

Juridisch kader voor cybriden en chimaeren

Nr. 2019/14A, Den Haag, 17 juli 2019

Achtergronddocument bij:

De regulering van cybriden en chimaeren

Nr. 2019/14, Den Haag, 17 juli 2019

Gezondheidsraad



inhoud

01	Inleiding	3
02	Juridische status van het embryo	3
03	Embryowet	3
04	Mens-diercombinaties en de embryowet	6
05	Cybriden en de Embryowet	7
06	Wetsevaluatie	8
07	Wet bijzondere medische verrichtingen	10
08	Proeven met dieren	11
	Literatuur	14



01 inleiding

Dit achtergronddocument bevat een verkenning van de wet- en regelgeving en (rechts)literatuur over cybriden en chimaeren.

Voor het schrijven ervan is onder andere in de juridisch databank *Legal intelligence* gezocht naar artikelen, rapporten en adviezen over cybriden, chimaeren en (andere) mens-diercombinaties. Ook zijn Kamerstukken, wetsevaluaties en (rechts)literatuur bestudeerd over de relevante wet- en regelgeving, zoals de Embryowet (voluit de Wet van 20 juni 2002, houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's).

02 juridische status van het embryo

Voor de vraag welke wet- en regelgeving van toepassing is en welke rechtsbescherming cybriden en chimaeren hebben is het van belang hoe deze entiteiten worden gekwalificeerd: als mens, als dier of als mengvorm. Hier zal eerst de juridische status en de rechtsbescherming van het menselijk embryo worden beschreven en daarna die van dieren.

In Nederland ontstaat op grond van artikel 1:2 BW rechtspersoonlijkheid vanaf de geboorte: *“Het kind waarvan een vrouw zwanger is wordt als reeds geboren aangemerkt, zo dikwijls zijn belang dit vordert. Komt het*

dood ter wereld, dan wordt het geacht nooit te hebben bestaan.” Uit de formulering van artikel 1:2 BW valt af te leiden dat het niet de bedoeling was van de wetgever om het kind (altijd) al voor de geboorte rechten toe te kennen. Dit betekent dat een kind in de regel niet eerder dan bij de geboorte rechten krijgt. Het is wel mogelijk om een foetus als geboren aan te merken indien het belang van de ongeboorene daarom vraagt.

Artikel 1:2 BW omvat dus ook de bescherming van het nog ongebooren kind. Het Nederlandse rechtssysteem gaat uit van een progressieve, relatieve beschermwaardigheid van embryo's. Een embryo (in vitro) geniet minder bescherming dan een ingenestelde menselijke vrucht, die weer minder bescherming geniet dan een zelfstandig levensvatbare foetus. In de literatuur wordt door sommige auteurs bepleit dat de beschermde status van de ongeboorene al ontstaat vanaf de verwekking en dat bij het gebruik van kunstmatige voortplantingstechnieken de bedoelde rechtsbescherming ontstaat vanaf het moment van de innesteling van het embryo in de baarmoeder omdat dan kan worden gesproken van een zwangerschap.¹⁻⁴

De beschermwaardigheid van het embryo of de foetus is in ons rechtssysteem niet absoluut, maar relatief. Conform de leer van de relatieve beschermwaardigheid van het embryo kan de beschermwaardigheid van het embryo worden *overruled* als in moreel opzicht zwaarwegende belangen in het geding zijn.¹⁻⁴



03 embryowet

Doel en reikwijdte

Of cybriden en chimaeren onder de reikwijdte van de Embryowet vallen is afhankelijk van de vraag of ze tot stand worden gebracht met menselijke geslachtscellen, of met humane embryonale (stam)cellen, ofwel dat deze entiteiten (juridisch) gekwalificeerd kunnen worden als menselijke embryo's.⁵⁻⁷

De Embryowet stelt grenzen aan handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's. Uitgangspunt van de wet zijn twee fundamentele beginselen: het principe van respect voor de menselijke waardigheid en het principe van respect voor het menselijk leven.⁷ De wet beoogt het waarborgen van het respect voor het menselijke leven op een manier dat recht wordt gedaan aan andere belangen, zoals wetenschappelijk onderzoek, welzijn van het toekomstige kind, de genezing van zieken of de bevordering van hun gezondheid, en de belangen van onvruchtbare paren.⁵⁻⁷

Geslachtscellen zijn in de wet gedefinieerd als *“menselijke zaad- en eicellen”* (art.1 sub b) en een embryo als *“een cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens”* (art.1 sub c). Let op, de gebruikelijke biologische definitie (ook gebruikt in het KNAW-factsheet)⁸ is ruimer. In biologische zin geldt dat een embryo

niet alleen menselijk is en ook niet altijd in staat hoeft te zijn om uit te groeien tot een persoon.

De beschermwaardigheid van een embryo wordt volgens de wetgever niet ingegeven door de wijze van ontstaan – bijvoorbeeld door bevruchting of door het afsplitsen van een of meer totipotente cellen van een embryo – maar door het vermogen uit te groeien (potentie(argument) of levensvatbaarheid) tot een mens (persoonskenmerken(argument)). Door een embryo te definiëren als samenhangend geheel van cellen met de potentie uit te groeien tot een mens, vallen alle ontwikkelingsstadia van het embryo tot aan de geboorte onder de reikwijdte van de wet.⁷

Zeggenschap

In de Embryowet zijn regels opgenomen over de zeggenschap over menselijke geslachtscellen en embryo's. Deze regels zijn van toepassing in de situatie waarin zij ter beschikking worden gesteld voor andere doeleinden dan de 'eigen' zwangerschap. Deze andere doeleinden zijn donatie en wetenschappelijk onderzoek (art. 8 Embryowet). De zeggenschap over geslachtscellen komt toe aan diegene van wie ze afkomstig zijn (art. 5 Embryowet). Het beslisrecht over in-vitro-embryo's berust bij diegene van wie de gameten afkomstig zijn, mits zij ook de zogenoemde wensouders zijn. De zeggenschap berust dus bij degenen ten behoeve van wie de embryo's tot stand zijn gebracht. Zij moeten gezamenlijk beslissen over de (toekomst van het) embryo.^{3,9}



Onderzoek met Embryo's

Onderzoek met embryo's, of onderzoek waarbij materiaal van menselijke embryo's wordt gebruikt, moet door de CCMO vooraf worden getoetst (art.10 e.v. Embryowet).⁹ Het uitvoeren van dergelijk onderzoek zonder goedkeuring van de CCMO is verboden. Het onderzoek moet aan strikte voorwaarden voldoen. Dit geldt zowel voor onderzoek met embryo's die niet zullen worden teruggeplaatst (preklinisch embryo-onderzoek) als voor onderzoek met embryo's waarbij dat wel gebeurt (klinisch embryo-onderzoek).

De voorwaarden waaraan het onderzoek moet voldoen zijn:

- Het moet gaan om onderzoek waarvan redelijkerwijs aannemelijk is het dat de kennis die het onderzoek zal opleveren van belang is voor de geneeskunde.
- Het antwoord op de onderzoeksvraag kan niet op een andere manier worden verkregen.
- Het donorpaar moet toestemming geven.
- Het embryo mag niet langer dan veertien dagen worden doorontwikkeld buiten het lichaam (art. 24 sub e Embryowet).

In Nederland en veel andere landen geldt voor het tot stand brengen van embryo's buiten het lichaam een veertien dagen grens. Deze grens geldt ook voor het creëren van chimaeren. Een argument dat wordt aangebracht voor de veertien dagen grens is dat na ongeveer twee weken de innesteling van de embryo in de baarmoeder is afgerond. In de 'leer van

de toenemende beschermwaardigheid' heeft de embryo vanaf dat moment een hoger niveau van rechtsbescherming. Een ander argument is dat vanaf het einde van de tweede week het onderscheid zichtbaar is tussen de cellen waaruit de toekomstige persoon zich ontwikkelt en de cellen die de aanleg vormen de vliezen, placenta, etc.^{3,10}

Verboden en beperkte handelingen

De Embryowet kent een aantal verboden en beperkingen.

Dit zijn verboden en beperkingen ten aanzien van handelingen met geslachtscellen en embryo's waarvan de wetgever vindt dat ze de grenzen van het respect voor het menselijk leven overschrijden.⁷ Bij het verbieden of (het onder voorwaarden) toestaan van bepaalde handelingen vindt de wetgever het belangrijk dat de gemaakte keuzes toekomstbestendig zijn en voor de meeste groepen in de maatschappij aanvaardbaar.⁵⁻⁷ De verboden betreffen het speciaal tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek (art. 24 sub a), het buiten de baarmoeder laten ontwikkelen van een embryo langer dan veertien dagen (art. 24 sub e), het verrichten van handelingen die gericht zijn op de geboorte van genetisch identieke individuen (het kloonverbod, art. 24 sub f), het tot stand brengen van meercellige hybriden (art. 25 sub a), het laten ontwikkelen van chimaeren langer dan 14 dagen (art. 25 sub b) en bepaalde handelingen gericht op geslachtskeuze. Ook kent de Embryowet een beperkt verbod voor het modificeren van de menselijk kiembaan (art. 24 sub g). In het navolgende



zullen de verboden die van belang zijn voor mens-diercombinaties worden besproken.

Verbod op het creëren van embryo's

Het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek is in Nederland een tijdelijk verbod. In artikel 33 lid 2 van de Embryowet staat dat het verbod vervalt op een bij een bij Koninklijk Besluit te bepalen tijdstip. In artikel 9, artikel 11 en artikel 24 sub b worden de voorwaarden uitgewerkt waaronder de embryo's tot stand mogen worden gebracht voor wetenschappelijk onderzoek wanneer het verbod vervalt.

In de tweede wetsevaluatie staat hierover dat: Uit de wetsgeschiedenis blijkt dat de wetgever geen principieel bezwaar had tegen het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek. Al vond de wetgever wel dat het creëren van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek een verdergaande inbreuk vormde op het respect voor leven dan het gebruiken van restembryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Deze embryo's zijn immers overgebleven na kunstmatige voortplantingsbehandelingen en zouden anders (toch) worden vernietigd. Gekweekte embryo's worden daarentegen gemaakt met de intentie om enkel te dienen voor onderzoek (en nooit uit te groeien tot mens). Deze grotere inbreuk kan volgens de wetgever gerechtvaardigd zijn in het licht van het grote belang van wetenschappelijk onderzoek dat kan bijdragen aan betere medische hulp.

In de memorie van toelichting bij de wet noemt de wetgever drie redenen voor de keuze van de regering om toch een tijdelijk verbod in te stellen:

- “1. het nog ontbreken van maatschappelijk draagvlak;
2. de wens om niet te veel uit de pas lopen met wetgeving in andere Europese landen (op dat moment was het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek nog alleen toegestaan in het Verenigd Koninkrijk);
3. de overweging dat het verbod bij de stand van de wetenschap op dat moment geen belangrijke belemmering voor onderzoek leek op te werpen”⁵⁻⁷

04 mens-diercombinaties en de embryowet

Op grond van artikel 25 Embryowet is het verboden om:

- “a. een menselijke en een dierlijke **geslachtscel** samen te brengen met het oog op het doen ontstaan van een meercellige hybride;
- b. een uit menselijke en dierlijke dan wel alleen **menselijke embryonale cellen** tot stand gebrachte chimère zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in te brengen in een mens of een dier;
- c. **een embryo** in te brengen in een dier;
- d. een dierlijk embryo in te brengen in een mens.”

Een hybride is een organisme waarvan in alle cellen een combinatie wordt aangetroffen van het genetisch materiaal van twee soorten (mens en een



dier). Op grond van artikel 25 Embryowet is het verboden om meercellige hybride uit een menselijke en dierlijke geslachtscel te creëren. Het samenbrengen van een menselijke en een dierlijke geslachtscel met als doel een bevruchte eicel te laten ontstaan mag als er maar geen deling plaatsvindt. De wetgever heeft hier gekozen voor het stellen van een grens aan het samenbrengen van dierlijke en menselijke ei- en zaadcellen in plaats van een verbod vanwege het (wetenschappelijk) nut van het preklinisch onderzoek dat toentertijd plaats vond naar mogelijke veranderingen in het DNA bij het injecteren van zaadcellen in eicellen en het belang van het kunnen onderzoeken van de bevruchttingscapaciteit van zaadcellen met behulp van een eicel van een dier.⁷

Chimaeren komen tot stand door (embryonale (stam))cellen van verschillende individuen (soorten) met elkaar te mengen tot een embryo. Op grond van artikel 25 Embryowet is het niet verboden om chimaeren tot stand te brengen, maar een chimaere mag net als een (gewoon) menselijke embryo niet langer dan veertien dagen worden doorgekweekt of worden ingebracht in een mens of dier.

Naar aanleiding van de eerste wetsevaluatie bestond er discussie over of de Embryowet ook van toepassing is, en dit verbod van artikel 25 Embryowet ook geldt, voor chimaeren die tot stand zijn gebracht met humane embryonale stamcellen (ES) of geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS).⁶ In een kamerbrief naar aanleiding van de eerste wetsevalu-

atie stelde de minister van VWS dat de wet geen onderscheid maakt tussen embryonale cellen en embryonale stamcellen, en dat het verbod dus ook betrekking heeft op chimaeren ontstaan door transplantatie van menselijke embryonale stamcellen in een dierlijk embryo.¹¹

Verder erkende de minister dat iPS-cellen geen embryonale cellen zijn.¹¹ iPS-cellen lijken sterk op embryonale stamcellen, maar zijn dat niet. Het gaat bij iPS-cellen immers om lichaamscellen die zijn hergeprogrammeerd naar een pluripotente staat zonder dat daar een embryo voor gevormd of gebruikt hoeft te worden.¹¹

05 cybriden en de Embryowet

Cybriden komen tot stand via *interspecies somatic cell nuclear transfer* (iSCNT). Hierbij wordt een menselijke cel ingebracht in een ontkernde dierlijke eicel. Deze eicel groeit uit tot een embryo met daarin voor ongeveer 99,9% menselijk DNA (in de celkern) en 0,1% dierlijk DNA (in de mitochondriën). Overigens kan het ook andersom.

In de eerste wetsevaluatie uit 2006 wordt de problematiek of het betreffende organisme een menselijk embryo is, of dat de ontstane entiteit een menselijk embryo kan zijn besproken. Mensen die van mening zijn dat het hier niet gaat om een embryo van een mens (menselijke embryo) wijzen



er op dat een cybride mitochondriaal DNA van een dier c.q. de dierlijke eicel bevat. Hier wordt door sommigen tegenin gebracht dat al het celkern DNA menselijk is en de entiteit slechts 0,1 % dierlijk materiaal bevat. Volgens hen maakt het mitochondriaal DNA niet wezenlijk uit voor een persoon, maar is het alleen noodzakelijk voor de energiehuishouding van de cellen. Mensen die vinden dat het hier (in juridische zin) niet gaat om een menselijke embryo wijzen er op dat het embryo bovendien (waarschijnlijk) niet levensvatbaar is.⁶

Als het wel een *menselijk* embryo betreft volgt de vraag naar levensvatbaarheid. Sommigen gaan uit van een aanwezige potentie om uit te groeien zolang deze niet met zekerheid uit te sluiten is. In deze redenering vallen cybriden binnen de wettelijke definitie van menselijk embryo.^{6,12}

Als cybriden binnen de wettelijke definitie vallen, betekent dit dat het verboden is om dergelijke entiteiten te creëren: artikel 24 Embryowet verbiedt namelijk menselijke embryo's tot stand te brengen voor wetenschappelijk onderzoek.

De wetsevaluatie beschrijft ook hoe onderzoekers door middel van genetische modificatie de (verboden van de) Embryowet (kunnen) omzeilen. Dat kan door middel van altered somatische celkerntransplantatie. Hiermee kunnen embryoachtige entiteiten (bijvoorbeeld cybriden) worden gecreëerd die door genetische modificatie het vermogen tot innesteling in de

baarmoeder verliezen, en daarmee de mogelijkheid tot het ontwikkelen tot persoon. Niet-levensvatbare embryo's zijn juridisch gezien geen embryo en vallen dus niet binnen de reikwijdte van de Embryowet.⁶

Aangenomen moet worden dat cybriden niet onder de reikwijdte van de Embryowet vallen, omdat het hier enerzijds gaat om een mengvorm (niet alleen menselijk) en anderzijds omdat het hier een entiteit betreft waarvan de levensvatbaar vrijwel nihil is (niet instaat is uit te groeien). Dat betekent dat cybriden niet binnen de juridische definitie van menselijke embryo vallen en de bepalingen (en verboden) van de Embryowet niet van toepassing zijn.

06 wetsevaluatie

De Embryowet werd sinds de inwerkingtreding op 1 september 2002 tweemaal geëvalueerd in 2006 en 2012. Het zijn met name de verbodsbepalingen die steeds weer tot discussie (blijven) leiden.^{13,14} Na de wetsevaluatie van 2012 kondigde het kabinet aan de Embryowet op enkele punten te wijzigen. De toenmalige minister van VWS heeft het aangekondigde conceptwetsvoorstel voorgelegd aan de RvS,¹² maar niet binnen haar ambtstermijn aan de Tweede Kamer gestuurd, zodat het huidige kabinet hierover opnieuw een besluit moe(s)t nemen.



Het conceptwetsvoorstel regelde onder andere dat:¹²

1. Het onder strikte voorwaarden mogelijk werd om embryo's speciaal tot stand te brengen voor wetenschappelijk onderzoek naar onvruchtbaarheid, kunstmatige voortplantingstechnieken;
2. Het verboden werd om cybriden langer dan 14 dagen te laten ontwikkelen. Cybriden werden onder de reikwijdte van de Embryowet geplaatst omdat onduidelijk is in hoeverre cybriden levensvatbaar zijn.

De RvS was kritisch over het conceptwetsvoorstel en gaf het kabinet in overweging om een geheel verbod op te nemen ten aanzien van cybriden.¹² Voor het cybridenverbod werd in het wetsvoorstel aansluiting gezocht bij de wijze waarop het verbod op het ontwikkelen van chimaeren en het ontwikkelen van menselijke embryo's wordt geregeld (niet langer dan 14 dagen ontwikkelen en chimaeren niet inbrengen in mens en dier). Volgens de RvS gaat bij cybriden evenwel om een mens-diercombinatie die in zoverre afwijkt van chimaeren dat in elke cel het mitochondriaal DNA van dierlijke herkomst aanwezig is. De RvS vraagt zich in zijn advies af waarom daarom geen aansluiting is gezocht bij het verbod op het tot stand brengen van meercellige hybriden. Weliswaar zou volgens de RvS wetenschappelijk onderzoek met cybriden mogelijk nieuwe inzichten bieden die voor de geneeskunde relevant kunnen zijn, maar de vraag is of dit voldoende rechtvaardiging biedt om niet analoog op het verbod om een meercellige hybride tot stand te brengen een verbod op het tot stand brengen van een cybride te introduceren.¹² De RvS adviseerde ook om

chimaeren die met behulp van iPS-cellen tot stand zijn gebracht onder de reikwijdte, en dus het verbod, van artikel 25 te brengen.¹²

Het huidige kabinet heeft aangegeven dat de bestaande wet- en regelgeving het uitgangspunt van beleid is, en de wet op twee punten gewijzigd zal worden. Het gaat daarbij allereerst om het verruimen van de mogelijkheid van geslachtskeuze. Daarnaast is het kabinet voornemens een expliciete grondslag op nemen in de wet voor het gebruik van restmateriaal (embryo's en geslachtscellen) voor kwaliteitsbewaking in fertiliteitsklinieken.^{15,16} Op een aantal andere terreinen, zoals geslachtskeuze bij dragerschap, het reguleren van cybriden en iPS-chimaeren, wordt door het kabinet onder meer advies ingewonnen bij de Gezondheidsraad en Raad van State, en een maatschappelijke en politieke discussie afgewacht.

Cybriden en chimaeren reguleren via de Embryowet

Cybriden en chimaeren vallen alleen onder de reikwijdte van de huidige Embryowet als ze met geslachtscellen of embryonale (stam)cellen tot stand komen, of als de te ontstane (embryo-achtige) entiteiten gekwalificeerd kunnen worden als embryo's, zoals gedefinieerd in de wet. Het kabinet is voornemens de niet-gereguleerde cybriden en iPS-chimaeren onder de Embryowet te brengen. De vraag aan de Gezondheidsraad is op welke wijze en onder welke voorwaarden cybriden en chimaeren het beste gereguleerd kunnen worden.



Als wordt gekozen om cybriden en chimaeren te reguleren in de Embryowet dan heeft dat tot gevolg dat het doel en de reikwijdte van de wet worden uitgebreid en opgerekt. De wet reguleert dan niet meer alleen handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's. Uitbreiding van de reikwijdte kan op verschillende manieren: bijvoorbeeld door mens-dier-combinaties, of alleen cybriden en iPS-chimaeren, expliciet onder de reikwijdte van de wet te laten vallen. Een andere mogelijkheid is de definitie van embryo aan te passen, zodat niet alleen bescherming wordt geboden aan embryo's waarvan bewezen is dat ze het vermogen bezitten om uit te groeien tot een mens (menselijke embryo's). Vervolgens kan dan in de Embryowet een bepaling worden toegevoegd die het creëren van cybriden verbiedt, of onder bepaalde voorwaarden toestaat.

07 wet bijzondere medische verrichtingen

Een andere optie is het reguleren van iPS-chimaeren (of chimaeren) en/of cybriden in de Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv), zoals het geval is bij xenotransplantatie.

De Wbmv bevat een aantal instrumenten die de minister de mogelijkheid biedt tot reguleren van medische verrichtingen, waar dat om bijzondere

redenen nodig is. Reguleren van verrichtingen kan door een verbod behoudens vergunning (art. 2 Wbmv), door een algeheel verbod (art. 3 Wbmv) en door een financiële ondersteuning (art. 8 Wbmv). Voorbeelden van bijzondere verrichtingen zijn bijzondere interventies aan het hart, pre-implantatie genetische diagnostiek en klinisch genetisch onderzoek. De doelstellingen van de Wbmv zijn om de kwaliteit en de doelmatigheid van zorg van de bijzondere medische verrichtingen te waarborgen en het gepast gebruik van deze verrichtingen te bevorderen.¹⁷

Op grond van artikel 6a Wbmv geldt er een verbod op xenotransplantatie. Onder xenotransplantatie wordt volgens artikel 6a het volgende verstaan: *“het in- of aanbrengen van levende bestanddelen van een dier of van een foetus of embryo van een dier, dan wel een menselijk bestanddeel dat daarmee doelgericht in aanraking is gebracht, in of aan het lichaam van een mens.”* Het verbod geldt niet voor het uitvoeren van medische verrichtingen waarbij dood dierlijk materiaal wordt gebruikt, zoals hartkleppen van varkens.¹⁷

De bedoeling van het verbod is te voorkomen dat door toepassing van xenotransplantatie risico's worden genomen op besmetting van de patiënt met overdraagbare ziekteverwekkers die in dierlijke bestanddelen kunnen voorkomen, in het bijzonder endogene retrovirussen.¹⁷ De wetgever vond het bij de behandeling van artikel 6a Wbmv niet ondenkbaar dat technieken worden ontwikkeld waarbij dat gevaar nagenoeg is uitgesloten.¹⁷



Omdat xenotransplantatie wellicht in de toekomst een bijdrage kon leveren aan verbetering van de gezondheidszorg achtte de wetgever het niet wenselijk dat een dergelijke techniek blijvend verboden werd. Daarom is in de wet de mogelijkheid opgenomen om bij algemene maatregel van bestuur (AMvB) medische verrichtingen, vormen van xenotransplantaties (mens-diercombinaties) aan te wijzen waarop het verbod niet van toepassing is.¹⁷ Lid 2 luidt: *“Bij algemene maatregel van bestuur kan het begrip xenotransplantatie nader worden omschreven en kunnen verrichtingen waarbij naar heersend medisch inzicht onaanvaardbare risico’s voor de patiënt en de volksgezondheid redelijkerwijs zijn uitgesloten, worden aangewezen waarop het in het eerste lid bedoelde verbod niet van toepassing is.”* Dit biedt de wetgever de mogelijkheid om medische verrichtingen binnen de xenotransplantatie uit te zonderen van het verbod. Dit geldt zowel voor de klinische toepassing als voor het klinisch onderzoek.¹⁷

Cybriden en (iPS)-chimaeren vallen (nu) niet onder de reikwijdte van het verbod van artikel 6a Wbmv, omdat zij niet in of aan het lichaam van een mens worden gebracht. Indien dit wel het geval zou zijn dan zou er sprake zijn van een vorm van xenotransplantatie.

08 proeven met dieren

Bij het creëren van cybriden en chimaeren zijn op nationaal niveau de Wet Dieren en de Wet op de dierproeven (Wod) van belang. De Wet dieren geldt voor alle gehouden dieren en heeft een focus op diergezondheid en welzijn. De Wod is van toepassing op alle gewervelde dieren en enkele ongewervelden (art. 1b lid 5 en 6). Deze wetgeving beoogt het faciliteren van belangrijk wetenschappelijk onderzoek en daarbij het ongerief voor proefdieren waar mogelijk te beperken of voorkomen.

Op grond van artikel 2.23 van de Wet dieren is het zonder vergunning verboden om:

- het genetisch materiaal van dieren te wijzigen op een wijze die voorbij gaat aan de natuurlijke barrières van geslachtelijke voortplanting en van recombinitie;
- biotechnologische technieken bij een dier of een dierlijk embryo toe te passen, behalve in het kader van biomedisch onderzoek.

De minister verleent slechts een vergunning indien:

- de handelingen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid of het welzijn van dieren;
- tegen de handelingen geen ethische bezwaren bestaan.

In de Wod, het Dierproevenbesluit en de Dierproevenregeling is de Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor weten-



schappelijke doeleinden worden gebruikt geïmplementeerd. Deze richtlijn heeft als uitgangspunten dat dieren een intrinsieke waarde hebben die moet worden geëerbiedigd. Dieren moeten altijd worden behandeld als wezens met gevoel en het gebruik van dieren moet worden beperkt tot gebieden die uiteindelijk van nut kunnen zijn voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu. Het gebruik van dieren voor wetenschappelijke doeleinden mag alleen worden overwogen als een alternatief voor dierproeven niet voorhanden is.^a

Het tot stand brengen van chimaeren en cybriden kan in bepaalde gevallen vallen onder de reikwijdte van de Wod, bijvoorbeeld wanneer eicellen worden geoogst bij levende dieren. Op grond van de Wod is een dierproef: *“elk al dan niet invasief gebruik van een dier voor experimentele of andere wetenschappelijke doeleinden, waarvan het resultaat bekend of onbekend is, of onderwijskundige doeleinden, die bij het dier evenveel of meer pijn, lijden, angst of blijvende schade kan veroorzaken als, dan wel dan het inbrengen van een naald volgens goed diergeneeskundig vakmanschap. Dit omvat ieder gebruik waarvan het doel of het mogelijke gevolg de geboorte of het uit het ei breken van een dier is, dan wel het in een dergelijke toestand brengen en houden van een genetisch gemodificeerde dierenlijn, met inbegrip van het doden van dieren ten behoeve van het gebruik van hun organen, weefsels of lichaamsvloeistoffen voor een doel genoemd in artikel 1c” (art. 1.1.a).*

^a MvT bij de implementatie van 2010/63/EU.

Onder ongerief wordt verstaan: het berokkenen van pijn, lijden, ongemak of blijvend letsel. De aanwezigheid van een centraal zenuwstelsel speelt een leidende rol bij dit onderscheid. Het kweken/fokken of gebruiken van de meeste ongewervelden, is dus niet vergunningplichtig onder de Wod. Bij de inschatting van het ongerief moet expliciet rekening worden gehouden met cumulatieve effecten. Een handeling die wanneer die wordt uitgevoerd ongerief veroorzaakt dat onder de drempel valt, kan wanneer deze meerdere keren bij een dier wordt uitgevoerd leiden tot bovendrempelig ongerief en daarmee worden aangemerkt als een dierproef.¹⁹

De doelen genoemd in art 1c uit de definitie zijn:

- a. fundamenteel onderzoek;
- b. translationeel of toegepast onderzoek met een van de volgende doelstellingen:
 - de vermijding, voorkoming, diagnose of behandeling van ziekten, gezondheidsstoornissen of andere afwijkingen, dan wel de gevolgen daarvan, bij mensen, dieren of planten,
 - de beoordeling, opsporing, regulering of wijziging van fysiologische toestanden bij mensen, dieren of planten, of
 - het welzijn van dieren en de verbetering van de productieomstandigheden voor dieren die met het oog op landbouwdoeleinden worden gefokt;
- c. elke in onderdeel b genoemde doelstelling, tijdens de ontwikkeling, vervaardiging of beproeving van de kwaliteit, doeltreffendheid en



veiligheid van geneesmiddelen, levensmiddelen en diervoeders en andere stoffen of producten;

- d. bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier;
- e. onderzoek gericht op het behoud van de soort;
- f. hoger onderwijs of opleiding voor het verwerven, op peil houden of verbeteren van beroepsvaardigheden;
- g. forensisch onderzoek.

Voor dierproeven met apen gelden extra beperkingen. De Wod kent een absoluut verbod op het gebruik van de meeste soorten mensapen (chimpansees, bonobo's, orang oetans en gorilla's) in dierproeven en is daarmee strenger dan de Europese richtlijn (art. 10e, lid 1 Wod). In Nederland mogen andere niet-menselijke primaten mag onder strenge voorwaarden worden gebruikt in fundamenteel en toegepast onderzoek, bij de wettelijk verplichte beoordeling van de veiligheid van chemische stoffen en de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, bij onderzoek naar infectieziekten, en in de transplantatiegeneeskunde.¹⁹

De Wod stelt als zorgvuldigheidsvoorwaarden onder meer het vereiste van subsidiariteit en proportionaliteit. Met het eerste wordt bedoeld dat het doel niet langs andere weg te bereiken mag zijn en het tweede betekent dat het belang moet opwegen tegen het ongerief dat het dier wordt aangedaan (art.10 Wod). Deze voorwaarden gelden zowel in de experimentele

fase waarbij dierlijke eicellen worden gebruikt als bij de eventuele toekomstige klinische toepassing van cybriden en chimaeren.

Het uitvoeren van een dierproef is ingevolge artikel 2 Wod vergunningplichtig. Het is verboden om zonder instellingsvergunning dierproeven te verrichten. Daarnaast is het verboden een dierproef te verrichten indien niet daarover tevoren een positief advies is uitgebracht door een bevoegde dierexperimentencommissie, of een positief oordeel door de Centrale commissie dierproeven (art. 10a Wod). Het doden van een dier zonder voorafgaande handelingen voor het gebruik van hun organen, weefsels of lichaamsvloeistoffen wordt in Nederland in tegenstelling tot andere Europese landen beschouwd als een dierproef (art.1, lid 1 sub a) en is daarmee vergunningplichtig.

De wet- en regelgeving voor ggo

Cybriden en chimaeren kunnen of worden (ook) gereguleerd door de Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Besluit ggo) en de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Regeling ggo). De beide regelingen vallen onder de Wet milieubeheer en zijn gebaseerd op internationale regelgeving, in het bijzonder de Richtlijn 2009/41/EG, Richtlijn 2001/18/EG (laatste gewijzigd op 11 maart 2015 door Richtlijn (EU) 2015/412), Verordening (EG) nr. 1829/2003 en Verordening (EG) nr. 1830/2003.



Cybriden en chimaeren vallen binnen de reikwijdte van het Besluit ggo als er sprake is van genetisch modificatie (manipulatie) van menselijke of dierlijke (ei)cellen of dierlijke embryo's. Of cybriden onder het Besluit ggo vallen hangt af van de techniek die wordt gebruikt en het antwoord op de vraag of een cybride potentieel levensvatbaar is en/of gekwalificeerd wordt als menselijk embryo. Cybriden vallen alleen onder het Besluit ggo indien gebruik wordt gemaakt van *altered* somatische celkerntransplantatie waarbij in de somatische menselijke kern het gen wordt uitgeschaald dat bij het latere embryo leidt tot vorming van de voor innesteling in de baarmoederwand noodzakelijke trofoblastcellen.

Chimaeren vallen binnen de reikwijdte van de wet als het dierlijke embryo wordt gemodificeerd, zodat een menselijk orgaan in het dier kan groeien, bijvoorbeeld een menselijk hart of nier.

Op grond van artikel 1.1 Besluit ggo is een genetisch gemodificeerd organisme:

“een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetisch materiaal is veranderd op een wijze die van nature niet mogelijk is door voortplanting of natuurlijke recombinitie”. Lid 2 en 3 van dit artikel luiden:

“2 Als genetisch gemodificeerd organisme worden in elk geval aangemerkt organismen die zijn verkregen door middel van technieken als genoemd in bijlage 1.

3 Als genetisch gemodificeerd organisme worden niet aangemerkt organismen die zijn verkregen door middel van technieken als genoemd in bijlage 2.”

Voor activiteiten met ggo's binnen inrichtingen zoals laboratoria – ‘ingeperkt gebruik’ – is een vergunning of kennisgeving op grond van het Besluit ggo nodig. Daarbij is voor de inrichting een vergunning op grond van de Wet milieubeheer vereist. Met ingeperkt gebruik wordt bedoeld dat de handelingen met ggo's worden uitgevoerd in een werkruimte, bijvoorbeeld een laboratorium. Deze handelingen moeten veilig worden uitgevoerd in een ingeperkte ruimte en de ggo's dienen binnen die ruimte te blijven.

Voordat er (onderzoeks)handelingen met ggo's worden uitgevoerd vindt er een risicobeoordeling plaats. Dit is een beoordeling van welke risico's de ggo's met zich brengen voor de veiligheid van mens en milieu – als ze (toch) buiten de inperking komen – en welke maatregelen getroffen (kunnen) worden om dit risico te verkleinen. Bij de risicobeoordeling worden alle eigenschappen van het ggo in beschouwing genomen.

literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/34.
- ² Dorscheidt JHHM. *Het belang van de ongeboren proefpersoon: de foetale chirurgie als casus*. Tijdschrift voor Familie- en Jeugdrecht 2013; 52: 134-9.



- ³ Leenen HJJ, Legemaate JCJ, Dute EJC. *Handboek gezondheidsrecht*. Den Haag, 2017.
- ⁴ Braake AM te. *De juridische status van het embryo: een stevig aangemeerde leer*. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1995; 19(2): 32-5.
- ⁵ Winter HB, Dondorp WJ, Ploem MC, Woestenburg NOM, Akerboom CPM, Legemaate J, e.a. *Evaluatie embryowet en wet donorgegevens kunstmatige bevruchting*. Den Haag, 2012.
- ⁶ Olsthoorn-Heim ETM, De Wert GMWR, Winter HB, Te Braake TAM, Heinemann MJ, Middelkamp A, e.a. *Evaluatie Embryowet*. ZonMW, 2006.
- ⁷ Kamerstukken II 2000/01, 27423, nr. 3.
- ⁸ KNAW. *Factsheet Mens-dier combinaties*. Amsterdam, 2018.
- ⁹ Heerkens R, *De juridische implicaties van ectogenese voor het toekomstige kind en zijn ouders*. Tijdschrift voor Familie- en Jeugdrecht 2014; 68: 292-297.
- ¹⁰ COGEM, Gezondheidsraad. *Ingrijpen in het DNA van de mens: morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*. Bilthoven/ Den Haag: COGEM/GR, 2017.
- ¹¹ Kamerstukken II 2006/07, 30486, nr. 3.
- ¹² Stcrt 2018, nr. 42606.
- ¹³ Dondorp W, Ploem, MC, De Wert, GMWR. *Het kabinetsvoorstel tot verruiming van de Embryowet: een halve stap vooruit*. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2016: 536-44.
- ¹⁴ Ploem MC, Dondorp WJ, Legemaate J, De Wert GMWR. *De embryowet opnieuw geëvalueerd*. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2014; 38(3): 178-91.
- ¹⁵ Kamerstukken II, 2018/19, 34173, nr. 3.
- ¹⁶ Kamerstukken II, 2018/19, 34990, nr. 1.
- ¹⁷ Kamerstukken II 1995/96, 24788, nr. 3.
- ¹⁸ Tweede Kamer der Staten-Generaal. *Brief van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Tweede Kamer der Staten Generaal de essays over de morele aanvaardbaarheid van het kweken van menselijke organen in dieren 9 mei 2017*. Den Haag: Vergaderjaar 2017.
- ¹⁹ COGEM. *CRISPR & Het Dier; Implicaties van genome editing voor maatschappij en beleid*. Bilthoven, 2018; CGM/180501-01.
- ²⁰ Garcia E, van Leeuwen E. *Adviesrapport cybriden*. Universiteit Nijmegen, 2012.



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 en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Juridisch kader voor cybriden en chimaeren. Achtergronddocument bij het advies De regulering van cybriden en chimaeren

Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/14A.

Auteursrecht voorbehouden

