome editing*; Jointly written and affirmed by NSGC, CAGC, IGES, AGNC. Statement, 27 juni 2016
13. Committee on Bioethics (Council of Europe) (2015). Statement on *genome editing* technologies. Statement, 2 december 2015
14. European Group on Ethics in Science and New Technologies (2015). Statement on *gene editing*. Statement, 11 januari 2016
15. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2015). Chancen und Grenzen des *genome editing*/The opportunities and limitsof *genome editing*. Statement, 30 september 2015
16. Academie Nationale de Medicine (2016). Genetic editing of human germline cells and embryos. Statement, 12 april 2016
17. The Danish Council on Ethics (2016). Statement from the Danish Council on Ethics on genetic modification of future humans; In response to advances in the CRISPR technology. Statement, 2016
18. European Society of Human Genetics & The European Society of Human Reproduction and Embryology (2016). Conclusions and recommendations on human germ-line *gene editing*. Recommendations, 14 oktober 2016
19. Koninklijke Nederlandse Academie van wetenschappen (2016). *Genome editing*, visiedocument KNAW. Statement, 21 november 2016
20. Website Genetic Alliance UK. *Genome editing*: what does it mean for patients. URL: www.geneticalliance.org.uk/our-work/medical-research/genome-editing-what-does-it-mean-for-patients/ (bezocht 9 maart 2017)
21. Center for Genetics and Society & Friends of the Earth (2015). Extreme genetic engineering and the human future. Reclaiming emerging biotechnologies for the common good. Rapport, 30 november 2015
22. Website StopbebeOGM. URL: www.stopbebeogm.fr (bezocht 9 maart 2017)

23. Website CRISPR therapeutics.URL: http://crisprtx.com (bezocht 9 maart 2017)
24. Website Editas medicine. URL: www.editasmedicine.com (bezocht 9 maart 2017)
25. Website Sangamo biosciences. URL: www.sangamo.com (bezocht 9 maart 2017)
26. Kang X *et al*. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated *genome editing*. J. Assist. Reprod. Genet.33(5); 581-588
27. Callaway E (2016). Second Chinese team reports *gene editing* in human embryos. Nature News, 8 april 2016
28. Connor S (2015). IVF embryos to be genetically manipulated as scientists investigate repeated miscarriages. Independent News, 17 september 2015
29. Callaway E (2016). UK scientists gain licence to edit genes in human embryos. Nature News, 1 februari 2016
30. Callaway E (2016). Gene-editing research in human embryos gains momentum. Nature News, 19 april 2016
31. Lanner F (2016). *Gene editing* in human preimplantation embryos. Presentation Fredrik Lanner from Clintec, Karolinska Institute at the 3rd human *genome editing* initiative meeting in Paris, 29 april 2016
32. Knoepfler P (2015). Just freakin do it: patients voice impatience on CRISPR for genetic diseases. The Niche, Knoepfler lab stem cell blog, 15 december 2015
33. Regalado A (2015). Patients favour changing the genes of the next generation with CRISPR. MIT technology review, 2 december 2015
34. Reardon S (2016). First CRISPR clinical trial gets green light from US panel. Nature News. 22 juni 2016
35. Cyranoski D (2016). CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. Nature News, 15 november 2016
36. Ishii T (2016). Germline genome-editing research and its socioethical implications. Trends in molecular medicine 21(8); 473-481
37. Sample I (2013). Three-person IVF: UK government backs mitochondrial transfer. The Guardian News, 28 juni 2013
38. Cohen J *et al*. (1997) Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. Lancet 350(9082); 186–187
39. Barritt JA *et al*. (2001) Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation. Hum. Reprod.16(3); 513–516
40. Barritt JA *et al*. (2001).Rebuttal: interooplasmic transfers in humans. Reprod. Biomed. Online 3(1);47–48
41. Coghlan A (2015). First baby born with IVF that uses stem cells to pep up old eggs. New Scientist News, 8 mei 2015
42. Website OvaScience. Augment treatment. URL: www.augmenttreatment.com (bezocht 9 maart 2017)
43. Wei-ren D *et al*. (2006). Ooplasmic transfer: problems and prospects. J South Med Univ. 26(8); 1079-82
44. Tachibana M *et al*. (2013). Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. Nature 493(7434); 627-631
45. Tachibana M *et al*. (2009). Mitochondrial Gene Replacement in Primate Offspring and Embryonic Stem Cells. Nature 461(7262); 367–372
46. Reardon S (2016). 'Three parent baby' claim raises hopes – and ethical concerns. Nature News, 28 september 2016
47. Zhang J *et al*. (2003).Pregnancy derived from human nuclear transfer. Fertil. Steril.80(3); 56
48. Johnston I (2016). Scientists break 13-year silence to insist 'three-parent baby' technique is safe. Independent News, 11 augustus 2016
49. Zhang J *et al*. (2016). Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF. Rep. Biomed. Online 33(4); 529-533
50. Pearson H (2003). Human fertility experiment prompts wrath. Nature news, 14 oktober 2003
51. Olsthoorn-Heim ETM *et al*. (2006) Evaluatie Embryowet. Den Haag: ZonMW 2006
52. BBC news (2015). UK approves three-person babies. BBC news 24 februari 2015
53. NewScientist (2016). Exclusive: 3-parent baby method already used for infertility. Daily news, 10 oktober 2016
54. Winter HB *et al*. (2012). Evalautie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting. Den Haag: ZonMW 2012

55. Olsthoorn-Heim ETM *et al*. (2006) Evaluatie Embryowet. Den Haag: ZonMW 2006
56. Mulder CL *et al*. (2016). Spermatogonial stem cell autotransplantation and germline genomic editing: a future cure for spermatogenic failure and prevention of transmission of genomic diseases. Hum. Reprod. Update 22(5); 561-573
57. Website AMC. Stamcellen tegen onvruchtbaarheid. URL: www.amc.nl/web/Het-AMC/Afdelingen/Medische-afdelingen/KindergeneeskundeEKZ/EKZKindergeneeskunde/In-het-AMC-Magazine/Stamcellen-tegen-onvruchtbaarheid.htm (bezocht 9 maart 2017)
58. Wu Y *et al*. (2015). Correction of a genetic disease by CRISPR-Cas9-mediated *gene editing* in mouse spermatogonial stem cells. Cell Research 25(1): 67–79
59. COGEM (2006). Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie. Signalering CGM/061024-02
60. Boch J (2011). TALEs of genome targeting. Nat. Biotechnol. 29(2); 135-136
61. COGEM (2009). Zinkvinger aan de pols; ontwikkelingen en implicaties van de zinkvingertechnologie. Signalering CGM/090616-02
62. Hsu PD *et al*. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. Cell 157(6); 1262-1278
63. Ledford H (2015). Alternative CRISPR system could improve *genome editing*. Nature News, 25 september 2015
64. Christianson AL *et al*. (2006). March of dimes global report on birth defects. The March of Dimes Birth Defects Foundation 2006
65. Boycott KM *et al*. (2013). Rare disease genetics in the era of next generation sequencing: discovery to translation. Nat. Rev. Genet. 14(10): 681-690
66. McKusick, VA (2007). Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. Am. J. Hum. Genet. 80(4); 588-604
67. Cooper DN *et al*. (2010). Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics. Hum. Mutat. 31(6); 631–655
68. Howard HC *et al*. (2015). Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programmes. European Journal of Human Genetics 23(12); 1593–1600
69. Bobadilla JL *et al*. (2002). Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19(6); 575–606
70. Ball P (2013). DNA: celebrate the unknowns. Nature 496(7446); 419–420
71. Kolata G (2012). Bits of Mystery DNA, Far From 'Junk,' Play Crucial Role. New York Times News, 5 september 2012
72. Makani J *et al*. (2013). Sickle Cell Disease: New Opportunities and Challenges in Africa. ScientificWorldJournal 2013: 193252
73. Pawliuk R *et al*. (2001). Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. Science294(5550); 2368–2371
74. Fliesler N *et al*. (2016). Gene therapy for sickle cell disease passes key preclinical test. Harvard Gazette News, 6 september 2016
75. DeWitt MA *et al*. (2016). Selection-free *genome editing* of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. Science Translational Medicine 8(360); 360-134
76. Dever DP *et al*. (2016). CRISPR/Cas9 —globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. Nature 539(7629); 384-389
77. Website Hersenstichting.De ziekte van Hungtington. URL: www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/huntington (bezocht 9 maart 2017)
78. Website Vereniging van Huntington. Over de ziekte. URL: www.huntington.nl/over-de-ziekte (bezocht 9 maart 2017)
79. Armitage H (2015). Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins. Science Mag. News, 20 oktober 2015

80. Garriga-Canut M *et al*. (2012). Synthetic zinc finger repressors reduce mutant huntingtin expression in the brain of R6/2 mice. PNAS 109 (45); 3136-3145
81. Website Sangamo.Huntington's disease. URL: www.sangamo.com/pipeline/huntingtons-disease.html (bezocht 9 maart)
82. Koo T *et al*. (2017) Therapeutic applications of CRISPR RNA-guided *genome editing*. Brief Funct Genomics 16(1); 38-45
83. Budworth H & McMurray CT (2013). A brief history of triplet repeat diseases. Methods Mol Biol. 1010: 3–17
84. Website US national library of medicine. Medical encyclopedia.Duchenne muscular dystrophy. URL: medlineplus.gov/ency/article/000705.htm (bezocht 9 maart)
85. Voit T (2015). Germline editing for Duchenne muscular dystrophy? Presentation from UCL ICH at the 3rd public meeting of the human *gene editing* initiative, Paris, 29 April 2016
86. Tjaden M (2002). Gentherapie voor spierziekte. Kennislink Bionieuws, 22 juni 2002
87. Long C *et al*. (2014). Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9-mediated editing of germline DNA. Science. 345(6201);1184-1188
88. Website National Human Genome Research Institute. Specific genetic disorders. URL: www.genome.gov/10001204/specific-genetic-disorders/ (bezocht 9 maart)
89. Janssens ACJW (2015). Forget about designer babies – *gene editing* won't work on complex traits like intelligence. The conversation blog, 3 december 2015
90. Lander E. (2015). Brave new genome. N Engl J Med 373(1); 5-8
91. Gabriel SE *et al*. (1994). Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. Science 266 (5182); 107-109
92. Elguero E *et al*. (2015). Malaria continues to select for sickle cell trait in Central Africa. PNAS 112(22); 7051-7054
93. Carter AJ & Nguyen AQ (2011). Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles. BMC Med Genet. 12(12); 160
94. Staropoli N (2016). With global *gene editing* slow down, what's the future of 'designer babies?' Genetic Literacy project blog, 7 maart 2016
95. Davis JM *et al*. (2014). DUF1220 copy number is linearly associated with increased cognitive function as measured by total IQ and mathematical aptitude scores. Hum Genet 134(1); 67-75
96. Polderman TJC *et al*. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. Nature Genetics 47(7); 702–709
97. Janssens ACJW (2016). Designing babies through *gene editing*: science or science fiction? Genet Med. 18(12);1186-1187
98. Kleinstiver BP *et al*. (2016). High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detecable genome-wide off-target effects. Nature 529(7587); 490-495
99. Liang P *et al*. (2015). CRISPR/Cas9-mediated *gene editing* in human tripronuclear zygotes. Protein & Cell 6(5); 363–372
100. Kang, X *et al*. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated *genome editing*. J Assist Reprod Genet 33(5); 581-588
101. Reardon S (2016). Welcome to the CRISPR zoo. Nature news, 9 maart 2016
102. Akhtar A (2015). The flaws and human harms of animal experimentation. Camb Q Healthc Ethics 24(4); 407–419
103. Pera MF *et al*. (2015). What if stem cells turn into embryos in a dish? Nature methods 12(10); 917-919
104. Zhang X *et al*. (2010). Pax6 Is a Human Neuroectoderm Cell Fate Determinant. Cell stem cell 7(1); 90-100
105. Irie N *et al*. (2015). SOX17 Is a Critical Specifier of Human Primordial Germ Cell Fate. Cell 160(1-2); 253-268
106. Shen H (2014). First monkeys with customized mutations born. Nature News, 30 januari 2014

107. Liu Z *et al*. (2016). Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2. Nature 530(7588); 98-102
108. Cyranoski D (2016). Monkeys genetically modified to show autism symptoms. Nature News, 25 januari 2016
109. Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. Publikatieblad van de Europese Unie, L. 276, 33- 79
110. Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (2014). Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut en noodzaak? Amsterdam, KNAW
111. Reardon S (2016). Human embryo's grown in lab for longer than ever before. Nature news, 4 mei 2016
112. Kamerstukken II 2015-20016, 29323, nr. 101
113. Brems E & Vrielink J (2010). Menselijke waardigheid in de Nederlandse Grondwet?. Voorstudie ten behoeve van de Staatscommissie Grondwet 2009
114. Hendriks AC (2009). De betekenis van het EVRM voor het gezondheidsrecht. In: Gezondheidszorg en Europees recht. Ed. Hendriks AC et al., Sdu juridisch, Den Haag
115. zie bijv. EHRM 27 augustus (GK), nr. 46470/11 (Parillo t. Italie); EHRM 2 oktober 2012, nr. 10048/10 (Knecht t. Roemenië)
116. zie bijv. EHRM 28 augustus 2012, nr. 54270/10 (Costa & Pavan t. Italië); EHRM 3 november 2011 (GK), nr. 57813/00 (S.H. e.a.t. Oostenrijk)
117. De Raad voor de Strafrechtstoepassing en Jeugdbescherming (2015). Prenatale kinderbescherming en de rol van de overheid. RSJ advies 15 juni 2015
118. Dorscheidt JHHM (2013). Het belang van de ongeboren proefpersoon: de foetale chirurgie als casus. Tijdschrift voor familie- en Jeugdrecht 2013/52
119. Te Braake ThAM (1995). De juridische status van het embryo: een stevig aangemeerde leer. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1995/2
120. Te Braake ThAM (1989). Experimenten met embryo's. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht: 86-93
121. Gezondheidsraad (2013). NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. GR advies 2013/34
122. Heerkens R (2014). De juridische implicaties van ectogenese voor het toekomstige kind en zijn ouders, Tijdschrift voor familie- en Jeugdrecht 2014/68
123. Kamerstukken II 2000-2001, 27 423, nr. 3 (MvT)
124. Leenen HJJ (1997). De juridische status van het (pre)embryo: ficties over een juridische fictie, reactie op het artikel Van der Burg. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1997/7
125. Gezondheidsraad (1998). IVF: afrondende advisering. GR advies 1998/08
126. Leenen HJJ et al. (2014). Handboek Gezondheidsrecht. Boom Juridische uitgevers, Den Haag
127. Dondorp WJ & De Wert GMWR (2007). On waving the embryos banner. Embryonic stem cell research and moral reasoning in recent reports from the USA, the Netherlands and France. Ethics Law & Society Vol. III. AldershotAshgate: 7–24
128. Eeuwijk J et al. (2015). Onderzoek naar speciaal kweken. Een onderzoek in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Pallas onderzoeksrapport
129. Dute JCJ (2015). Buiten de (mensenrechten)orde? Over het niet ratificeren van het Biogeneeskundeverdrag door Nederland. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2015/6
130. Den Exter A (2015). Koudwatervrees Biogeneeskundeverdrag. Nederlands Juristenblad 2015/914
131. Buijsen M. (2015). Ratificatie van het Biogeneeskundeverdrag: kwestie van menselijke waardigheid. S&D 2015/4
132. zie bijv. EHRM 7 maart 2007, nr. 6339/05 (Evans t. VK); EHRM 10 april 2007, nr. 6339/05 (Evans t. VK)
133. zie bijv. EHRM 7 maart 2007, nr. 6339/05 (Evans t. VK); EHRM 10 april 2007, nr. 6339/05 (Evans t. VK)

134. Leenen HJJ et al. (2011). Handboek gezondheidsrecht deel 1. Boom Juridische uitgevers, Den Haag
135. EHRM 27 augustus (GK), nr. 46470/11 (Parillo t. Italie)
136. Kamerstukken II 2000/01, 27 423 nr. 7
137. Gezondheidsraad (2016). Prenatale screening. GR advies 2016/19
138. Gezondheidsraad (2001). Prenatale screening, Downsyndroom, neuralebuis defecten, routine-echoscopie. GR advies 2001/11
139. Gezondheidsraad (2006). Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening. GR advies 2006/01
140. De Kennis van nu, 27 april 2016. Uitslag publieksonderzoek: zo denken wij over genmodificatie www.dekennisvannu. nl/site/artikel/Uitslag-publieksonderzoek-zo-denken-wij-over-genmodificatie/8132 (bezocht 19 maart 2017)
141. Lee L et al. (2016). US public wary of biomedical technologies to enhance human abilities. Pew research center onderzoeksrapport
142. STAT and Harvard T.H. Chan, School of Public Health (2016). The public and genetic editing, testing and therapy. STAT and Harvard T.H. Chan onderzoeksrapport
143. Blendon RJ et al. (2016). The Public and the Gene-Editing Revolution. N Engl J Med 374(15): 1406-1411
144. Lunshof JE (2016). Human germline editing – roles and responsibilities. Protein Cell 7(1);7–10
145. Knoppers BM & Isasi RM (2004). Regulatory approaches to reproductive genetic testing. Hum Reprod 19(12):2695-701
146. Dondorp WJ et.al. (2016). Het kabinetsvoorstel tot verruiming van de Embryowet: een halve stap vooruit. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2016/08
147. Robertson JA (2010). Embryo Stem Cell Research: Ten Years of Controversy. The Journal of Law, Medicine & Ethics 2010/02: 191-203
148. Ford NSDB (2001). Respect for the Human Embryo. The National Catholic Bioethics Quarterly 1(2):155-166
149. Dunstan GR (1984). The Moral status of the human embryo: a tradition recalled. Journal of medical ethics 10(1): 38-44
150. Den Hartogh GA (1993). Kun je een zygote liefhebben? Over de waarde van het leven en de grenzen van de morele gemeenschap. Inaugurale rede Universiteit Amsterdam
151. Sandel MJ (2004). The Case against Perfection: What's wrong with designer children, bionic athletes, and genetic engineering. The Atlantic 2004/04
152. Sandel MJ (2007). The Case Against Perfection: Ethics in the Age of Genetic Engineering. Harvard University Press, Cambridge
153. Brock DW (2010). Creating Embryos for Use in Stem Cell Research. The Journal of Law, Medicine & Ethics 38(2): 229-237
154. Warnock M. et al (1984). Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology. Onderzoeksrapport Her Majesty's Stationery Office. www.hfea.gov.uk/docs/ Warnock_Report_of_the_Committee_of_Inquiry_into_Human_Fertilisation_and_ Embryology_1984.pdf (bezocht 19 maart 2017)
155. van Beers B (2016). Debat over Embryowet hoort op hoogste politieke niveau. Volkskrant 2 juni 2016
156. Gezondheidsraad (2001). Celkerntransplantatie bij mutaties in het mitrochondriale DNA. GR advies 2001/07
157. Halman LJ et al. (1992). Attitudes about Infertility Interventions among Fertile and Infertile Couples. American Journal of Public Health. 82(2): 191-194
158. Dondorp, WJ & de Wert GMWR (2012). reageerbuisdebat: een rituele dans. ZonMw, Den Haag
159. Den Hartogh GA & de Beaufort ID (2006). Een hoge prijs voor een kind. Morele problemen van nieuwe reproductieve technologieën. Van Gorcum, Assen
160. Centrum voor Ethiek en Gezondheid (2017). Gametogenese. CEG signalement (in druk)
161. Leget CJW (2009). Over 'menselijke waardigheid'. Lezing gehouden op de Algemene Ledenvergadering van de NPV op 19 mei 2009

162. Habermas J (2003). The Future of Human Nature. Polity Press, Cambridge
163. Feinberg J (1980). The Child's Right to an Open Future. In: Whose Child?. Ed. Aiken W & LaFollette H. Rowman & Littlefield, Totowa NJ
164. Bredenoord A et al. (2011). Ethics of modifying the mitochondrial genome. Journal of Medical Ethics, 37(2): 97-100
165. Liao MS (2017). Do Mitochondrial Replacement Techniques Affect Qualitative or Numerical Identity. Bioethics 2017/01: 20-26
166. Nuffield Council on Bioethics (2012). Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review. NCB, London
167. Fukuyama F (2002). Our Posthuman Future: Consequences of the Biotechnology Revolution. Farrar, Straus, and Giroux, New York
168. Harris, J (2007). Enhancing Evolution. The ethical case for making better people. Princeton University Press, Princeton NJ
169. Schermer MHN (2012). Van genezen naar verbeteren. Rotterdam: oratiereeks ErasmusMC
170. Harris, J (2007). Enhancing Evolution. The ethical case for making better people. Princeton University Press, Princeton NJ
171. Europees parlement (2009). Human enhancement study. Science and Technology Options Assessment onderzoeksrapport PE 417.483
172. Agar N (2004). Liberal eugenics. In defense of human enhancement. Blackwell Publisher, Oxford
173. De Wert G & Pennings G. "genome editing' in de menselijke kiembaan: een ethische exploratie. In: Reproductieve geneeskunde, Gynaecologie en Obstetrie. Ed. Slager E, In druk
174. Swierstra T et al. (2005). Precedent, hellend vlak, gewenning. Ethische strategieën in de omgang met genomics. Filosofie en Praktijk 26(1): 50-62
175. Van der Burg W (1991). The Slippery Slope Argument. Ethics. 102(1): 42-65
176. Isasi R *et al*. (2016). Editing policy to fit the genome? Science 351(6271); 337-339
177. Stilgoe J *et al*. (2013). Developing a framework for responsible innovation. Research Policy 42(9); 1568-1580
178. Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad, 2016. Trendanalyse biotechnologie 2016, Regelgeving ontregeld. COGEM; Bilthoven
179. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2016). Beleidsreactie Trendanalyse Biotechnologie 2016. 12 december 2016
180. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (2016). Kamerbrief met kabinetsreactie op rapport over wetenschappelijk onderzoek embryo's, 27 mei 2016
181. Dondorp W *et al*. (2016). Instrumenteel gebruik van embryo's is allang geaccepteerd. De Volkskrant, 9 juni 2016
182. De Wert G (2016). Embryowet blijft te beperkt. NRC, 31 mei 2016
183. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2017). Kamerbrief reflectie op kiembaanmodificatie. VWS 21 februari 2017
184. Lunshof JE (2016). Human germline editing – roles and responsibilities. Protein Cell 7(1);7–10
185. Website PGD Nederland. Landelijke indicatiecommissie. URL: www.pgdnederland.nl/landelijke-indicatiecommissie-pgd (bezocht 9 maart)
186. Araki M & Ishii T (2014). International regulatory landscape and integration of corrective *genome editing* into in vitro fertilisation. Rep. biol. End. 12 (108);1-12
187. Adashi EY (2016). Cultural Influences Reflected in Divergent US vs UK Human Embryo Research Policies. JAMA. 315(17);1822-1823
188. Coghlan A (2016). Exclusive: 3-parent baby method already used for infertility. NewScientist news, 10 oktober 2016
189. Hosman E (2016). Should concerns about 'rogue scientists' prompt more government oversight of CRISPR research? Biopolitical Times blog, 11 oktober 2016

190. Zhai, X *et al*. (2016). No ethical divide between China and the West in human embryo research. Developing World Bioethics 16(2); 116-120
191. Federation of European Academies of Medicine (2017). Human *genome editing* in the EU. Workshop report 28 April 2016, Paris
192. Lanphier, E *et al*. (2015). Don't edit the human germline. Nature 519(7544);410-411
193. Vogel G (2015). Embryo Engineering Alarm; researchers call for restraint in *genome editing*. SciMag 347(6225); 1301
194. Te Molder HFM (2011). Voorbij blije wetenschap en boze technologie. Inaugurele rede Universiteit Twente, 15 september 2011
195. Araki M & Ishii T (2016). Providing appropriate Risk Information on *genome editing* for patients. Trends in biotechnology 34(2);86-89
196. Araki M *et al*. (2014). Caution required for handling *genome editing* technology. Trends in Biotechnology 32 (5); 234-237
197. Jasanoff S *et al*. (2015). CRISPR Democracy: *Gene editing* and the Need for Inclusive Deliberation. Issues in Science & Technology 32(1);25-32
198. Hurlbut JB (2015). Limits of Responsibility: *Genome editing*, Asilomar, and the Politics of Deliberation. Hastings Center Report, 45: 11–14
199. Miller HI (2015). Recasting Asilomar's Lessons for human germline editing. Nature Biotechn. 33(11); 1132–1134
200. Darnovsky M (2015). Human *gene editing* is a social and political matter, not just a scientific one. The Guardian, 4 december 2015
201. Cohen IG *et al*. (2015). Transatlantic Lessons in Regulation of Mitochondrial Replacement Therapy. Science348(6231);178-180
202. Adashi EY & Cohen IG (2016). Going Germline: Mitochondrial replacement as a guide to *genome editing*. Cell 164(5); 832-835
203. Newman SA (2014). Deceptive Labeling of a Radical Embryo Construction Technique. The Huffington Post blog, 12 januari 2014
204. Connor S (2014). Exclusive: Scientists accuse government of dishonesty over GM babies in its regulation of new IVF technique. Independent News, 28 juli 2014
205. Cussins J (2016). Dangers of an Unscientific Policy Process: Why the UK's legalization of "three-person babies" should not be the model for CRISPR. Biopolitical Times blog, 25 oktober 2016
206. TED ideas, guest editor (2014). "As a species, we have a moral obligation to enhance ourselves", 19 februari 2014
207. Sommeville M & Savulescu J (2015). *Gene editing*: A CBC Interview of Margaret Somerville and Julian Savulescu. Bioethics Blog, 7 december 2015
208. Hayden EC (2016). Should you edit your Children's genes? Nature News, 23 februari 2016.
209. Adashi EY (2016). Cultural Influences Reflected in Divergent US vs UK Human Embryo Research Policies. JAMA. 315(17);1822-1823
210. Bredenoord A (2016). Presentatie KNAW symposium *Genome Editing*: kansen en grenzen van modern genetische modificatie technieken. 7 septe