
Celkerntransplantatie bij mutaties in het mitochondriale DNA

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Celkerntransplantatie
bij mutaties in het mitochondriale DNA'
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-591/WD/ts/125-T14
Bijlagen : 1
Datum : 20 maart 2001

Mevrouw de minister,

In de Memorie van Toelichting bij het recente wetsvoorstel inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (vergaderjaar 2000-2001, 27 423, nr 3TK00b) hebt U aangekondigd de Gezondheidsraad advies te vragen over de wetenschappelijke, ethische en maatschappelijke aspecten van kiembaangetherapie, inclusief technieken ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen.

Het voorliggende advies loopt op dat laatste onderdeel van de aangekondigde adviesaanvraag vooruit. Het bevat een beschrijving van de stand van de wetenschap ten aanzien van mogelijkheden ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht, alsmede een bespreking van relevante conceptuele, ethische en juridische overwegingen.

Het advies is opgesteld door een daartoe mij ingestelde commissie bestaande uit de leden van de Beraadsgroep Genetica en de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht, en is beoordeeld door de Beraadsgroep Geneeskunde.

prof. dr JJ Sixma

Celkerntransplantatie bij mutaties in het mitochondriale DNA

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2001/07, Den Haag, 20 maart 2001

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Celkerntransplantatie bij mutaties in het mitochondriale DNA. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/07.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Nuclear transplantation in cases of mutations in mitochondrial DNA. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2001; publication no. 2001/07.

auteursrechten voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-364-3

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive summary 13

1 Inleiding 17

2 Mitochondriale genen 19

3 Ziekten door mutaties in mitochondriaal DNA 21

4 Therapie van mitochondriale aandoeningen 25

5 Celkerntransplantatie 27

6 Kiembaantherapie en embryoklonering 31

6.1 Therapeutisch ingrijpen in de kiembaan 31

6.2 Embryoklonering 32

6.3 Reproductieve embryoklonering 33

7 Ethische aspecten 35

7.1 Belang 35

7.2 Aanvaardbaarheid van ingrijpen in de kiembaan 36

7.3	Het argument van het hellend vlak	37
7.4	De beschermwaardigheid van het embryo	39
7.5	De belangen van de eiceldonor	43
7.6	De belangen van het kind	43
7.7	Conclusie	44

8	Juridische aspecten	45
8.1	Voorstel Embryowet	45
8.2	Europese dimensie	51
8.3	Overige relevante wetgeving	52
8.4	Conclusie	53

	Literatuur	55
--	------------	----

	Bijlage	61
A	De commissie	63

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Mitochondriën zijn celdeeltjes die onmisbaar zijn voor de cellulaire energievoorziening. In de mitochondriën bevindt zich een klein aantal genen, waarvan de overerving langs maternale lijn verloopt. Kinderen erven de mitochondriale genen uitsluitend van hun moeder, en dochters geven die genen door aan al hun kinderen.

Mutaties in mitochondriale genen kunnen leiden tot uiteenlopende aandoeningen, zoals spierziekte, blindheid of diabetes. De ernst van die aandoeningen is onder meer afhankelijk van de verhouding tussen de hoeveelheden gemuteerd en normaal DNA in de mitochondriën. Omdat die verhouding van de ene generatie op de andere sterk veranderd kan zijn, is de ernst van de ziekte bij kinderen van aangedane moeders in veel gevallen niet te voorspellen. Ook de levensverwachting is mede afhankelijk van die verhouding. In de regel is er geen therapie en bij sommige mitochondriale aandoeningen gaat de levensverwachting de kinderleeftijd niet te boven.

In theorie is een techniek beschikbaar om bij paren waarvan de vrouw een mutatie in het mitochondriaal DNA draagt, tegemoet te komen aan een eventuele wens een ‘eigen’ gezond kind te krijgen. Een celkern kan uit een eicel van de betrokken vrouw gehaald worden en ingebracht in een donoreicel waaruit de oorspronkelijke celkern is verwijderd. Vervolgens wordt in-vitrofertilisatie toegepast. Deze procedure is een vorm van celkerntransplantatie die in de literatuur aangeduid is als ‘in vitro ovum-nucleus-transplantatie’ (IVONT). Varianten van deze transplantatie zijn denkbaar waarin de kern ná de bevruchting wordt overgeplaatst naar een ontkernde donoreicel. De procedures leiden tot een embryo dat het overgrote deel van de genetische eigenschappen

van de moeder en vader erft, en een klein deel, via het mitochondriale DNA, van de donor.

Omdat de aldus verkregen genetische verandering niet alleen aan het te verwekken kind, maar mogelijk ook aan een volgende generatie wordt doorgegeven, zijn IVONT en soortgelijke technieken te beschouwen als vormen van kiembaanmodificatie. De huidige stand van de wetenschap geeft onvoldoende uitsluitsel over de veiligheid van die technieken. Omdat de kiembaanmodificatie tot stand wordt gebracht via een celkerntransplantatie, lijken de risico's aanzienlijk kleiner dan van vormen van (kiembaan)gentherapie waarbij een gen of een deel daarvan met behulp van vectoren wordt ingebracht. Onvoldoende duidelijk is echter of het uithalen en inbrengen van de celkern de verdere ontwikkeling van de eicel niet nadelig beïnvloedt. Ook is denkbaar dat de chromosomale en mitochondriale genen op een of andere wijze niet bij elkaar passen. Onderzoek naar diverse aspecten van celkerntransplantatie bij cellijnen en proefdieren heeft geen schadelijke gevolgen te zien gegeven, maar is slechts in beperkte mate verricht. Nader onderzoek naar de veiligheid van de methode is nodig om te kunnen beoordelen of de stap naar de kliniek verantwoord is.

Met (onderzoek naar) de bedoelde technieken is een zwaarwegend gezondheidsbelang gediend. Het gaat om de mogelijkheid hulp bij voortplanting te bieden aan paren die niet langs andere weg een genetisch eigen kind kunnen krijgen dat het ziekmakende gendefect van de vrouw niet zal hebben. Daar tegenover staan (mogelijke) ethische bezwaren. In de vraag naar de aanvaardbaarheid van deze techniek en haar toepassing komen diverse actuele discussiethema's in een deels nieuwe onderlinge relatie aan de orde: kiembaanmodificatie, kloneren, embryo-onderzoek, hulp bij voortplanting. Bij dat alles gaat het om de belangen van de betrokkenen (de hulpvragers, de met behulp van celkerntransplantatie te verwekken kinderen, de eiceldonor), maar ook om die van de samenleving als geheel. Het 'hellend vlak' argument is één van de elementen die nadere bezinning behoeven.

Het recente wetsvoorstel inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's biedt ruimte voor celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht. Het bevat een verbod op kiembaanmodificatie, maar dat heeft uitsluitend betrekking op wijziging van het erfelijk materiaal in de *kern* van kiembaancellen. Daarvan is bij celkerntransplantatie geen sprake. Wel bevat het wetsvoorstel een verbod op reproductief kloneren. Afhankelijk van de manier waarop het wordt uitgelegd, heeft dat verbod gevolgen voor de toepassing van een bepaalde variant van de in dit advies besproken techniek. Het verbod op het doen ontstaan van embryo's uitsluitend ten behoeve van onderzoek, houdt in dat naar de werkzaamheid en veiligheid van celkerntransplantatie voorlopig geen preklinisch onderzoek met menselijke embryo's kan worden verricht. Voorlopig, omdat het wetsvoorstel voorziet in heroverweging van dit verbod na ten minste drie jaar. Of zulk onderzoek daarna wel mogelijk zal zijn, hangt af van

de interpretatie van het relevante wetsartikel. Ten slotte: centrale toetsing van preklinisch en klinisch onderzoek naar de in dit advies besproken technieken is volgens het wetsvoorstel alleen vereist voorzover het embryo-onderzoek betreft. Afhankelijk van de gekozen celkerntransplantatie-methode zijn, wellicht, belangrijke onderdelen van het daarnaar te verrichten onderzoek niet als embryo-onderzoek aan te merken. Zulke onderdelen zouden in dat geval mogelijk niet voor centrale toetsing aan de CCMO hoeven worden voorgelegd.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Nuclear transplantation in cases of mutations in mitochondrial DNA. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2001; publication no. 2001/07.

Mitochondria are intracellular organelles that are essential for the supply of energy to the cells. Located in the mitochondria are a small number of genes, which are inherited via a maternal line. Children inherit the mitochondrial genes exclusively from their mother and daughters transmit these genes to all of their children.

Mutations in mitochondrial genes can lead to a wide variety of disorders, such as myopathy, blindness or diabetes. The severity of these disorders partly depends on the ratio between the quantities of mutated and normal DNA in the mitochondria. Because this ratio can change radically from one generation to the next, it is in many cases not possible to predict the seriousness of the disease in children of affected mothers. Life expectancy is also partly dependent on this ratio. There is usually no treatment for this condition and in some mitochondrial disorders, life expectancy does not extend beyond childhood.

In theory, a technique is available that would allow couples in which the woman has a mutation in her mitochondrial DNA, to have a healthy child “of their own” if they so wish. A cell nucleus can be retrieved from one of the affected woman’s oocytes and inserted into a donor oocyte from which the original cell nucleus has been removed. Then in vitro fertilization is performed. This procedure is a form of nuclear transplantation referred to in the literature as “in vitro ovum nuclear transplantation” (IVONT). Variants of this transplantation technique are possible in which the nucleus is transferred to an enucleated donor oocyte after fertilization. These procedures result in an embryo which inherits the majority of its genetic characteristics from the mother and father, plus a small proportion from the donor (via the mitochondrial DNA).

Because the resultant genetic modification is not only passed to the child, but possibly also to a subsequent generation, IVONT and other similar techniques are to be regarded as forms of germ-line modification. The current level of knowledge is insufficient to provide a definitive answer as to the safety of these techniques. Because germ-line modification is accomplished via a nuclear transplantation, the risks would appear to be considerably lower than those associated with forms of (germ-line) gene therapy in which a gene or part of a gene is introduced with the aid of vectors. It is not sufficiently clear, however, whether or not the removal and introduction of the cell nucleus adversely affects the further development of the oocyte. It is also possible that the chromosomal and mitochondrial genes may in some way be incompatible. Research into various aspects of nuclear transplantation in cell lines and experimental animals has not revealed any harmful consequences, but such studies have been limited in extent. Further research into the safety of the method is needed in order to establish whether such clinical intervention is justifiable.

The techniques in question (and the associated research) are satisfying an important need. It concerns the opportunity to offer assisted reproduction techniques to couples who will otherwise not be able to have a genetic child of their own that does not carry the woman's pathogenic gene defect. This benefit has to be weighed against possible ethical objections. The question of the acceptability of this technique and its application can in some respects be said to put a different complexion on the relationship between various topical issues – such as germ-line modification, cloning, embryo research and assisted reproduction. Here we must not only consider the interests of the individuals concerned (the couples seeking help, the children that will come into the world by means of nuclear transplantation and the oocyte donor), but also those of society as a whole. The “slippery slope” argument is one aspect that warrants closer consideration.

The recent Bill on the Use of Gametes and Embryos offers some scope for the use of nuclear transplantation in preventing mitochondrial disorders in offspring. It contains a ban on germ-line modification, but this relates exclusively to the alteration of the genetic material in the nucleus of germ-line cells – something which categorically does not occur with nuclear transplantation. The Bill does, however, contain a ban on reproductive cloning. Depending on how it is interpreted, that ban does have implications for the application of one particular variant of the technique discussed in this advisory report. The ban on creating embryos exclusively for research purposes means that, for the present, no preclinical research into the efficacy and safety of nuclear transplantation can be performed with human embryos – “for the present” because the Bill provides for the reconsideration of this ban after a minimum of three years. Whether such research will indeed be possible subsequently depends on how the relevant section of the Act is interpreted. Finally, a central review of preclinical and clinical research into the techniques discussed in this advisory report is only required in

so far as it involves embryo research, according to the Bill. Depending on the chosen method of nuclear transplantation, it is possible that important components of the ensuing research will not be classified as embryo research. In that case, such components would possibly not need to be submitted to the Central Committee for Medical Research Involving Human Subjects (CCMO) for review.

Inleiding

Sinds een jaar of tien kent ons land een moratorium (verbod op basis van onderlinge afspraak tussen de beroepsgroep en de overheid) op het intentioneel aanbrengen van veranderingen in de kiembaan. In het advies Genterapie, verschenen in 1997, heeft de Gezondheidsraad aangegeven toen geen aanleiding te zien om het moratorium ter discussie te stellen (GR97a).

Toen de Minister van VWS in 1998 aan de betrokken beroepsverenigingen vroeg zich opnieuw aan deze afspraak te binden, heeft de Nederlandse Antropogenetische Vereniging opgemerkt dat onderscheid moet worden gemaakt tussen het aanbrengen van veranderingen in het erfelijk materiaal van de celkern en dat van de mitochondriën. Dat onderscheid is van belang met het oog op onderzoek naar celkerntransplantatie ter voorkoming van ziekten bij het nageslacht die worden veroorzaakt, of mede veroorzaakt, door mutaties in het mitochondriale DNA.

In een brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer van 23 december 1998 heeft de Minister van VWS laten weten van mening te zijn dat een dergelijke ingreep (celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten) “niet onder het begrip kiembaangetherapie moet worden begrepen” en dus buiten het moratorium valt (TK98). Volgens de minister moet afzonderlijke gedachtevorming plaatsvinden over de wenselijkheid en toelaatbaarheid van deze vorm van celkerntransplantatie.

In de Memorie van Toelichting bij het recente wetsvoorstel inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's heeft de minister aangekondigd de Gezondheidsraad advies te vragen over de wetenschappelijke, ethische en maatschappelijke aspecten van kiembaangetherapie, “inclusief technieken ter voorkoming van mitochondriële aandoenin-

gen” (TK00b). Het voorliggende advies loopt op dat laatste onderdeel van de aangekondigde adviesaanvraag vooruit. Het bevat een beschrijving van de stand van de wetenschap ten aanzien van mogelijkheden ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht, alsmede een bespreking van relevante conceptuele, ethische en juridische overwegingen.

Dit advies is opgesteld door een commissie bestaande uit de Beraadsgroep Genetica en de Beraadsgroep Gezondsethiek en Gezondheidsrecht (voor de commissiesamenstelling, zie bijlage A).

Mitochondriale genen

Verreweg de meeste genen bevinden zich in de celkern. Ook mitochondriën, die in het overgrote deel van de fysiologische energiebehoefte voorzien, bevatten echter DNA. Het mitochondriale DNA telt ruim 16 000 baseparen met in totaal 37 genen (And81). Het chromosomale DNA in de kern telt ongeveer drie miljard baseparen en naar schatting ruim 30 000 genen (Ven01). Afhankelijk van het type cel, zijn er honderden of duizenden mitochondriën die ieder vier tot twaalf kopieën van het mitochondriale DNA bevatten. Kwantitatief maakt het daardoor ongeveer eenderde promille van het totaal aantal genen uit, en één procent van het totale DNA.

Veruit de meeste genen in de celkern hebben een functie die specifiek is voor een bepaald type cel, bijvoorbeeld een neuron of een levercel. Mitochondriale genen daarentegen hebben een basale fysiologische functie. Zij zijn nodig voor de aanmaak van bepaalde eiwitten die betrokken zijn bij de omzetting van voedingsstoffen in voor de energievoorziening bruikbare producten. Die omzetting vindt in vrijwel alle cellen plaats.

Terwijl chromosomale genen voor de ene helft van de moeder en voor de andere helft van de vader worden geërfd, vindt de overerving van mitochondriaal DNA plaats langs maternale lijn: alle kinderen erven dat DNA van hun moeder en derhalve geven alleen dochters het door aan de volgende generatie. Die wijze van overerven hangt samen met de ongelijke verdeling van de mitochondriën over de geslachtscellen: een eikel bevat een groot aantal mitochondriën, en een zaadcel slechts enkele. Bij de fusie van een zaadcel wordt uit beide cellen chromosomaal DNA opgenomen, maar vrijwel geen mitochondriaal DNA van de zaadcel.

Ziekten door mutaties in mitochondriaal DNA

Mutaties kunnen optreden in zowel chromosomaal als mitochondriaal DNA. Het aantal mitochondriale DNA-mutaties is klein, hoewel de mutatiesnelheid in mitochondriën vijf- tot tienmaal hoger is dan in de celkern. Het verschil in snelheid hangt samen met het ontbreken van beschermende eiwitten, het reactieve milieu en een beperkter herstelmechanisme in de mitochondriën. Desondanks zijn er veel meer chromosomale DNA-mutaties, waarschijnlijk omdat het mitochondriale DNA zo'n klein deel van het totaal is.

Hoewel alle mitochondriale mutaties betrekking lijken te hebben op het energiemetabolisme, zijn de daardoor optredende ziekten zeer divers (Wal92, Wij95, Leo00a; zie tabel 1). Bij de meeste van deze aandoeningen doen zich problemen met de spieren voor. In veel gevallen is het zenuwstelsel aangedaan. Blindheid en andere oogafwijkingen zijn mogelijk, zowel geïsoleerd als in combinatie met andere verschijnselen. Sommige patiënten hebben diabetes zonder andere afwijkingen. De mutaties zijn in bepaalde gevallen specifiek voor de ziekte, terwijl andere elkaar overlappen. Bijvoorbeeld bij de opticusatrofie van Leber vindt men mutaties die niet bij andere aandoeningen aanwezig zijn, terwijl bij MELAS en maternaal overervende diabetes in veel gevallen dezelfde mutatie wordt aangetroffen. Overigens worden niet alle mitochondriale stoornissen door mutaties in het mitochondriale DNA veroorzaakt (Leo00b). Ook externe factoren en chromosomale DNA-mutaties kunnen daaraan debet zijn, maar in die gevallen is de mogelijkheid van celkerntransplantatie niet van belang.

De ernst van de ziekten varieert, deels omdat de hoeveelheid gemuteerd DNA niet steeds hetzelfde is. In de meeste gevallen is in de mitochondriën zowel normaal als af-

wijkend DNA aanwezig. Anders dan bij een erfelijke ziekte die door een chromosomale DNA-mutatie wordt veroorzaakt (waarbij of één, of beide allelen afwijkend zijn), is een heel scala van verhoudingen tussen de aantallen normale en gemuteerde mitochondriale DNA-moleculen mogelijk. De aandoening is — zoals te verwachten — in de regel ernstiger naarmate er meer gemuteerd is. Variatie in ernst van de ziekte door verschillen in de verhouding tussen normaal en gemuteerd DNA komt ook binnen een gezin voor. Van de ene generatie op de andere kunnen vrij grote verschuivingen in die verhouding optreden. Zo is bijvoorbeeld in geval van de opticusatrofie van Leber beschreven dat een moeder ongeveer evenveel normale als gemuteerde moleculen van het betrokken gen had en geen oogklachten, maar dat bij haar twee blinde zonen vrijwel honderd procent van dat gen gemuteerd was (Bol90). Ook voor andere mitochondriale DNA-ziekten, zoals MELAS en MERRF, zijn gezinnen beschreven waarin tussen eerstegraads verwanten het klinische beeld varieerde van het volledige syndroom tot vrijwel klachtenvrij (Sho90). Wel is de kans dat een kind de ziekte erft groter naarmate de verhouding tussen het gemuteerde en normale mitochondriale DNA bij de moeder hoger is. Voorts is de verhouding waarboven ziekteverschijnselen optreden, niet gelijk voor verschillende aandoeningen (Chi98).

Als de bovengenoemde verhouding bij twee patiënten gelijk is, kan nog steeds de ernst van de ziekte verschillen, daar ook andere genen en omgevingsfactoren een rol kunnen spelen (Leo00a). Er is echter vrijwel niets bekend over de aard van die factoren.

Voor de meeste in tabel 1 genoemde ziekten is het aannemelijk dat de verstoring in de energiehuishouding van de cel niet met leven verenigbaar is als vrijwel al het mitochondriale DNA is gemuteerd. Een uitzondering is de opticusatrofie van Leber; hier blijken de meeste patiënten uitsluitend de gemuteerde genen te hebben. Toch zijn er ook tussen die patiënten aanzienlijke verschillen in gezichtsvermogen.

In geval van mitochondriale DNA-mutaties is derhalve weinig te voorspellen over de ernst van de ziekte bij een individueel kind in de volgende generatie. Via een analyse van het mitochondriale DNA van de moeder is zelfs het type aandoening niet altijd te voorspellen. Zo kunnen de mutaties die tot het syndroom NARP leiden, bij een kind het (ernstiger) Leigh-syndroom geven (Hol90). Daarentegen is bij de progressieve externe oftalmoplegie veelal sprake van een sporadische patiënt (dat wil zeggen dat de patiënt de enige in de familie is met die mutatie). Die mutatie komt dan voor in diverse weefsels, maar niet of in beperkte mate in de eicellen.

In het afgelopen decennium is veel onderzoek verricht naar de verschijnselen en de moleculaire achtergrond van de genoemde ziekten, maar vrijwel niet naar de prevalentie. Uit onderzoek naar de aantallen patiënten in het noorden van Engeland is geconcludeerd dat de prevalentie van ziekten veroorzaakt door mutaties in het mitochondriale DNA, ongeveer 7 op 100 000 volwassenen bedraagt (Chi00). De helft van de mutaties

Tabel 1 Ziekten veroorzaakt door mutaties in het mitochondriale DNA.

Leber-opticusatrofie	Wal88
Mitochondriale encefalopathie, lactaatacidose, 'stroke-like' episodes (MELAS)	Got90
Myoclonus, epilepsie, 'ragged-red-fibres' (MERRF)	Sho90
Kearns-Sayre-syndroom	Zev88
Progressieve externe oftalmoplegie	Mor89
Pearson-syndroom	Mor89
Neurogene spierziekte, ataxie, retinitis pigmentosa (NARP)	Hol90
Leigh-syndroom	Tat92
Maternaal overervende diabetes en doofheid	Ouw92
Maternaal overervende myopathie en cardiomyopathie	Zev91

betreft de opticusatrofie van Leber. Ongeveer eenkwart bestaat uit een bepaald type mutatie (een of meer deleties) waarbij het doorgaans om sporadische patiënten gaat. Volgens de onderzoekers hebben daarnaast minimaal 8 op de 100 000 mensen (inclusief kinderen) een grote kans een mitochondriale ziekte te krijgen. Omgerekend naar de Nederlandse populatie zou dat ongeveer 1600 volwassen patiënten betekenen (Vad99).

Therapie van mitochondriale aandoeningen

Het beloop van mitochondriale ziekten is veelal ernstig. Bij sommige vormen, zoals het Leigh- en het Pearson-syndroom, overlijden de patiënten in de kinderleeftijd. Bij andere vertoont de levensverwachting meer verschillen, mede afhankelijk van de hoeveelheid gemuteerd en ongemuteerd mitochondriaal DNA. In geval van de opticusatrofie van Leber is alleen het gezichtsvermogen aangetast.

De mogelijkheden om medicamenteuze of een andere therapie te geven aan patiënten met mitochondriale aandoeningen zijn beperkt, ongeacht of de ziekte veroorzaakt wordt door mutaties in het mitochondriale DNA of in het chromosomale DNA (kern-DNA). Patiënten met diabetes of cardiomyopathie (zie tabel 1) kunnen baat hebben bij farmacotherapie en op de ziekte afgestemde gedragsregels. Voor de meeste ziekten die door mitochondriale afwijkingen zijn veroorzaakt, is echter geen effectieve therapie beschikbaar.

De mogelijkheid een therapie te baseren op stoffen die de energieproductie in de mitochondriën zouden stimuleren is uitvoerig onderzocht. Ook zijn vitamines, anti-oxidantia en diverse andere middelen getest. Uit de resultaten blijkt dat er geen of slechts een marginaal therapeutisch effect optreedt (Tay97).

Naar andere therapievormen wordt eveneens onderzoek gedaan. Voorbeelden zijn een vorm van therapie waarbij mitochondriën van een donor worden ingebracht in door de ziekte aangedaan weefsel (via cytoplasten; Kag97), en therapie door de verhouding tussen gemuteerd en normaal mitochondriaal DNA in de spier te beïnvloeden (Tai99). Het is nog onduidelijk of het zal lukken hieruit effectieve behandelmethoden te ontwikkelen.

Celkerntransplantatie

Als een draagster van een mitochondriale DNA-mutatie een 'eigen' niet aangedaan kind wenst, biedt prenatale diagnostiek geen mogelijkheid. Zoals vermeld in hoofdstuk 2 vindt de overerving van het mitochondriale DNA uitsluitend via de moeder plaats. In tegenstelling tot de situatie bij andere erfelijke aandoeningen, zullen in de regel dan ook alle kinderen de mutatie erven (Wal92, Wij95). Op grond daarvan is ook van pre-implantatiegenetische diagnostiek (PGD) weinig te verwachten. Als bij de 'wensmoeder' de verhouding tussen wel en niet gemuteerd mitochondriaal DNA laag is, is het mogelijk via PGD naar een niet of weinig aangedane eicel te zoeken (Blo97). Een klein deel van het cytoplasma (de celvloeistof) met daarin enige mitochondriën zou daartoe uit de eicel moeten worden gehaald en onderzocht op de aanwezigheid van gemuteerd mitochondriaal DNA. In plaats van een deel van het cytoplasma zou ook een poollichaampje van de eicel geanalyseerd kunnen worden (Bri00). Het is echter onduidelijk met hoeveel zekerheid de afwezigheid van gemuteerd mitochondriaal DNA bij het vervolgens via in-vitro-fertilisatie (IVF) te verkrijgen embryo is te voorspellen. Ook blijkt uit analyse van het overervingspatroon in verscheidene families met deze mutaties dat de kans op eicellen zonder (of vrijwel zonder) gemuteerd mitochondriaal DNA dikwijls laag is (Jen96, Chi98).

In theorie zijn er technieken waarmee aan bedoelde wens tegemoet zou kunnen worden gekomen. Door een celkern uit een eicel van de moeder te nemen en die over te brengen naar een donoreicel waaruit de kern is verwijderd, zou men een eicel met de chromosomale genen van de draagster doen ontstaan waarin zich geen gemuteerd mitochondriaal DNA bevindt. Vervolgens zou IVF kunnen worden verricht. Deze methode,

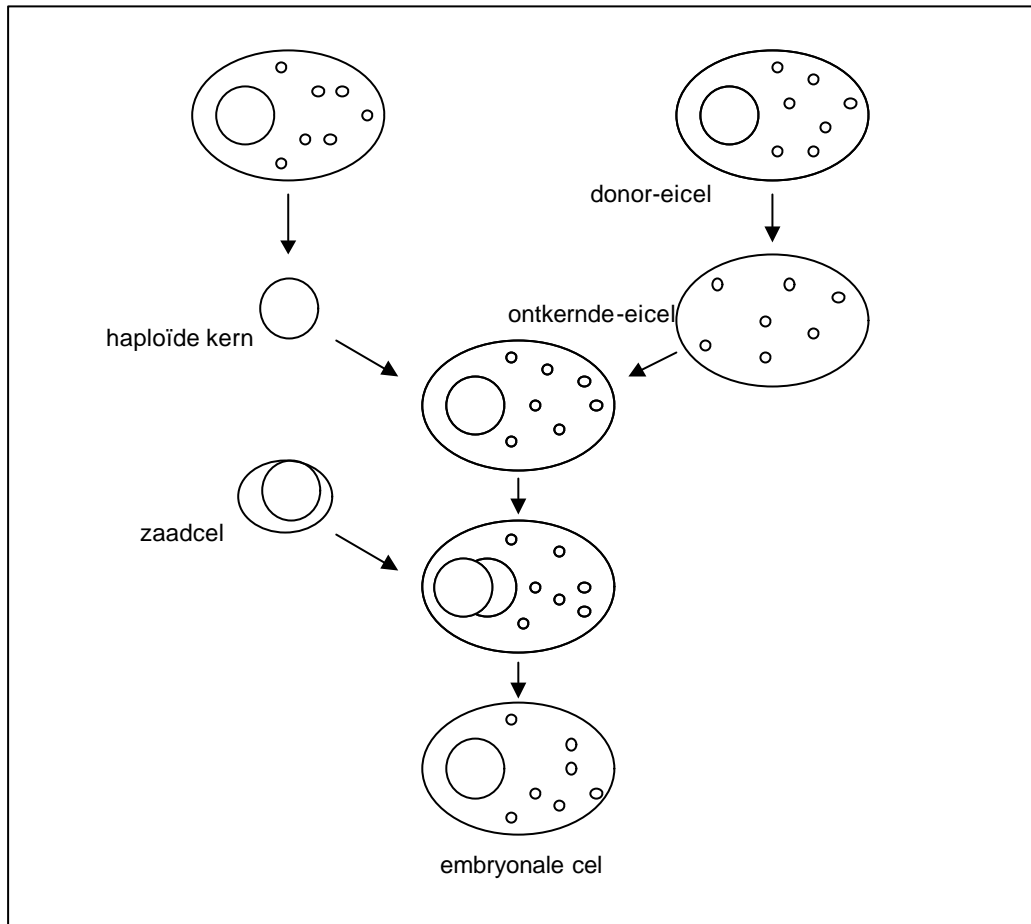
in de wetenschappelijke literatuur '*in vitro ovum-nucleus transplantation*' genoemd (IVONT; Rub95), is in figuur 1 schematisch weergegeven. Aan IVONT verwante interventies bestaan eruit dat de voorlopers van de kern van een bevruchte eicel (de zogenoemde pronucleï), of de kern(en) uit bevruchte cellen in een later stadium van ontwikkeling (blastomeren of embryonale stamcellen), worden overgeplaatst naar een ontkernde eicel (Ger00). In figuur 2 is de methode weergegeven in de vorm waarbij van een enkele kern gebruik gemaakt wordt.

Evenals bij IVF, moet bij IVONT door hormonale stimulatie een superovulatie op gang worden gebracht om eicellen te verkrijgen. Bij IVONT is waarschijnlijk vereist dat die stimulatie bij donor en draagster parallel verlopen, om eicellen in eenzelfde stadium van ontwikkeling te verkrijgen.

Factoren waarover nog onvoldoende duidelijkheid bestaat, zijn de reactie van de kern en de donoreicel op de overdracht, en de compatibiliteit van de kern en de eicel. De celkern van de draagster moet ontdaan worden van eventueel meegekomen mitochondriën. Daartoe is een wasprocedure vereist. De celkern wordt vervolgens door de membraan van de donoreicel gebracht waaruit de eigen kern verwijderd is, hetgeen verstoringsinhoudt die waarschijnlijk tijdelijk zijn (Kin96). Het injecteren in eicellen vergt een grote technische vaardigheid, hetgeen ondermeer blijkt uit resultaten van intracytoplasmatische sperma-injecties (ICSI, een techniek die toegepast wordt bij fertiliteitsproblemen op basis van een te geringe mobiliteit van de spermacellen) (Dum01). Deze technische factoren dienen nader onderzocht te worden alvorens van een veilige toepassing van IVONT of verwante procedures sprake kan zijn.

Eventuele problemen inzake de compatibiliteit van de chromosomale genen en de donoreicel zijn niet altijd te voorzien. Weliswaar ontstaan bij natuurlijke bevruchtingen grote aantallen combinaties van chromosomale genen en mitochondriaal DNA, maar in hoeveel gevallen niet-passende combinaties optreden, is niet bekend. De kans daarop is bij celkerntransplantatie waarschijnlijk niet groter dan bij natuurlijke bevruchting.

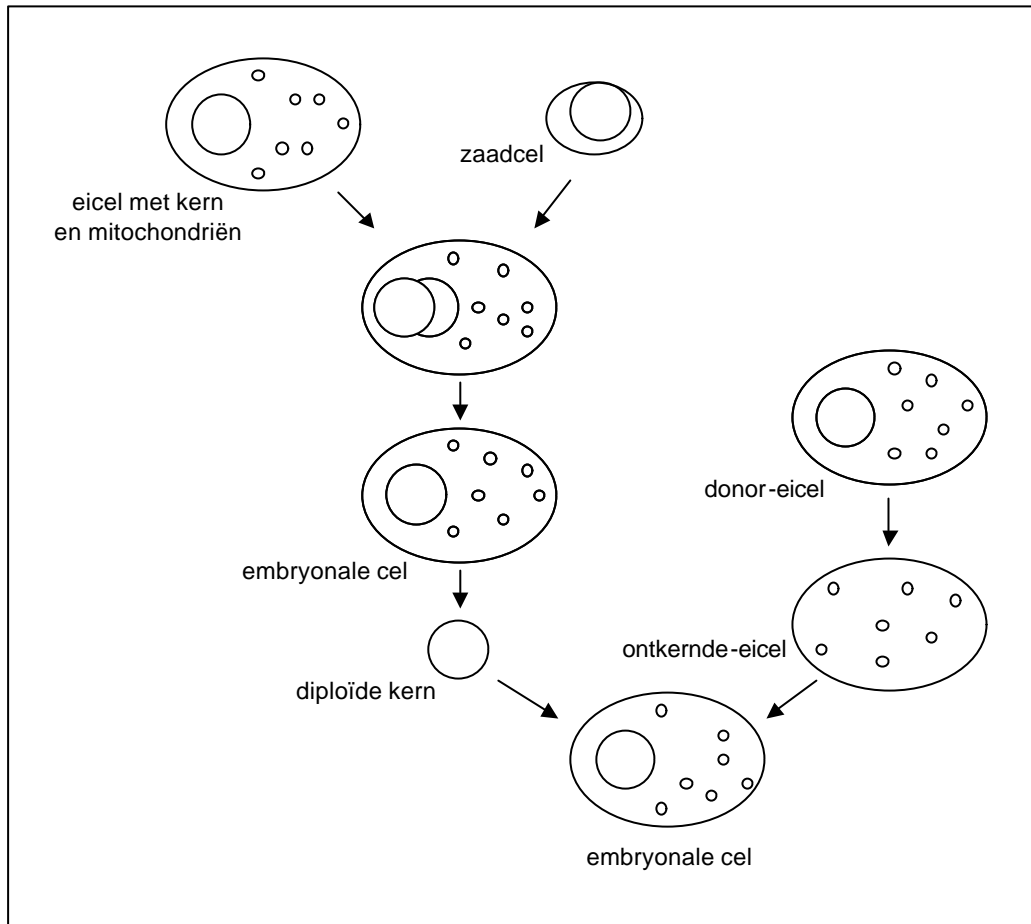
Volgens sommige onderzoekers maakt het ontbreken van een proefdiermodel voor mitochondriale DNA-mutaties dat er weinig controle-experimenten zijn verricht om de haalbaarheid en de veiligheid van deze technieken te onderzoeken. Aangetekend zij dat voor die experimenten geen mutatie vereist is, maar slechts dat mitochondriale genen van verschillende proefdieren kunnen worden onderscheiden (Ble98). Er is bijvoorbeeld een proefdiermodel waarbij het mitochondriale DNA van een muizenstam is ingebracht bij een andere muizenstam (Jen96). Uit experimenten met dat proefdiermodel is ondermeer gebleken dat willekeurige verschuivingen in de verhouding van de twee types mitochondriaal DNA optreden en dat die verschuivingen in diverse weefsels grote verschillen kunnen vertonen (Jen97). Die observaties zijn in overeenstemming met wat bij onderzoek naar verschuivingen bij mensen is gevonden (hoofdstuk 3). Dergelijke proef-



Figuur 1 Celkerntransplantatie gevolgd door in-vitrofertilisatie.

diermodellen zijn ook van belang voor pre-klinisch onderzoek naar de methodes voor celkerntransplantatie, bijvoorbeeld de eerder genoemde wasprocedure voor de celkern. Recent is een onderzoeksmodel gegenereerd met deels gemuteerd (gedeelteerd), deels normaal mitochondriaal DNA bij muizen, door het gemuteerde materiaal in te brengen in embryonale cellen. De mutatie was ook aanwezig bij de nakomelingen (Ino00).

Een aan celkerntransplantatie verwante interventie is de injectie van cytoplasma uit een donoreicel, zonder de kern maar inclusief de daarin aanwezige mitochondriën, in de eicel van vrouwen met fertiliteitsproblemen (Coh97). Een mogelijke oorzaak van die problemen is het ontbreken van een noodzakelijke factor in het cytoplasma van de eicellen, hetgeen langs deze weg kan worden ondervangen. In de literatuur is deze methode aangeduid als *ooplastic transplantation*. Aangezien de mitochondriën DNA bevatten, bestaat de mogelijkheid dat ook hierbij een verandering in het genetisch materiaal optreedt die aan het nageslacht kan worden doorgegeven. De hoeveelheid geïnjecteerd cytoplasma is relatief klein, hetgeen de kans op een genetische modificatie vermindert,



Figuur 2 In-vitrofertilisatie gevolgd door celkerntransplantatie.

maar niet uitsluit (Coh98). Recent is gebleken dat in zes van dertien onderzochte embryo's waarbij deze methode was toegepast, inderdaad mitochondriaal DNA van de donor aanwezig was (Bre00).

Het is niet bekend hoe vaak in Nederland een draagster van een mitochondriale DNA-mutatie een 'eigen' kind wil. Zoals vermeld in hoofdstuk 3, is het aantal volwassen patiënten met een dergelijke mutatie geschat op 1600. Daarvan zijn ongeveer 160 vrouwen in de vruchtbare leeftijd (8 per jaarcohort). In een brief van de Nederlandse Antropogenetische Vereniging is sprake van "een optie die in de nabije toekomst een aantal keren per jaar in Nederland gewenst zou kunnen zijn."

Kiembaantherapie en embryoklonering

6.1 Therapeutisch ingrijpen in de kiembaan

In haar eerder aangehaalde brief aan de Tweede Kamer werpt de Minister van VWS de vraag op of celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht wel of niet als kiembaangetherapie moet worden aangemerkt. Er is, aldus de minister, “immers geen sprake van de toepassing van recombinant-DNA-technieken” (TK98). Als men toepassing van dergelijke technieken als voorwaarde beschouwt om van ‘getherapie’ te kunnen spreken, is celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht inderdaad geen vorm van kiembaangetherapie. Dat neemt niet weg dat een gerichte verandering wordt aangebracht in het genoom van cellen (eicel, pluripotente embryonale cel) die tot de kiembaan behoren. Dat wil zeggen dat het gaat om cellen waarvan de erfelijke eigenschappen bij voortplanting worden doorgegeven aan het nageslacht. Als het na celkerntransplantatie tot stand gebrachte kind een meisje is, zal zij die verandering weer doorgeven aan een volgende generatie en zo verder, steeds via de vrouwelijke lijn.

Als dus geen sprake is van kiembaangetherapie, dan toch in ieder geval van ‘therapeutische kiembaanmodificatie’ of ‘kiembaantherapie’. In een recent Amerikaans rapport wordt, om te voorkomen dat een te smalle definitie het debat over de aanvaardbaarheid van nieuwe technieken op dit terrein bij voorbaat zou inperken, gesproken van *Inheritable Genetic Modifications* (Fra00). Het is duidelijk dat celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht daaronder begrepen moet

worden. Het maakt daarbij geen verschil of de procedure vóór (zoals bij IVONT) of na de bevruchting wordt toegepast.

Celkerntransplantatie is wel een bijzondere vorm van kiembaantherapie, omdat daarbij niet wordt ingegrepen in het erfelijke materiaal van de celkern (het nucleaire DNA). De kern blijft onaangetast, maar wordt in zijn geheel overgebracht in een nieuwe cytoplasmatische omgeving. De aangebrachte modificatie betreft de nieuw ontstane combinatie van het onveranderde nucleaire DNA in de kern met het van de donor afkomstige mitochondriale DNA in het cytoplasma van de cel. Naar de mate van 'cellulaire penetratie' is celkerntransplantatie een aanzienlijk minder invasieve procedure dan het vervangen van gensequenties of het repareren van genen in de kern van oöcyten of embryonale cellen.

6.2 Embryoklonering

Een tweede kwestie die opheldering behoeft, is de vraag in hoeverre celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen leidt tot de productie van genetisch identieke embryo's of individuen en dus zou moeten worden aangemerkt als een vorm van kloneren. Het is nodig hier onderscheid te maken tussen verschillende varianten van de techniek (Wer99).

In hoofdstuk 5 is al het onderscheid gemaakt tussen transplantatie van de kern van een nog onbevuchte eicel (figuur 1) en de variant waarbij eerst de bevruchting plaatsvindt en vervolgens de kern van een daardoor ontstane embryonale cel wordt gebruikt (figuur 2). Het is duidelijk dat in de eerste variant (IVONT) geen sprake is van het doen ontstaan van genetisch identieke embryo's of individuen. De techniek leidt tot een gemodificeerde eicel, die eerst nog moet worden bevrucht voordat een embryo kan ontstaan. Maar hoe zit het met de tweede benadering? Deze omvat twee subvarianten, afhankelijk van het stadium van embryonale ontwikkeling waarin de methode wordt toegepast.

In het eerste geval wordt de kern van een net bevruchte eicel (zygote) gebruikt of, als de bevruchting nog niet helemaal is voltooid, de beide pronuclei of vóórkernen. Als gevolg van de transplantatie ontstaat een nieuwe embryonale cel (embryo) met de erfelijke eigenschappen van de kern (of vóórkernen) van de oorspronkelijke cel. Maar omdat die kern (of vóórkernen) volledig in de nieuwe cel is (zijn) opgegaan, is ook in dit geval van klonering geen sprake.

In de tweede subvariant wordt één of twee dagen gewacht tot de embryonale cel een aantal delingen heeft doorgemaakt; het embryo bestaat dan uit een klompje nog volledig ongedifferentieerde cellen (blastomeren). Er is dan dus een aantal kernen beschikbaar die elk naar een ontkernde donorcel kunnen worden overgebracht. Deze methode leidt tot het ontstaan van embryonale cellen die, wat het kern-DNA betreft, genetisch

identiek zijn aan elkaar en aan (de niet gebruikte cellen van) het primaire embryo. Dat betekent dat sprake is van embryo-kloning, zelfs als maar één nieuw embryo tot stand zou worden gebracht. Het feit dat het nieuwe embryo voorzien is van ander mitochondriaal DNA en in zoverre dus niet *volledig* genetisch identiek aan het primaire, maakt voor die conclusie geen verschil. Om van een kloon te kunnen spreken is het voldoende dat de desbetreffende embryo's of individuen hetzelfde kern-DNA hebben (Coh94).

6.3 Reproductieve embryoklonering

De als laatste genoemde subvariant (transplantatie van blastomeerkernen) maakt het mogelijk uit één embryo, bijvoorbeeld in het achtcellig stadium, een aantal nieuwe ('gerepareerde') embryo's te doen ontstaan. Omdat die embryo's elkaars klonen zijn, zou terugplaatsing van meer dan één daarvan (al dan niet in dezelfde poging) kunnen leiden tot de geboorte van genetisch identieke individuen. In dat geval zou men kunnen spreken van *reproductieve* embryoklonering (Wer99).

Of die kwalificatie juist is, hangt er van af of het doen ontstaan van genetisch identieke individuen tot de intentie van het handelen moet behoren, wil men van reproductief kloneren kunnen spreken. In de geschetste situatie zou de geboorte van een identieke tweeling niet het beoogde, maar slechts een als mogelijkheid voorzien gevolg zijn van de procedure. Ter vergelijking kan hier worden opgemerkt dat één op de 250 zwangerschappen een door de speling der natuur veroorzaakte eeneiige tweeling betreft.

Van intentioneel reproductief kloneren lijkt in ieder geval wel sprake te zijn als ingevroren embryo's worden ontdooid en teruggeplaatst nadat een eerdere poging met aan die ingevroren exemplaren genetisch identieke embryo's tot de geboorte van een kind heeft geleid. In dat geval is het de bedoeling een volgend kind geboren te laten worden dat (wat het kern-DNA betreft) genetisch identiek is aan het eerste.

Ethische aspecten

7.1 Belang

Het belang van nader onderzoek gericht op de ontwikkeling van de in dit advies besproken vorm(en) van celkerntransplantatie, is dat langs die weg wellicht hulp bij voortplanting mogelijk wordt aan paren waarvan de vrouw draagster is van een ziekmakende mutatie op het mitochondriale DNA en die een (wat het kern-DNA betreft) genetisch eigen kind zouden willen krijgen dat die mutatie niet heeft. Zoals in eerdere hoofdstukken is vermeld, zijn mitochondriale ziekten vaak ernstig, zijn de therapeutische mogelijkheden beperkt, is prenatale diagnostiek gevolgd door selectieve zwangerschapsafbreking geen begaanbare weg en valt ook van PGD (diagnostiek op de eicel) weinig te verwachten.

Een alternatief zou zijn te kiezen voor IVF met donoreicellen. Dat betekent echter dat moet worden afgezien van de wens een voor beide partners *genetisch eigen* kind te krijgen. Of donor-IVF een reëel alternatief is, kan uitsluitend door de betrokkenen zelf worden beoordeeld. Datzelfde geldt voor de mogelijkheid vanwege het genetisch risico geheel af te zien van het krijgen van kinderen.

De zeldzaamheid van mitochondriale aandoeningen zou op zichzelf geen reden mogen zijn onderzoek gericht op de ontwikkeling van de hier bedoelde vorm van hulp bij voortplanting een lage prioriteit te geven. Of deze hulp — als de mogelijkheid daartoe beschikbaar zou komen — uit de voor de gezondheidszorg beschikbare middelen zou moeten worden vergoed, is een andere vraag, die aansluit bij de al eerder over de nood-

zakelijkheid van ‘gewone’ IVF gevoerde (en nog altijd niet beslechte) discussie. In dit advies zal op dat aspect verder niet worden ingegaan.

7.2 Aanvaardbaarheid van ingrijpen in de kiembaan

Celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht impliceert een ingreep in de kiembaan (zie hoofdstuk 6). Tegen ingrijpen in de kiembaan (kiembaanmodificatie) zijn twee soorten morele argumenten ingebracht (Wer88). In de eerste plaats het ‘directe’ (de aard van de handeling betreffende) 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. In de tweede plaats het ‘indirecte’ argument dat mogelijke negatieve gevolgen bij de huidige stand van de kennis niet zijn te overzien, zodat verantwoorde toepassing vooralsnog niet mogelijk is. De vraag is wat deze argumenten, voorzover geldig, betekenen voor de aanvaardbaarheid van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht.

7.2.1 *Ingrijpen in de kiembaan en respect voor de menselijke waardigheid*

Volgens een uitspraak van de Raad van Europa vraagt respect voor de menselijke waardigheid om erkenning van het recht van mensen “een niet door gericht ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven” (RVE82). Het hier ingeroepen principe van respect voor de menselijke waardigheid kan op twee manieren worden gearticuleerd (Sas91). Vanuit liberaal gezichtspunt is de waardigheid van de mens gegeven met diens autonomie. Bij kiembaanmodificatie, zo wordt wel gesteld, is die autonomie 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 (Lap91). Anderen geven een bredere invulling aan de notie van respect voor de menselijke waardigheid. Vanuit christelijk gezichtspunt, bijvoorbeeld, wordt de waardigheid van de mens in verband gebracht met diens geschapen zijn, nog geheel afgezien van het vermogen tot zelfbeschikking (Joc00). Met de genetische identiteit is zo beschouwd ook de menselijke waardigheid in het geding, los van de vraag of de mensen in kwestie met de aangebrachte veranderingen (zouden) hebben ingestemd of niet.

Aan zijn zojuist geciteerde uitspraak heeft de Raad van Europa echter toegevoegd dat *therapeutisch* ingrijpen in de kiembaan *niet* kan worden gezien als een schending van het genoemde recht. Ook de Gezondheidsraad heeft zich, in het advies ‘Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij’, 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, zelfs als dit definitieve gevolgen heeft voor het nageslacht” (GR89). Als het doel is lijden te voorkomen door het

wegnemen van ziekteorzaken, dan moet deze therapie niet als een schending van, maar “veeleer als een vorm van respect voor de menselijke waardigheid worden gezien”. Dat geldt dan ook voor celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht. Mits de techniek veilig toepasbaar is, worden de belangen van toekomstige personen door het vervangen van ziekmakende door gezonde mitochondriale genen niet geschaad maar juist gediend.

7.2.2 *Risico's van ingrijpen in de kiembaan*

Volgens internationale consensus is, bij de huidige stand van de wetenschap, gericht ingrijpen in het genoom van menselijke kiembaancellen onverantwoord, aangezien de risico's naar ernst en omvang niet zijn te overzien (And00, Wiv93). Er is onvoldoende bekend over mogelijke negatieve gevolgen (bijvoorbeeld een grotere kans op kanker) voor een uit gemodificeerde kiembaancellen tot stand gebracht individu, en al helemaal niets over gevolgen die zich uitstrekken over toekomstige generaties. Zolang dat het geval is, dienen mensgebonden experimenten achterwege te blijven (GR89, GR94). Deze stellingname ligt ten grondslag aan het in ons land geldende moratorium, aan buitenlandse wetgeving waarin toepassing van kiembaanmodificatie bij de mens wordt verboden, en aan de verbodsbepaling in artikel 13 van het Verdrag inzake Mensenrechten en Biogeneeskunde van de Raad van Europa (RVE97a).

Wat valt in dit verband te zeggen over celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht? In een eerder hoofdstuk is erop gewezen dat het hierbij gaat om een bijzondere vorm van kiembaantherapie, waarbij de celkern onaangetaast blijft en niet direct aan genen gesleuteld wordt. Volgens de ontwerpers van het IVONT-protocol is het daarom aannemelijk dat de risico's minder groot zijn (Rub95). Dat ze te overzien, aanvaardbaar en beheersbaar zijn, is daarmee echter nog niet gezegd. Zoals in hoofdstuk 5 is aangegeven, is nader preklinisch onderzoek nodig naar de veiligheid van de wasprocedure, naar de reactie van kern en donoreicel op de transplantatie en naar mogelijke compatibiliteitsproblemen tussen het DNA van de kern en dat in de mitochondriën. Van de uitkomst daarvan hangt af of de stap naar de kliniek verantwoord kan worden gezet.

7.3 **Het argument van het hellend vlak**

Volgens het argument van het 'hellend vlak' kan invoering of toestaan van in moreel opzicht op zichzelf aanvaardbare technieken of praktijken toch onaanvaardbaar zijn, als dat tot (mogelijk) gevolg zou hebben dat andere, wel moreel verwerpelijke, technieken of praktijken niet meer kunnen worden tegengehouden (Bur92, Bur93, McG95).

7.3.1 *Hellend vlak: naar niet-therapeutische kiembaanmodificatie*

Als ruimte wordt gemaakt voor celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht, komt daarmee dan niet onvermijdelijk ook de deur open te staan voor niet-therapeutisch ingrijpen in de kiembaan? Het argument van het hellend vlak is in dit geval gebaseerd op de volgende premissen:

- 1 niet-therapeutische kiembaanmodificatie is moreel onaanvaardbaar
- 2 het is nodig af te zien van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht (a), om te voorkomen dat om niet-therapeutische redenen zal worden ingegrepen in de kiembaan (b).

Of de eerste premisse juist is, kan in dit advies onbesproken blijven, maar is uiteraard wel van belang voor de geldigheid van het argument (Res94). De tweede premisse kan op twee manieren worden ingevuld. Volgens wat wordt aangeduid als de ‘logische versie’ van het hellend-vlak argument gaat het daarbij om een consistentie-claim: als ruimte wordt gemaakt voor (a) zou het inconsistent zijn niet ook (b) toe te staan. In dit geval lijkt een relevante overweging, dat tussen therapeutische en niet-therapeutische kiembaanmodificatie in conceptueel opzicht geen scherpe grens te trekken valt (GR89, Wer88). Toch betekent dat niet dat waar therapeutische kiembaanmodificatie door middel van celkerntransplantatie wordt toegestaan, niet-therapeutisch ingrijpen in de kiembaan niet meer te verbieden valt. Immers, de niet-therapeutische vormen van kiembaanmodificatie die men zou willen tegenhouden, berusten alle op gerichte modificatie van de kern van het DNA van kiembaancellen, terwijl daarvan bij celkerntransplantatie geen sprake is. Als ruimte wordt gemaakt voor celkerntransplantatie blijft het dus mogelijk ieder gericht ingrijpen in de kern van kiembaancellen te verbieden, om zo niet-therapeutisch bedoelde toepassingen van kiembaanmodificatie te voorkomen.

In de ‘empirische versie’ van het hellend-vlak argument is geen sprake van een logische, maar van een empirische claim: ruimte maken voor (a) draagt bij aan een verandering van het maatschappelijk klimaat waarbinnen aanvaarding van (b) waarschijnlijk wordt (Rei89). Concreet gaat het hier om de bezorgdheid dat als ingrijpen in de kiembaan wordt toegestaan ter voorkoming van bepaalde ziekten bij het nageslacht, sommige ouders vergelijkbare technieken zullen willen gebruiken om hun kind aan een genetisch voordeel te helpen (Sil00). Dat die empirische claim moeilijk hard te maken valt, is waar, maar dat is geen reden om de achterliggende bezorgdheid in de samenleving over de ontwikkelingen op dit terrein en de mogelijkheid die door het trekken van duidelijke grenzen te beheersen, bij voorbaat als ongefundeerd van de hand te wijzen.

7.3.2 *Hellend vlak: naar reproductief kloneren*

Is het, volgens een analoge hellend vlak-redenering, nodig celkerntransplantatie te verbieden om te voorkomen dat die techniek wordt gebruikt als reproductieve kloneringsmethode? Hierboven is gebleken dat celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht, als de techniek wordt toegepast met twee of meer uit één embryo afkomstige blastomeerkernen, kan leiden tot de geboorte van genetisch identieke kinderen. Het is mogelijk daarin een vorm van reproductieve embryoklonering te zien (6.3). Afgezien daarvan geldt dat de procedure als zodanig (celkerntransplantatie) ook zou kunnen worden gebruikt om levende of overleden individuen te kloneren. Om het kloonschaap Dolly te produceren pasten Schotse wetenschappers celkerntransplantatie toe met de kern van een lichaamscel (Wil97). Technisch gesproken is dat ingewikkelder, maar principieel gaat het om dezelfde procedure als bij de in dit advies bedoelde toepassingen. Toch betekent die overeenkomst niet dat het, om reproductief kloneren tegen te gaan, nodig zou zijn celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen te verbieden (Wer99). Als dat laatste wordt toegestaan blijft het mogelijk celkerntransplantatie als een vorm van reproductief kloneren (gericht op de geboorte van mensen die genetisch identiek zijn aan levende of reeds gestorven andere mensen) afzonderlijk te verbieden.

Ook hier geldt dat aldus het hellend-vlak argument in zijn empirische variant nog niet is weerlegd. In die variant geeft het uitdrukking aan de bezorgdheid dat toestaan van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht er (mede) toe zal leiden dat een klimaat ontstaat waarin geen morele bezwaren meer gevoeld worden tegen toepassing van diezelfde techniek als een reproductiemethode.

7.4 **De beschermwaardigheid van het embryo**

In hoofdstuk 5 is onderscheid gemaakt tussen uitvoering van de techniek met de kern van een nog onbevuchte eicel (IVONT) en met de kern van een embryonale cel. Behalve in de context van onderzoek (zie 7.4.3) roept die eerste variant (figuur 1) geen bijzondere vragen op die verband houden met de beschermwaardigheid van menselijke embryo's. Nadat de eicel is gerepareerd, vindt immers een 'gewone' IVF-procedure plaats, waarin embryo's tot stand worden gebracht met de bedoeling een zwangerschap te doen ontstaan. Maar hoe zit het met de tweede variant (figuur 2)?

7.4.1 Celkerntransplantatie met de kern van een embryonale cel

Zoals in het vorige hoofdstuk is uiteengezet, kan deze variant ook al worden uitgevoerd als de bevruchting nog niet geheel is voltooid, namelijk door transplantatie van beide vóórkernen van een nog pronucleaire zygote. Anders dan bijvoorbeeld in Duitsland, is men er in ons land steeds van uitgegaan dat reeds de zygote in het pronucleaire stadium als een embryo moet worden aangemerkt. Dat standpunt is ook vastgelegd in het recente wetsvoorstel (TK00a). Dit betekent dat bij de in figuur 2 beschreven variant, in welk stadium van de vroege embryonale ontwikkeling ook uitgevoerd, embryo's worden gecreëerd met de vooropgezette bedoeling ze niet intact te laten. Men zou kunnen zeggen dat deze embryo's uitsluitend als leverancier van het benodigde kern-DNA tot stand worden gebracht. Nadat de celkern(en) is (zijn) uitgenomen, zal wat er van het oorspronkelijke embryo over is, verloren gaan.

Of dit aanvaardbaar is hangt af van de mate van beschermwaardigheid die moet worden toegekend aan het menselijke embryo in de eerste dagen van zijn ontwikkeling. In een eerder advies is de Gezondheidsraad uitvoerig ingegaan op de diverse posities die in de discussie over de morele status van het embryo kunnen worden ingenomen (GR98). Daarbij is benadrukt dat de vraag welke visie daarop de juiste is, niet kan worden beslist op grond van onafhankelijke argumenten. Duidelijk is in ieder geval dat voor wie het embryo beschouwt als een persoon, of als een vorm van menselijk leven waaraan dezelfde mate van beschermwaardigheid toekomt als aan een persoon, de in figuur 2 beschreven variant onaanvaardbaar zou zijn. Omdat deze opvatting zich echter ook niet verdraagt met de IVF-procedure als zodanig (vanwege het daarbij praktisch onvermijdelijke ontstaan van restembryo's; Joc89), zou dat 'onaanvaardbaar' tevens gelden voor de in figuur 1 beschreven variant. Dit nog afgezien van de onaanvaardbaarheid, vanuit het hier bedoelde perspectief, van het voor de ontwikkeling van *beide* varianten noodzakelijke embryo-onderzoek (zie 7.4.3). Zelf heeft de Raad zich in het zojuist aangehaalde advies (opnieuw) uitgesproken voor de visie dat menselijke embryo's beschermwaardig zijn, maar dat die beschermwaardigheid een relatieve is en kan worden overspeeld als ook in moreel opzicht zwaarwegende belangen van personen in het geding zijn. Deze opvatting ligt ook ten grondslag aan de in ons land aanvaarde IVF-praktijk. Dat daarbij onvermijdelijk embryo's verloren gaan, wordt aanvaardbaar geacht vanwege het moreel zwaarwegende belang dat is gemoeid met hulp aan ongewenst kinderloze paren (TK00b).

Waar het gaat om de in dit advies besproken technieken is niet onvruchtbaarheid in het geding, maar het mogelijk maken van voorplanting bij genetisch belaste paren door hun een route aan te bieden waarlangs zij een gezond kind kunnen krijgen. Er is geen voor de hand liggende reden waarom dat als een minder zwaarwegend belang zou moe-

ten worden beschouwd dan tegemoetkoming aan de hulpvraag van ‘reguliere’ IVF-paren. Men kan stellen dat het er hier strikt genomen niet om gaat de betrokkenen in staat te stellen een gezond kind te krijgen, maar om hun uitzicht te bieden op een gezond *genetisch eigen* kind. Maar omdat het meest voor de hand liggende alternatief (eiceldonatie) eveneens een IVF-procedure veronderstelt, lijkt dat in dit verband geen groot verschil te maken. Het belang dat met de in dit advies besproken procedure zou zijn geëindigd, kan niet als een belang van zeer velen worden aangemerkt. Mitochondriale aandoeningen zijn immers zeldzaam. De vraag is echter of daarin een principieel verschil met de voor de IVF-praktijk geldende legitimatie kan worden gezien. Voor degenen die door de desbetreffende ziekten worden getroffen en hun kinderwens daardoor gefrustreerd zien, is de situatie niet minder ernstig dan de ongewenste kinderloosheid van mensen die door de samenleving in staat worden gesteld een ‘reguliere’ IVF-behandeling te ondergaan.

Wel lijkt er een verschil te zijn als men kijkt naar de intentie waarmee de benodigde embryo's tot stand worden gebracht. Bij IVF worden geen embryo's tot stand gebracht waarvan al van tevoren duidelijk is dat ze niet intact gelaten zullen worden. Dat is bij celkertransplantatie (volgens figuur 2) onvermijdelijk wel het geval. Men zou dus kunnen zeggen dat celkertransplantatie in deze variant, gelet op beschermwaardigheid van het embryo, moreel problematischer is dan de bestaande IVF-praktijk. Het verschil is echter gradueel, aangezien ook bij IVF vooraf duidelijk is dat niet ieder embryo dat tot stand wordt gebracht ook in de baarmoeder zal worden teruggeplaatst.

Ook als de beschermwaardigheid van het menselijke embryo geen overwegend argument betekent tegen de in figuur 2 beschreven (na de bevruchting uitgevoerde) variant van de procedure, valt daaraan wel een *prima facie* argument te ontleen om de celkertransplantatie bij de onbevruchte eicel uit te voeren en dus de in figuur 1 beschreven variant (IVONT) te kiezen. Daarmee is nog niet gezegd dat dit een doorslaggevend argument is. Mocht uit nader onderzoek blijken dat toepassing na de bevruchting met minder risico's gepaard gaat of een duidelijk grotere kans geeft op succes, dan zou de balans toch ten gunste van die variant (figuur 2) kunnen uitvallen.

7.4.2 *Embryosparende celkertransplantatie of reproductief kloneren?*

Om de succeskans ten opzichte van de belasting en de risico's van de IVF-behandeling (in de context waarvan de celkertransplantatie plaatsvindt) niet onverantwoord klein te maken, is het nodig twee embryo's tegelijk in de baarmoeder terug te plaatsen. Terugplaatsing van drie embryo's tegelijk is vanwege het risico van meerlingzwangerschap alleen verantwoord als er reden is de kans op succes kleiner dan gemiddeld te achten (GR97b). Een belangrijke factor in dat verband is de leeftijd van de vrouw die de donoreicel heeft geleverd. Om door middel van celkertransplantatie ten minste twee em-

bryo's van voor terugplaatsing voldoende kwaliteit te verkrijgen, zal het nodig zijn ten minste het dubbele aantal embryo's tot stand te brengen. Als de celkerntransplantatie na de bevruchting wordt toegepast (figuur 2) kan dit gegeven een reden zijn de bij de bevruchting verkregen embryo's niet al direct van hun kern te ontdoen, maar te wachten tot het stadium waarin ze elk bestaan uit een aantal (bijvoorbeeld: acht) cellen (blastomeren) met evenzovele voor transplantatie beschikbare kernen. Daarmee kan het aantal voor terugplaatsing beschikbare embryo's worden vergroot, waarbij het teveel (mits van voldoende kwaliteit) kan worden ingevroren voor gebruik in een eventuele volgende poging.

Niet alleen is langs deze weg de succeskans van de totale procedure wellicht te vergroten, maar ook zouden per saldo minder primaire embryo's nodig zijn dan als uit elk daarvan slechts één kern wordt gebruikt. Vanuit het perspectief van de beschermwaardigheid van menselijke embryo's is dat winst. In hoofdstuk 6 is echter ook geconstateerd dat transplantatie van twee of meer uit hetzelfde embryo afkomstige blastomeerkernen tot gevolg kan hebben dat genetisch identieke kinderen geboren worden, wat mogelijk als een vorm van reproductief kloneren aan te merken is. Om dat te voorkomen, zou men het terugplaatsbeleid aan regels moeten binden die de zojuist geformuleerde voordelen van het gebruik van blastomeerkernen zo goed als teniet doen, waaronder de mogelijkheid embryosparend te werken (Wer99).

7.4.3 *Preklinisch embryo-onderzoek*

Nader fundamenteel onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van celkerntransplantatie zal allereerst moeten worden gedaan bij proefdieren. Als de uitkomst daarvan niet wijst op bijzondere risico's, kan het nodig zijn vervolgens in preklinisch onderzoek met menselijke embryo's te beoordelen of celkerntransplantatie al dan niet een verstrend effect heeft op de normale embryonale ontwikkeling. Het is onvermijdelijk dat daarbij embryo's uitsluitend voor onderzoek tot stand worden gebracht, of de transplantatie nu vóór (figuur 1) of na de bevruchting (figuur 2) plaatsvindt. In het eerste geval moet de 'gerepareerde' eicel worden bevrucht om te kunnen onderzoeken of daaruit een zich normaal ontwikkelend embryo groeit. In het tweede geval kan weliswaar de kern worden gebruikt van een embryonale cel afkomstig van een restembryo uit de IVF-praktijk, maar ontstaat als gevolg van de transplantatie een nieuw embryo, eveneens uitsluitend voor onderzoek.

De Gezondheidsraad heeft zich op het standpunt gesteld dat onderzoek met speciaal daarvoor tot stand gebrachte menselijke embryo's (onder voorwaarden) aanvaardbaar kan zijn, mits daarmee een zwaarwegend gezondheidsbelang is gediend (GR98).

7.5 De belangen van de eiceldonor

Celkerntransplantatie is alleen mogelijk als er vrouwen zijn die als donor van de benodigde eicellen willen optreden. Dit betekent meestal dat de donor zelf ook de meest belastende en riskante onderdelen van een IVF-behandeling moet ondergaan. De daarmee gegeven morele problematiek is echter niet specifiek voor de hier besproken techniek. In eerdere adviezen van de Gezondheidsraad is uitvoerig op de morele aspecten van eiceldonatie ingegaan, zowel in de context van therapie (GR97b) als van preklinisch embryo-onderzoek (GR98).

7.6 De belangen van het kind

7.6.1 *Introductie van een derde genetische ouder*

Celkerntransplantatie leidt tot de geboorte van een kind dat niet twee, maar drie genetische ouders heeft: de beide leveranciers van het kern-DNA en degene van wie het mitochondriale DNA afkomstig is. Aangevoerd is dat dit voor het kind in kwestie kan leiden tot onvoorspelbare problemen van psychologische, juridische en sociale aard (Sze99). Dat de kans op zulke problemen groter zou zijn dan het geval is bij kinderen die worden geboren als gevolg van al lang aanvaarde en toegepaste vormen van kunstmatige voortplanting met volledige donorgameten, is echter niet waarschijnlijk. In geval van toepassing van de hier bedoelde vorm van celkerntransplantatie heeft het kind aan de bijdrage van de donor niets minder, maar ook niets meer, te danken dan zijn gezondheid. Als zodanig (en ook gelet op het voor de donor ingrijpende karakter van de methode waarmee het donormateriaal verkregen wordt), is die bijdrage te vergelijken met bijvoorbeeld een beenmergdonatie. De erfelijke eigenschappen die medebepalend zijn voor de ontwikkeling van zijn bijzondere persoonskenmerken erft het kind daarentegen via het kern-DNA van de intentionele ouders. In dat opzicht is er een belangrijk verschil met kinderen geboren na donorinseminatie of na IVF met donorzaad of -eicellen. Voorzover in algemene zin geldt dat het gebruik van donorgameten een psychosociale risicofactor introduceert, lijkt in dit geval van een naar verhouding groot risico geen sprake te zijn.

7.6.2 *Mitochondriale ziekten en de levensverwachting van de moeder.*

Sommige mitochondriale ziekten gaan gepaard met een beperkte levensverwachting. De meeste vrouwen met MELAS (zie tabel 1) overlijden voordat zij de leeftijd van 40 jaar hebben bereikt (Rub95). De vraag rijst of hulp bij voortplanting wel verantwoord is

wanneer met grote mate van zekerheid kan worden aangenomen dat het kind zijn moeder al op jonge leeftijd zal moeten missen. Het beantwoorden van die vraag is in de eerste plaats aan de hulpvragers. Volgens het in de genetische *counseling* aanvaarde principe van non-directiviteit is het niet aan de arts of andere hulpverleners daarbij sturend op te treden. Dat laat onverlet dat de arts een eigen verantwoordelijkheid heeft. In de bijzondere context van hulp bij voortplanting dient de arts ook rekening te houden met de belangen van het kind dat met zijn of haar hulp wordt verwekt. De Gezondheidsraad heeft in een eerder advies betoogd dat van hulp bij voortplanting moet worden afgezien wanneer naar het oordeel van de arts sprake zou zijn van een grote kans op ernstige schade bij het te verwekken kind (GR97b). Daarvan hoeft in de zojuist genoemde situatie geen sprake te zijn. Een relevante overweging zou kunnen zijn dat ten minste één van beide ouders naar verwachting in staat zal zijn het kind naar de volwassenheid te begeleiden (Wer93).

7.7 Conclusie

Met (onderzoek naar) celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht is een (voor de betrokkenen en hun toekomstige kind) zwaarwegend gezondheidsbelang gediend. Daar tegenover staan (mogelijke) ethische bezwaren. Behalve om de veiligheid van de procedures gaat het daarbij om de vraag of de besproken technieken als zodanig aanvaardbaar zijn. De verkenning in dit hoofdstuk laat de complexiteit van die vraag zien, waarin verscheidene actuele discussiethema's in een deels nieuwe onderlinge relatie aan de orde komen: kiembaanmodificatie, kloneren, embryo-onderzoek, hulp bij voortplanting. Bij dat alles gaat het om de belangen van de betrokkenen (de hulpvragers, de met behulp van celkerntransplantatie te verwekken kinderen, de eiceldonor), maar ook om die van de samenleving als geheel.

In de gewenste nadere reflectie en discussie is het 'hellend vlak' één van de elementen die nadere bezinning behoeven. De bezorgdheid in de samenleving over de ontwikkelingen op dit terrein en de mogelijkheid die door het trekken van duidelijke grenzen te beheersen moet serieus worden genomen. Anderzijds geldt dat ook bezorgdheid argumenten nodig heeft om een constructieve bijdrage aan de discussie te kunnen leveren.

Juridische aspecten

8.1 Voorstel Embryowet

Het recente wetsvoorstel inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (TK00a) bevat voor het onderwerp van dit advies relevante bepalingen ten aanzien van kiembaangentherapie, kloneren, het doen ontstaan van embryo's voor andere doeleinden dan zwangerschap en de toetsing van onderzoeksprotocollen. Op al die aspecten wordt hieronder kort ingegaan. Bepalingen ten aanzien van de tevens noodzakelijke IVF-behandeling met donoreicellen zijn niet specifiek voor de in dit advies aan de orde gestelde technieken en kunnen daarom buiten beschouwing blijven.

8.1.1 *Kiembaantherapie*

Artikel 24 e van het wetsvoorstel verbiedt “het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen te wijzigen”. Deze verbodsbepaling (die blijkens artikel 32 lid 3 het karakter heeft van een moratorium voor ten minste vijf jaar) laat, zoals in de Memorie van Toelichting expliciet wordt opgemerkt, ruimte voor celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht (TK00b).

8.1.2 *Kloneren*

Artikel 24 d van het wetsvoorstel verbiedt “handelingen met geslachtscellen of embryo's te verrichten met het oogmerk van de geboorte van genetisch identieke menselij-

ke individuen”. Niet-reproductieve embryoklonering wordt in deze bepaling niet verboden. Daarmee wordt, behalve voor toepassing van IVONT (hoofdstuk 5, figuur 1), dus ook ruimte gelaten voor met de kern van embryonale cellen uitgevoerde celkerntplantatie (varianten volgens figuur 2). Zoals in hoofdstuk 6 is opgemerkt, kan uitvoering met twee of meer uit één embryo afkomstige blastomeerkernen leiden tot de geboorte van genetisch identieke kinderen. Of iedere toepassing met die uitkomst strijdig is met de verbodsbepaling in artikel 24 d, is een kwestie van interpretatie: welke uitleg moet worden gegeven aan de woorden ‘met het oogmerk’ in die bepaling (zie hierboven: 6.3)?

De Memorie van Toelichting gaat daar niet expliciet op in, maar geeft wel impliciet aan hoe de wetgever die woorden kennelijk uitgelegd wil zien. Die aanwijzing is te vinden in een opmerking over embryosplitsing. Embryosplitsing is een niet op celkerntplantatie berustende methode om embryo’s te kloneren (NAB94). In de wetenschappelijke literatuur is de vraag opgeworpen of embryosplitsing wellicht zou kunnen leiden tot een grotere kans op succes van de IVF-behandeling bij paren met een lage opbrengst aan bevruchte eicellen: door splitsing zou men het aantal terug te plaatsen embryo’s per bevruchte eicel kunnen verdubbelen (Coh94). De overeenkomst met de in dit advies besproken celkerntplantatie is dat terugplaatsing van gesplitste embryo’s tot de geboorte van genetisch identieke kinderen kan leiden. Ook in dat geval gaat het om een wel als mogelijkheid voorzien, maar niet als zodanig beoogd gevolg. Het terugplaatsen van genetisch identieke embryo’s geschiedt immers met het oog op het vergroten van de kans op zwangerschap, niet om het paar aan een genetisch identieke meerling te helpen (GR98). Desondanks stelt de Memorie van Toelichting dat het verbod op reproductief kloneren (artikel 24d) ook betrekking heeft op “de toepassing van kloneren gericht op het vergroten van het aantal voor terugplaatsing beschikbare embryo’s voor een IVF-behandeling door middel van embryosplitsing”.

Volgens de Memorie is die toepassing onwenselijk “omdat sprake is van het tot stand brengen van genetisch identieke individuen, waarvoor het principiële argument geldt dat het in strijd is met de menselijke waardigheid”. Opvallend is, dat in deze laatste formulering nog uitsluitend verwezen wordt naar de mogelijke uitkomst van het terugplaatsen van genetisch identieke embryo’s: het geboren worden van kinderen die elkaars kloon zijn. De vraag of die uitkomst bedoeld of onbedoeld is, speelt in de beoordeling kennelijk geen rol. Daarmee wordt aan de woorden “met het oogmerk van de geboorte van genetisch identieke kinderen” in artikel 24d een zeer ruime uitleg gegeven die neerkomt op: ‘met als gevolg dat genetisch identieke kinderen geboren worden’.

Als deze ruime uitleg van artikel 24d moet worden gevolgd, betekent dit dat terugplaatsing van genetisch identieke embryo’s onaanvaardbaar is, ook in de context van de in dit advies besproken celkerntplantatie (volgens figuur 2). Zoals aangegeven in 7.4.2 zou een dergelijke uitleg van het verbod op reproductief kloneren tot gevolg heb-

ben dat moet worden afgezien van mogelijke voordelen van celkerntransplantatie met meer dan één uit hetzelfde embryo afkomstige blastomeerkernen, waaronder de mogelijkheid het aantal ten behoeve van de procedure tot stand te brengen en te verbruiken embryo's te verminderen.

8.1.3 *Doen ontstaan van embryo's voor andere doeleinden dan zwangerschap*

Artikel 24a van het wetsvoorstel verbiedt “een embryo speciaal tot stand te brengen en speciaal tot stand gebrachte embryo's te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek en andere doeleinden dan het tot stand brengen van een zwangerschap”.

Ook hier doet zich een interpretatiekwesitie voor, opnieuw met betrekking tot na de bevruchting uitgevoerde varianten van celkerntransplantatie (figuur 2). De vraag is of gezegd kan worden dat de primaire embryo's (de embryo's waarvan de kern of kernen worden overgebracht in een donorcel) tot stand zijn gebracht met als doel een zwangerschap te doen ontstaan. Het is duidelijk dat geen van die embryo's intact in de baarmoeder zal worden teruggeplaatst; geen ervan zal de mogelijkheid krijgen uit te groeien tot een kind. Ze zijn tot stand gebracht om van hun kern(en) te worden ontdaan en zullen daarna worden vernietigd.

Aan de andere kant: de uit die primaire embryo's verkregen celkernen worden gebruikt om nieuwe embryo's te doen ontstaan met het oog op terugplaatsing in de baarmoeder en in de hoop dat één daarvan zal uitgroeien tot een kind. Men zou dus kunnen zeggen dat die primaire embryo's wel degelijk tot stand zijn gebracht met als doel een zwangerschap tot stand te brengen. Ook al komen ze vanwege hun defecte mitochondriale DNA zelf niet voor terugplaatsing in aanmerking, ze dragen essentieel bij aan de creatie van embryo's die dat defect niet hebben en daarom wèl kunnen worden teruggeplaatst. Het is met het oog op die bijdrage dat ze tot stand zijn gebracht.

Bij het zoeken van een antwoord op de vraag hoe artikel 24a in dit verband geïnterpreteerd moet worden, is het volgende van belang. In de huidige IVF-praktijk is aanvaard dat meer embryo's tot stand worden gebracht dan er daadwerkelijk in de baarmoeder worden teruggeplaatst. Als die praktijk niet strijdig is met artikel 24a, volgt daaruit dat “tot stand brengen met het oog op zwangerschap” niet wil zeggen dat men de bedoeling moet hebben elk tot stand gebracht embryo in de baarmoeder terug te plaatsen zodat het de kans heeft uit te groeien tot een kind. Waar het om gaat is kennelijk veeleer dat de *hele procedure* waarbinnen embryo's worden gecreëerd en soms ook weer verloren gaan, er op gericht moet zijn een zwangerschap tot stand te brengen. Als dat de eis is, voldoet niet alleen de huidige IVF-praktijk daaraan, maar ook het doen ontstaan van embryo's waarvan de kern(en) zal (zullen) worden gebruikt om terugplaatsbare embryo's te verkrijgen ten behoeve van een paar waarvan de vrouw draagster is

van een mutatie van het mitochondriale DNA. In dat geval is van strijdigheid met artikel 24a geen sprake.

8.1.4 *Doen ontstaan van embryo's ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek*

De verbodsbepaling in artikel 24a is verder van belang in verband met preklinisch embryo-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van de (diverse varianten van de) celkerntransplantatie. Voor zulk onderzoek zou het nodig zijn embryo's speciaal tot stand te brengen (zie 7.4.3). Volgens artikel 24a is dat verboden. Blijkens artikel 32 lid 2 heeft dat verbod het karakter van een moratorium voor ten minste drie jaar. Dit betekent dat, bij aanvaarding van het wetsvoorstel, bedoeld preklinisch embryo-onderzoek de eerste drie jaar in ons land niet zal kunnen worden uitgevoerd. In die situatie moet ervoor worden gewaakt dat de stap naar de kliniek niet al wordt gezet als nog belangrijke onzekerheden bestaan ten aanzien de veiligheid van de methode (GR98).

Het wetsvoorstel bevat ook al bepalingen die zullen gelden na opheffing van het hier bedoelde moratorium. Op grond van artikel 11 wordt dan ruimte gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek met speciaal daarvoor tot stand gebrachte embryo's "waarvan redelijkerwijs aannemelijk is dat het zal leiden tot vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van onvruchtbaarheid, het terrein van kunstmatige voortplantingstechnieken, het terrein van aangeboren aandoeningen of het terrein van de transplantatiegeneeskunde", mits dat onderzoek niet langs andere weg (proefdieren, restembryo's) kan worden uitgevoerd.

Hier rijst de vraag of embryo-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten onder één van deze categorieën valt. De beide eerste vallen meteen af: nieuwe inzichten over onvruchtbaarheid of kunstmatige voortplanting zijn niet het doel van het onderzoek. Onder de derde categorie (onderzoek leidend tot nieuwe inzichten op het terrein van aangeboren afwijkingen) lijkt het hier bedoelde onderzoek beter te passen. Toch is ook dat niet vanzelfsprekend. In de eerste plaats omdat, zowel in de aangehaalde bepaling als in relevante passages in de Memorie van Toelichting, uitsluitend sprake is van 'aangeboren aandoeningen'. Dat is een opvallende inperking ten opzichte van de formulering 'erfelijke en aangeboren aandoeningen' in het eerdere Kabinetstandpunt (TK95). Mitochondriale aandoeningen zijn erfelijk, maar in de meeste gevallen niet aangeboren. In de tweede plaats is onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van celkerntransplantatie niet gericht op het verkrijgen van een beter inzicht in de ziekten waarvan de verticale transmissie met die techniek mogelijk kan worden voorkomen. Of moet onder "nieuwe inzichten op het terrein van (erfelijke en) aangeboren aandoeningen" ook worden verstaan: inzichten in de mogelijkheid zulke ziekten bij het nageslacht te voorkomen?

De vierde categorie omvat onderzoek dat zal leiden tot nieuwe inzichten op het terrein van de transplantatiegeneeskunde. Met ‘transplantatiegeneeskunde’ wordt bedoeld op therapeutische orgaan- of weefselvervanging en celtherapie. Ondanks de terminologische overeenkomst is het weinig zinvol dat begrip zover op te rekken dat ook celkerntransplantatie bij eicellen of embryo’s er onder valt.

In een eerder advies heeft de Gezondheidsraad ervoor gepleit in de Embryowet geen limitatieve opsomming van toegelaten onderzoeksterreinen op te nemen omdat zo’n lijst al snel meer dreigt uit te sluiten dan gewenst is (GR97c). De zojuist met betrekking tot de categorisering van onderzoek naar celkerntransplantatie opgeworpen vragen zijn daar een nieuwe illustratie van. Diezelfde vragen laten zich overigens ook stellen ten aanzien van onderzoek gericht op de werkzaamheid en veiligheid van bij de eicel uitgevoerde preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Ook daarvoor zou het nodig zijn embryo’s tot stand te brengen; ook daarvoor geldt de vraag of zulk onderzoek onder één van de in artikel 11 genoemde categorieën valt onder te brengen. Als echter preklinisch embryo-onderzoek op het terrein van PGD onder de derde categorie kan worden gerangschikt, geldt waarschijnlijk hetzelfde voor zulk onderzoek gericht op de werkzaamheid en veiligheid van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht.

Een heldere uitspraak over de reikwijdte van artikel 24a is dringend gewenst.

8.1.5 *Centrale toetsing van embryo-onderzoek*

Artikel 3 van het wetsvoorstel bepaalt dat wetenschappelijk onderzoek met embryo’s slechts is toegestaan als over het onderzoeksprotocol een positief oordeel is verkregen van de onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) ingestelde centrale commissie (CCMO). 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). Artikel 3 spreekt uitsluitend over toetsing van embryo-onderzoek; onderzoek met (onbevruichte) menselijke geslachtscellen wordt niet toetsingsplichtig gemaakt.

Onderzoek naar celkerntransplantatie waarbij gebruik wordt gemaakt van de kern van embryonale cellen (varianten volgens figuur 2) is embryo-onderzoek en zou dus aan de CCMO moeten worden voorgelegd. Maar hoe zit het met onderzoek naar celkerntransplantatie volgens de bij de eicel uitgevoerde variant (IVONT, figuur 1)? Het hangt ervan af op welk aspect van de procedure het onderzoek is gericht:

- a Onderzoek naar bij de eicel uitgevoerde celkerntransplantatie: zolang de nieuw ontstane eicellen niet worden bevrucht is er strikt genomen geen sprake van embryo-onderzoek; als die interpretatie wordt gevolgd, zou het volgens het wetsvoorstel dus niet aan de CCMO hoeven worden voorgelegd.

- b Als de na celkerntransplantatie nieuw ontstane eicellen worden bevrucht met het oog op preklinisch embryo-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van de techniek, zou dat aan de CCMO moeten worden voorgelegd.
- c Klinisch onderzoek waarbij uit getransplanteerde eicellen ontstane embryo's worden teruggeplaatst in de baarmoeder. Het ligt niet direct voor de hand dit als 'embryo-onderzoek' aan te duiden. Voorwerp van onderzoek is in dit geval de klinische toepassing van de gehele IVONT-methode. In die procedure ontstaan wel embryo's, maar niet als voorwerp van onderzoek; er gebeurt met die embryo's niets dat afwijkt van een normale IVF-behandeling. Als inderdaad geen sprake is van embryo-onderzoek, wil dat uiteraard niet zeggen dat zulk mensgebonden onderzoek niet hoeft te worden getoetst. Het kader is dan echter dat van de WMO, niet dat van de Embryowet (zie 8.3.1).

Zolang de Embryowet er nog niet is, is er geen wettelijke verplichting voor de toetsing van protocollen op het terrein van embryo-onderzoek. Wel heeft de minister de IVF-klinieken en de betrokken beroepsverenigingen gevraagd onderzoeksprotocollen op dat terrein aan de CCMO voor te leggen (brief van 15 december 1999). Aan de CCMO heeft zij gevraagd die protocollen te toetsen op grond van de uitgangspunten en criteria neergelegd in het Kabinetsstandpunt van 1995 (brief van 29 november 1999). Een verschil met het wetsvoorstel is dat deze voorlopige constructie uitdrukkelijk betrekking heeft op de toetsing van wetenschappelijk onderzoek met *geslachtscellen en embryo's*. Om te voorkomen dat de toetsingsprocedure zou worden belast met in moreel opzicht niet beladen onderzoek, is in het wetsvoorstel gekozen voor inperking van het toetsingsvereiste tot onderzoek met embryo's (wel worden voorwaarden gesteld aan de verkrijging van voor onderzoek bedoelde geslachtscellen en worden bepaalde handelingen met geslachtscellen verboden). Onder de thans nog geldende constructie zou onderzoek uitsluitend bij de nog onbevruchte eicel (hierboven, sub a) dus aan de CCMO voor te leggen zijn, terwijl dat (mogelijk) niet meer het geval is als straks de Embryowet in werking is getreden.

Het voorlopig geldende toetsingskader, ontleend aan het Kabinetsstandpunt 1995, laat geen ruimte voor "kiembaanmanipulatie" en het "kweken [van embryo's] uitsluitend voor wetenschappelijk onderzoek" (TK95). Nu de CCMO is gevraagd dit toetsingskader te hanteren, is niet te verwachten dat zij, zolang de wet nog niet door de Tweede Kamer is aangenomen, een haar voorgelegd protocol voor onderzoek naar celkerntransplantatie het groene licht zou geven.

8.2 Europese dimensie

8.2.1 *Verdrag inzake Mensenrechten en Biogeneeskunde*

Bij aanvaarding van de Embryowet volgens het recent aan de Tweede Kamer voorgelegde wetsvoorstel ontstaat op twee punten discrepantie met het Verdrag inzake de Rechten van de Mens en de Biogeneeskunde van de Raad van Europa (RVE97a):

- artikel 13 van het verdrag bepaalt dat “an intervention seeking to modify the human genome may only be undertaken for preventive, diagnostic or therapeutic purposes and only if its aim is not to introduce any modification in the genome of any descendants”. Dit verbod op intentionele kiembaanmodificatie omvat ook ingrepen waarbij de kern van kiembaancellen onverlet blijft. In het wetsvoorstel wordt uitsluitend het wijzigen van het genoom in de kern van kiembaancellen verboden, voorlopig voor een periode van ten minste 5 jaar.
- artikel 18 van het verdrag verbiedt “the creation of human embryos for research purposes”. Het wetsvoorstel doet dat ook, maar bevat tevens bepalingen die zullen gelden als heroverweging van deze verbodsbepaling heeft geleid tot opheffing daarvan, op zijn vroegst na 3 jaar na in werking treding van de wet.

Het Verdrag inzake Mensenrechten en Biogeneeskunde is door ons land al wel getekend, maar nog niet geratificeerd. Omdat de nationale wetgeving van landen die tot het verdrag zijn toegetreden niet met de tekst daarvan in strijd mag zijn, zal in de ratificatiewet op beide zojuist genoemde punten een voorbehoud moeten worden gemaakt. Dat zou, volgens de interpretatie die daaraan in de Memorie van Toelichting bij het wetsvoorstel (Embryowet) wordt gegeven, kunnen op grond van artikel 36 van genoemd verdrag (TK00b).

8.2.2 *Protocol inzake het kloneren van mensen*

Kort nadat, in het voorjaar van 1997, het verdrag voor ondertekening was opengesteld, volgde de publiciteit naar aanleiding van het succes van Schotse onderzoekers bij hun poging een schaap te kloneren. Voor de Raad van Europa was dit aanleiding te besluiten met voorrang een protocol op te stellen dat een verbod zou moeten bevatten op het kloneren van mensen (RVE97b). In de Memorie van Toelichting bij het protocol wordt onderstreept dat dit verbod, dat als zodanig in het eigenlijke verdrag niet te vinden is, voortbouwt op de in het verdrag neergelegde principes en bepalingen. Daarbij wordt verwezen naar de hierboven aangehaalde artikelen 13 en 18.

Artikel 1 van het additioneel protocol verbiedt “any intervention seeking to create a human being genetically identical to another human being, whether living or dead”. Nederland heeft dit protocol inmiddels ondertekend, maar daarbij een ‘interpretatieve verklaring’ afgelegd, waarin is aangegeven dat onder een ‘human being’ uitsluitend wordt verstaan: een menselijk individu vanaf het moment van de geboorte (TK99). Deze interpretatie, die gevolgd is in artikel 24d van het wetsvoorstel, laat ruimte voor de in dit advies besproken technieken, ook als die na de bevruchting worden uitgevoerd en dan als een vorm van embryoklonering te beschouwen zouden zijn.

8.2.3 Richtlijn *Good clinical practice*

Door het Europese Parlement en de Raad van Ministers is een richtlijn opgesteld betreffende de implementatie van *good clinical practice* bij de uitvoering van klinische trials in de ontwikkeling van humane geneesmiddelen (EU01). Deze richtlijn, die in februari 2001 is aangenomen, bevat de volgende verbodsbepaling: “no gene therapy trials may be carried out which result in modifications to the subject’s germ line genetic identity” (artikel 9 lid 6). Omdat de richtlijn uitsluitend betrekking heeft op geneesmiddeleonderzoek, heeft het verbod in ieder geval geen gevolgen voor de in dit advies besproken technieken, ook niet als die te beschouwen zijn als een vorm van gentherapie (zie 6.1).

8.3 Overige relevante wetgeving

8.3.1 *Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)*

Voorzover klinisch onderzoek naar toepassing van celkerntransplantatie niet als embryo-onderzoek kan worden aangemerkt (zie 8.1.5), valt het onder de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Het protocol moet worden getoetst door een daartoe bevoegde commissie. Als celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht als een vorm van gentherapie valt aan te merken (zie 6.1), ligt het voor de hand daarbij te denken aan toetsing door de CCMO. Op grond van de WMO is namelijk bij Algemene Maatregel van Bestuur gentherapie aangewezen als een vorm van onderzoek die vanwege “schaarse deskundigheid” voorlopig centrale toetsing vereist (Sta99). De daarbij gehanteerde formulering (“wetenschappelijk onderzoek waarbij in menselijke lichaamcellen opzettelijk wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal”) heeft echter uitsluitend betrekking op *somatische* gentherapie. Onderzoek waarbij wijzigingen worden aangebracht in het genoom van kiembaancellen valt er buiten. Dit betekent dat onder de WMO vallend onderzoek naar de hier bedoelde toepassing van celkerntransplantatie niet aan de CCMO hoeft te

worden voorgelegd, maar decentraal kan worden getoetst. De vraag kan worden gesteld of het niet logisch zou zijn ook onderzoek op het terrein van kiembaantherapie in de aanwijzing voor centrale toetsing te betrekken.

8.3.2 *Wettelijke regels voor medisch handelen*

Bij toepassing van celkerntransplantatie in mensgebonden onderzoek of als gezondheidszorgvoorziening zijn de wettelijke regels voor medisch handelen van toepassing, zoals neergelegd in de WGBO en andere wetgeving.

8.4 **Conclusie**

Het recente wetsvoorstel maakt expliciet ruimte voor celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht (8.1.1; 8.2). Preklinisch embryo-onderzoek gericht op de werkzaamheid en veiligheid van de techniek zal echter pas mogelijk zijn als het tijdelijke verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek wordt opgeheven (8.1.4). Bij opheffing daarvan wordt de vraag actueel of onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van celkerntransplantatie in één van de in artikel 24a genoemde categorieën valt onder te brengen. Andere interpretatiekwesties hebben betrekking op na de bevruchting toegepaste varianten van celkerntransplantatie, onder andere in relatie tot het verbod op reproductief kloneren (8.1.2; 8.1.3). Ten slotte: als voor de IVONT-procedure wordt gekozen (celkerntransplantatie bij de nog onbevruchte eicel) lijken belangrijke onderdelen van het daarnaar te verrichten onderzoek niet aan de CCMO te hoeven worden voorgelegd (8.1.5; 8.3.1).

Literatuur

-
- And81 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, e.a. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-5.
- And00 Anderson WF. A new front in the battle against disease. In: Stock G, Campbell J (eds), *Engineering the human germline. An exploration of the science and ethics of altering the genes we pass on to our children*. NY, Oxford: OUP 2000: 43-8.
- Ble98 Blerkom J van, Sinclair J, Davis P. Mitochondrial transfer between oocytes: potential applications of mitochondrial donation and the issue of heteroplasmy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2857-68.
- Blo97 Blok RB, Gook DA, Thornburn DR, e.a. Skewed segregation of the mtDNA nt 8993 (T>G) mutation in human oocytes. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1495-501.
- Bol90 Bolhuis PA, Bleeker-Wagemakers EM, Ponne NJ, e.a. Rapid shift in genotype of human mitochondrial DNA in a family with Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 994-7.
- Bre00 Brenner CA, Barritt JA, Steen W, e.a. Mitochondrial DNA heteroplasmy after human ooplasmic transplantation. *Fertil Steril* 2000; 74: 573-8.
- Bri00 Briggs DA, Power NJ, Lamb V, e.a. Amplification of DNA sequences in polar bodies from human oocytes for diagnosis of mitochondrial disease. *Lancet* 2000;355: 1520-21.
- Bur92 Burg van der W. The slippery-slope argument. *The Journal of clinical ethics* 1992; 3: 256-68.
- Bur93 Burgess JA. The great slippery-slope argument. *J Med Ethics* 1993; 129: 169-74.
- Chi98 Chinnery PF, Howell N, Ligotowers RN e.a. MELAS and MERRF. The relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically affected offspring. *Brain* 1998; 121: 1889-94.
- Chi00 Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, e.a. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol* 2000; 48: 188-93.
-

- Coh94 Cohen J, Tomkin G. The science, fiction, and reality of embryo-cloning. *Kennedy Inst Ethics J* 1994; 4: 193-203.
- Coh97 Cohen J, Scott R, Schimmel T, e.a. Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet* 1997; 350: 186-7.
- Coh98 Cohen J, Scott R, Alikani M, e.a. Ooplasmic transfer in mature human oocytes. *Mol Hum Reproduction* 1998; 4: 269-80.
- Dum01 Dumoulin JC, Coonen E, Bras M, e.a. Embryo development and chromosomal anomalies after ICSI: effect of the injection procedure. *Hum Reprod* 2001; 16: 306-12.
- EU01 Europees Parlement/Raad van Ministers. Directive of the European parliament and of the council on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. PE-Cons 3605/01.
- Fra00 Frankel MS, Chapman AR. Human Inheritable Genetic Modifications. Assessing Scientific, Ethical, religious, and Policy Issues. American Association for the Advancement of Science, September 2000.
- Ger00 Geraedts JPM, Wert GMWR de. Kloneren: toepassingen bij de mens. I. Technische aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 921-6.
- Got90 Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-3.
- GR89 Gezondheidsraad. Commissie Erfelijkheid. Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989. Publicatie nr 1989/31.
- GR94 Gezondheidsraad. Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. Commentaar op het ontwerpverdrag bio-ethiek van de Raad van Europa. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/30.
- GR97a Gezondheidsraad: Commissie Getherapie. Getherapie Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997. Publicatie nr 1997/12
- GR97b Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het Planningsbesluit IVF. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/03.
- GR97c Gezondheidsraad: Voorzitter. Onderzoek met embryonale stamcellen. Signalement ten behoeve van aangekondigde wetgeving. Rijswijk: Gezondheidsraad 1997; publicatie nr 1997/27.
- GR98 Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende advisering. Pre-implantatie genetische diagnostiek; onderzoek gericht op de verbetering van IVF; onderzoek met menselijke embryo's; nabeschouwing. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998. Publicatie nr 1998/08.
- Hol90 Holt IJ, Harding AE, Petty RKH, e.a. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 428-33.
- Ino00 Inoue K, Nakada K, Ogura A, e.a. Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion in zygotes. *Nat Genet* 2000; 26: 176-81.
- Jen96 Jenuth JP, Peterson AC, Fu K, e.a. Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA. *Nature Genet* 1996; 14: 146-51.
-

- Jen97 Jenuth JP, Peterson AC, Shoubridge EA. Tissue-specific selection for different mtDNA genotypes in heteroplasmic mice. *Nature Genet* 1997; 16: 93-5.
- Joc89 Jochemsen H. Het menselijk embryo als middel. Is het tot stand brengen van menselijke embryo's ten behoeve van onderzoek geoorloofd? *Med Contact* 1989; 14: 173-8.
- Joc00 Jochemsen H. Biotechnologische ingrepen bij de mens. In : Jochemsen H (red). *Toetsen en begrenzen. een ethische en politieke beoordeling van de moderne biotechnologie. Lindeboom reeks nr 12. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn, 2000: 181-214.*
- Kag97 Kagawa Y, Hayashi J. Gene therapy of mitochondrial diseases using human cytoplasts. *Gene therapy* 1997; 4: 6-10.
- Kin96 King WA, Shepherd DL, Plante L, e.a. Nuclear and mitochondrial morphology in bovine embryos reconstructed by nuclear transfer. *Mol Reprod Dev* 1996 44:499-506.
- Lap91 Lappe M. Ethical issues in manipulating the human germ line. *J Med Philos* 1991; 16: 621-39.
- Leo00a Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet* 2000; 355: 299-304.
- Leo00b Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet* 2000; 355: 389-94.
- McG95 McGleenan T. Human gene therapy and slippery slope arguments. *J Med Ethics* 1995; 21: 350-5.
- Mor89 Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, e.a. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *New Engl J Med* 1989; 320: 1293-9.
- NAB94 National Advisory Board in Ethics in Reproduction. Report on human cloning through embryo splitting: an amber light. *Kennedy Inst Ethics J* 1994; 4: 251-82.
- Ouw92 Ouweland JMW van den, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, e.a. Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet* 1992; 1: 368-71.
- Rei89 Reichel W, Dyck AJ. Euthanasia: a contemporary moral quandary. *The Lancet* 1989, Dec 2: 1321-3.
- Res94 Resnik D. Debunking the slippery slope argument against human germ-line gene therapy. *J Med Phil* 1994; 19: 23-40.
- Res00 Resnik D B. The moral significance of the therapy-enhancement distinction in human genetics. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2000; 9: 365-377.
- Rub95 Rubenstein D, Thomasma DC, Schon EA, e.a. Germ-line therapy to cure mitochondrial disease: protocol and ethics of in vitro ovum nuclear transplantation. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 1995; 4: 316-39.
- RVE82 Parliamentary Assembly of the Council of Europe. Recommendation 934 on Genetic Engineering. Brussel: Raad van Europa, 1982.
- RVE97a Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo: Raad van Europa, 1997. European Treaty series, no 164.
-

- RVE97b Additional protocol to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, on the prohibition of cloning human beings and explanatory report to the protocol. Raad van Europa, DIR/JUR (97)/14 (provisional edition).
- Sas91 Sass HM, Forschungsfortschritt und Verantwortungsethik. In: Sass HM (Hrsg.) Genomanalyse und Genterapie. Ethische Herausforderungen in der Humanmedizin. Heidelberg/NY: Springer Verlag, 1991: 3-16.
- Sil00 Silver LM, Reprogenetics. How reproductive and genetic technologies will be combined to provide new opportunities for people to reach their reproductive goals. In : In: Stock G, Campbell J (eds), Engineering the human germline. An exploration of the science and ethics of altering the genes we pass on to our children. NY, Oxford: OUP 2000: 57-71.
- Sho90 Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, e.a. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial tRNA^{Lys} mutation. Cell 1990; 61: 931-7.
- Sze99 Szezik I. Altering the mitochondrial genome: is it just a technical issue? Response to "germ line therapy to cure mitochondrial disease: Protocol and ethics of in vitro ovum nuclear transplantation" by Donald S. Rubenstein ea. (CQ vol 4, no 3). Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics, 1999; 8: 369-374.
- Sta99 Besluit van 5 maart 1999, houdende regels met betrekking tot de centrale beoordeling van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen). Staatsblad 1999; 150.
- Tai99 Taivassalo T, Fu K, Johns T, e.a. Gene shifting: a novel therapy for mitochondrial therapy. Hum Mol Genet 1999; 8: 1047-52.
- Tat92 Tatuch Y, Christodoulou J, Feigenbaum A, e.a. Heteroplasmic mtDNA mutation (T-G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal DNA is high. Am J Hum Genet 1992; 50: 852-8.
- Tay97 Taylor RW, Chinnery PW, Clark KM, e.a. Treatment of mitochondrial disease. J Bioenerg Biomembr 1997; 29: 195-205.
- TK95 Wijziging van de Wet inzake medische experimenten in verband met regels inzake handelingen met menselijke embryo's en geslachtscellen. Brief houdende intrekking van het wetsvoorstel. Tweede Kamer der Staten Generaal, vergaderjaar 1995-1996, 23 016 nr 7. 's-Gravenhage: SDU, 1995.
- TK98 Genterapie. Brief van de Minister van VWS aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal (Den Haag, 23 december 1998). Tweede Kamer der Staten Generaal, vergaderjaar 1997-1998, 25 973, nr 2. 's-Gravenhage: SDU, 1998.
- TK99 Het kloneren van mensen. Brief van de Minister van VWS aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten Generaal (Den Haag, 28 april 1998). Tweede Kamer der Staten Generaal, vergaderjaar 1998-1999, 25 835, nr 5. 's-Gravenhage: SDU uitgevers, 1999
- TK00a Wet houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (embryowet). Voorstel van Wet. Tweede Kamer der Staten Generaal, vergaderjaar 2000-2001, 27 423, nr 1-2. 's-Gravenhage: SDU uitgevers, 2000
- TK00b Wet houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (embryowet). Memorie van Toelichting. Tweede Kamer der Staten Generaal, vergaderjaar 2000-2001, 27 423, nr 3. 's-Gravenhage: SDU uitgevers, 2000
-

- Vad99 Vademecum Gezondheidsstatistiek Nederland 1999. Centraal Bureau voor de Statistiek, Den Haag 1999.
- Ven01 Venter JC, Adams MD, Myers EW, e.a. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-51.
- Wal88 Wallace DC, Singh G, Lott MT, e.a. Mitochondrial DNA mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427-30.
- Wal92 Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Ann Rev Biochem* 1992; 61: 1175-212.
- Wer88 Wert de GMWR. Voortplantingstechnologie en ethiek. Hoofdstuk 39 in: ID de Beaufort, HM Dupuis (red). *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988: 427-56.
- Wer93 Wert de GMWR, Heineman MJ. Hulp bij voortplanting in tijden van aids, een moreel dilemma. *Bijlage Tijdschrift voor Fertiliteitsonderzoek* 1993; 7(4): 1-28.
- Wer99 Wert G de. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. p.172-4. *Thela Thesis*, Amsterdam 1999.
- Wij95 Wijburg FA, Bogert C van den, Visser M de e.a. Ziekten veroorzaakt door mitochondriale DNA-mutaties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 1322-6.
- Wil97 Wilmut I, e.a., Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-3.
- Wiv93 Wivel NA, Walters L. Germ-line modification and disease prevention: some medical and ethical perspectives. *Science* 1993; 262: 533-8.
- Zev88 Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, e.a. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; 38: 1339-46.
- Zev91 Zeviani M, Gellera C, Antozzi C, e.a. Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy : association with mutation in mitochondrial DNA tRNA^{Leu}(UUR). *Lancet* 1991; 338: 143-7.
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

Beraadsgroep Genetica:

- prof. dr JJ Sixma, *voorzitter*
voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr NJ Leschot, *vice-voorzitter*
hoogleraar klinische genetica; Universiteit van Amsterdam / Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr D Bootsma
hoogleraar genetica; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr CHCM Buys
hoogleraar antropogenetica; Universiteit Groningen
 - dr M van Leeuwen, *adviseur*
algemeen secretaris Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr MF Niermeijer
hoogleraar klinische genetica; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr RHA Plasterk
hoogleraar in de ontwikkelingsgenetica; Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie, Utrecht
 - drs Y Poortman
VSOP, Soestdijk
 - dr ER te Velde
hoogleraar in de leer van de menselijke vruchtbaarheid; Universitair Medisch Centrum Utrecht
-

- dr PA Bolhuis, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht:

- prof. dr JA Knottnerus, *voorzitter*
vice-voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr JKM Gevers, *vice voorzitter*
hoogleraar gezondheidsrecht; Universiteit van Amsterdam
 - mevrouw dr ID de Beaufort
hoogleraar medische ethiek; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - mevrouw dr GCML Christiaens
vrouwenarts; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - mevrouw dr JCJM de Haes
hoogleraar medische psychologie; Universiteit van Amsterdam
 - dr HAMJ ten Have
hoogleraar medische ethiek; Katholieke Universiteit Nijmegen
 - mevrouw dr WR Kastelein
hoogleraar gezondheidsrecht; Katholieke Universiteit Nijmegen
 - dr M van Leeuwen, *adviseur*
algemeen secretaris Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr mr J Legemaate
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr JC Molenaar
emeritus hoogleraar kinderchirurgie; Rotterdam
 - dr JS Reinders
hoogleraar ethiek; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - mevrouw mr HDC Roscam Abbing
hoogleraar gezondheidsrecht; Universiteit Utrecht
 - dr JH Schornagel
internist; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr C Spreeuwenberg (tot 1 januari 2001)
hoogleraar integratie van de eerste en tweedelijns geneeskundige zorg voor
chronische patiënten; Universiteit Limburg
 - mr EPR Sutorius
hoogleraar strafrecht; Universiteit van Amsterdam
 - dr GMWR de Wert
gezondheidsethicus; Universiteit Maastricht
 - dr DL Willems
huisarts-ethicus; Vrije Universiteit, Amsterdam / Universiteit van Amsterdam
-

- mr drs B Wijnberg, *adviseur*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr WJ Dondorp, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag