

De regulering van cybriden en chimaeren

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2019/14, Den Haag 17 juli 2019

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Juridische aspecten	29
01 Inleiding	6	4.1 Mens-diercombinaties en de Embryowet	30
1.1 Achtergrond en aanleiding	7	4.2 Cybriden	30
1.2 Afbakening en definities	7	4.3 Chimaeren	31
1.3 Werkwijze	8	4.4 Juridische kaders voor handelingen met dieren of dierlijk materiaal	32
1.4 Leeswijzer	8	05 Advies	34
02 Medisch-wetenschappelijke noodzaak	10	Literatuur	39
2.1 Cybriden	11		
2.2 IPS-chimaeren	14		
03 Ethische en maatschappelijke aspecten	18		
3.1 Wezenlijk anders	19		
3.2 Ethische overwegingen	19		
3.3 Cybriden	24		
3.4 Chimaeren	25		



samenvatting

Er komen steeds meer mogelijkheden om onderzoek te doen met zogenoemde mens-diercombinaties. Daarbij worden (delen van) menselijke en dierlijke cellen samengebracht, bijvoorbeeld ten behoeve van onderzoek naar vroege embryonale ontwikkeling. Met sommige mens-diercombinaties zou het in de toekomst misschien mogelijk zijn menselijke organen te creëren. Ten behoeve van een goede regulering van mens-diercombinaties heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad advies gevraagd, specifiek over twee vormen ervan: cybriden en iPS-chimaeren. De commissie Ethiek en recht van de raad bespreekt in dit advies de medisch-wetenschappelijke noodzaak, de ethische en de maatschappelijke aspecten van deze technieken en adviseert over de regulering ervan. De commissie heeft daarbij gebruikgemaakt van een zogeheten factsheet waarin de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen de stand

van wetenschap rond cybriden en chimaeren in kaart heeft gebracht en van een rapport van het Rathenau Instituut dat zich heeft gebogen over de maatschappelijke discussie over deze mens-diercombinaties.

Cybriden

Cybriden ontstaan doordat de kern van een menselijke cel wordt ingebracht in een ontkernde dierlijke eicel. Zo komt een embryo tot stand met 99,9% menselijk DNA in de celkern en 0,1% dierlijk DNA in de mitochondriën die zorgen voor de energiehuishouding in de cel. De kans dat cybriden kunnen uitgroeien tot een levensvatbaar organisme is vrijwel nihil. Aanvankelijk waren cybriden bedoeld als alternatief voor onderzoek met menselijke embryo's. Het idee was dat er patiënteigen embryonale stamcellen uit gewonnen zouden kunnen worden. Die belofte is niet uitgekomen. Cybriden spelen geen belangrijke rol in het huidige weten-

schappelijke onderzoek, onder meer omdat er inmiddels een beter alternatief is in de vorm van iPS-cellen (waarbij 'gewone' cellen worden geherprogrammeerd tot stamcellen met embryonale eigenschappen).

iPS-chimaeren

Een iPS-chimaera ontstaat door het inbrengen van menselijke iPS-cellen in een dierlijk embryo. Dit kan in een vroeg embryonaal stadium als de cellen nog pluripotent zijn (veel ontwikkelingsmogelijkheden hebben) of door cellen in de foetus in de baarmoeder te injecteren. Er zijn veel variaties en gradaties in soorten chimaeren. Op dit moment bevindt het onderzoek met chimaeren zich in het stadium van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. De meest overtuigende klinische belofte is het kweken van menselijke organen ten behoeve van de transplantatiegeneeskunde. Deze toepassing is echter onzeker en in ieder geval ver weg. Ook veiligheid is nog een bron van zorg.



Ethische en maatschappelijke aspecten

De ethische overwegingen voor de beoordeling van mens-diercombinaties zoals cybriden en chimaeren zijn complex. Er is niet één waarde die de doorslag geeft, maar iedere toepassing vraagt een eigen afweging. Dat sluit ook aan bij de opvattingen in het maatschappelijke debat. Een argument dat een rol speelt in de discussie over de ethische aanvaardbaarheid van mens-diercombinaties is bijvoorbeeld de (on)natuurlijkheid ervan. Dit argument wijst er vaak op dat er sterke morele intuïties spelen (spontane oordelen over wat wel en niet deugt). Belangrijk is verder de (menselijke) waardigheid. Naarmate er meer sprake is van vermenselijking van een chimaera, is de waardigheid en daarmee de beschermwaardigheid ervan groter. Een aandachtspunt voor de overheid en wetenschappers in de weging is dat het belang van het onderzoek in evenwicht is met de nadelige gevolgen, de belasting en (gezondheids)risico's voor mens en dier (proportionaliteit) en dat er geen minder belastende aanpak voorhanden is (subsidiariteit). Tot slot moeten de waarde van

dieren en het dierenwelzijn gerespecteerd worden in mens-diercombinaties die voornamelijk dier zijn.

Voor de commissie geldt dat cybriden bijna even beschermwaardig zijn als menselijke embryo's maar momenteel weinig wetenschappelijke belofte hebben. Over (iPS) chimaeren valt geen eenduidige uitspraak te doen, omdat de variatie daarbinnen groot is. Cybriden en chimaeren zijn slechts enkele voorbeelden van de bestaande en mogelijke mengvormen van menselijk en dierlijk embryonaal materiaal, die onderling sterk verschillen en waarbij volgens de commissie steeds een onafhankelijke individuele weging van argumenten nodig is.

Advies

De noodzaak om voor ieder onderzoek of toepassing opnieuw een ethische weging te maken stelt eisen aan de regulering. Het huidige juridische kader voor mens-diercombinaties is complex en niet voldoende toegesneden op toekomstige wetenschappelijke ontwikkelingen.

iPS-chimaeren en cybriden kunnen (tijdelijk) in de Embryowet worden gereguleerd, maar dit heeft niet de voorkeur van het merendeel van de leden van de commissie. De commissie adviseert de minister om de individuele beoordeling van het onderzoek met controversiële biotechnologische ontwikkelingen, zoals mens-diercombinaties en soortgelijke entiteiten vast te leggen in een toekomstbestendige brede regeling voor controversiële biotechnologische ontwikkelingen. Zij adviseert de minister in deze regeling een toetsingskader op te nemen en een instantie aan te wijzen of in te stellen dat de ethische en maatschappelijke aanvaardbaarheid en de veiligheidsrisico's van wetenschappelijk onderzoek en de (mogelijke) klinische toepassing van controversiële biotechnologische ontwikkelingen van geval tot geval beoordeelt.

De commissie beveelt de overheid en wetenschappers verder aan morele intuïties van het publiek serieus te nemen in de verdere ontwikkelingen en de achterliggende waarden en redeneringen te onderzoeken en te expliciteren. Om



deze morele intuïties en overwegingen in kaart te brengen is een maatschappelijke dialoog een goed middel. De commissie sluit zich aan bij de conclusies van het Rathenau Instituut over het gebrek aan publiek debat over mens-diercombinaties.



01 inleiding



1.1 Achtergrond en aanleiding

Er zijn steeds meer combinaties te maken van menselijke en dierlijke cellen of onderdelen van cellen, zogenoemde mens-diercombinaties. Deze hebben vooral waarde voor (fundamenteel) onderzoek naar vroege embryonale ontwikkeling. Sommige dragen ook de belofte van klinische toepassingen in zich, zoals het kweken van menselijke weefsels en organen. De Embryowet stelt regels aan bepaalde vormen van mens-diercombinaties, maar niet alle soorten vallen onder de reikwijdte van deze wet. Dat geldt bijvoorbeeld voor cybriden en iPS-chimaeren. Om zorgvuldig te kunnen besluiten over de regulering van deze entiteiten heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad advies gevraagd. Daarbij vraagt hij de raad in te gaan op de medisch-wetenschappelijke noodzaak van onderzoek en toepassingen van cybriden en iPS-chimaeren, op de ethische aspecten van deze technieken en op de maatschappelijke discussie over mens-diercombinaties. De vaste Commissie Ethiek en recht van de Gezondheidsraad heeft zich over deze vragen gebogen.

1.2 Afbakening en definities

Cybriden en chimaeren zijn allebei mens-dier combinaties, zoals er al meer bestaan en er hoogstwaarschijnlijk nog veel meer ontwikkeld zullen worden (zie KNAW factsheet voor voorbeelden).¹ De manier waarop ze tot stand worden gebracht, hun functie en doel zijn verschillend. Voor cybriden en chimaeren is een aparte wetenschappelijke, ethische en

maatschappelijke weging dan ook van belang. Om die reden worden cybriden en chimaeren afzonderlijk behandeld in dit advies.

Cybriden

Cybriden komen tot stand via celkerntransplantatie. Dit advies beperkt zich tot cybriden waarbij de kern van een menselijke cel wordt ingebracht in een ontkernde eicel van een dier. Het ontstane embryo bevat voor ongeveer 99,9% menselijk DNA (in de celkern) en 0,01% dierlijk DNA (in de mitochondriën). Er is op dit moment geen specifieke wettelijke regeling voor cybriden in Nederland.

IPS-chimaeren

Bij chimaeren brengen onderzoekers pluripotente stamcellen (stamcellen die zich nog tot allerlei cellen kunnen ontwikkelen) van de ene soort samen met embryonale cellen van een andere soort in een embryo. De entiteiten die zo ontstaan bevatten cellen afkomstig van verschillende organismen, elk met hun eigen genetisch materiaal. Chimaeren kunnen gemaakt worden met embryonale (stam)cellen of met zogenoemde iPS-cellen (gewone lichaamscellen die zijn geherprogrammeerd tot stamcellen). IPS-chimaeren vallen niet onder de reikwijdte van de Embryowet, omdat hieraan geen menselijke embryonale (stam)cellen te pas komen, chimaeren met embryonale stamcellen zijn wel in de Embryowet gereguleerd. Dit advies richt zich op iPS-chimaeren.



1.3 Werkwijze

De commissie heeft gekozen voor een aanpak waarbij zij is begonnen met de ethische beoordeling van de mens-diercombinaties. Bij de ethische afweging is uitgegaan van gedeelde waarden die door verschillende groepen in de maatschappij verschillend gewogen worden, in plaats van op basis van bepaalde uitgangspunten verschillende visies tegenover elkaar in stelling te brengen. Op basis van de ethische overwegingen is vervolgens gekeken hoe deze mens-diercombinaties het beste gereguleerd zouden kunnen worden.

De commissie heeft literatuuronderzoek verricht en een expert gehoord ter vergadering. De leden van de commissie en de geraadpleegde deskundige staan achterin dit advies. Daarnaast heeft de commissie gebruikgemaakt van twee externe rapporten. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) heeft op verzoek van de minister en in opdracht van de Gezondheidsraad de stand van wetenschap rond cybriden en chimaeren in kaart gebracht. De factsheet met resultaten staat op www.knaw.nl. Ook heeft de KNAW hierover een expert-bijeenkomst georganiseerd waarbij de voorzitter en het secretariaat van de commissie aanwezig waren. Het Rathenau Instituut is op verzoek van de minister betrokken bij de vraag naar maatschappelijke discussie over cybriden en chimaeren. Het heeft in opdracht van de Gezondheidsraad een rapport uitgebracht met handvatten voor het verder vormgeven van maatschappelijke dialoog, te vinden op www.rathenau.nl. De commissie

beschouwt dit rapport als een goede samenvatting van wat er bekend is over het internationale maatschappelijke debat over cybriden en chimaeren, zij onderschrijft het rapport en heeft het gebruikt als belangrijke achtergrondinformatie voor dit advies.

Uit het rapport blijkt dat in het maatschappelijke debat dezelfde waarden naar voren komen als in het wetenschappelijke, ethische debat worden besproken. Daarom is ervoor gekozen om de uitkomsten van het rapport te integreren in het advies. Dit gebeurt vooral in hoofdstuk 3 Ethische en maatschappelijke aspecten. Voor een uitgebreidere beschrijving van het maatschappelijke debat verwijst de commissie naar het rapport *Wezenlijk anders* van het Rathenau Instituut.

Beide rapporten zijn met de opstellers ervan besproken in een vergadering van de commissie.

Het advies is getoetst in een panel van de Beraadsgroep Gezondheidszorg van de Gezondheidsraad. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het aangeboden aan de minister van VWS.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen: welk onderzoek is mogelijk met cybriden en chimaeren, wat zijn de klinische perspectieven en welke beperkingen en alternatieven zijn er? In hoofdstuk 3 gaat de commissie in op de morele waarden die



volgens burgers en in het ethisch wetenschappelijke debat genoemd worden, zoals (on)natuurlijkheid en beschermwaardigheid van mens-diercombinaties. Vervolgens heeft de commissie gekeken wat de ethische afwegingen betekenen voor de regulering. In hoofdstuk 4 schetst de commissie het huidige juridische kader voor mens-diercombinaties. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies voor de toekomst. Bij dit advies hoort een achtergronddocument waarin het relevante Nederlandse juridische kader wordt belicht.



02 medisch- wetenschappelijke noodzaak



Cybriden leken ooit beloftevol, maar zijn inmiddels goeddeels ingehaald door de mogelijkheden van iPS-cellen. Bovendien bleek de techniek beperkingen met zich mee te brengen. Volgroeide iPS-chimaeren zouden in theorie een bijdrage kunnen leveren aan de transplantatiegeneeskunde. Maar klinische toepassingen zijn nog ver weg en onzeker. Ook is veiligheid een punt van zorg. Cybriden en chimaeren zijn beide van waarde voor fundamentele kennisvermeerdering over vroege embryonale ontwikkeling bij de mens. Voor de toepassingen bestaan alternatieven met elk hun eigen beloften en beperkingen.

2.1 Cybriden

Een cybride is een cel waarbij de celkern en cytoplast (alle onderdelen van de cel buiten de kern waaronder cytoplasma, mitochondriën, andere organellen en het celmembraan, zie figuur 1) afkomstig zijn van verschillende cellen, van dezelfde of een andere soort. Als de celkerntransplantatie binnen de soort gebeurt (intra-species) dan heet dit kloneren. Deze techniek wordt toegepast om een vrijwel exacte kopie te maken van schapen, koeien, primaten of van huisdieren zoals honden en katten. De adviesaanvraag gaat over celkerntransplantatie tussen soorten (inter-species), waarbij de kern van de ene soort, doorgaans een menselijke (somatische) cel, wordt ingebracht in een ontkernde eicel van een dier (zie figuur 2). De eicel wordt zodanig gestimuleerd dat deze gaat delen en zich kan ontwikkelen. Het embryo bevat voor ongeveer 99,9% menselijk DNA (in de celkern) en 0,1% dierlijk DNA (in de mitochondriën). De kans dat

deze cybriden kunnen uitgroeien tot individuen die geboren kunnen worden (levensvatbaar zijn), is vrijwel nihil. Dit komt door incompatibiliteiten tussen de producten van kern DNA en mitochondriaal DNA.¹

2.1.1 Beloften en beperkingen

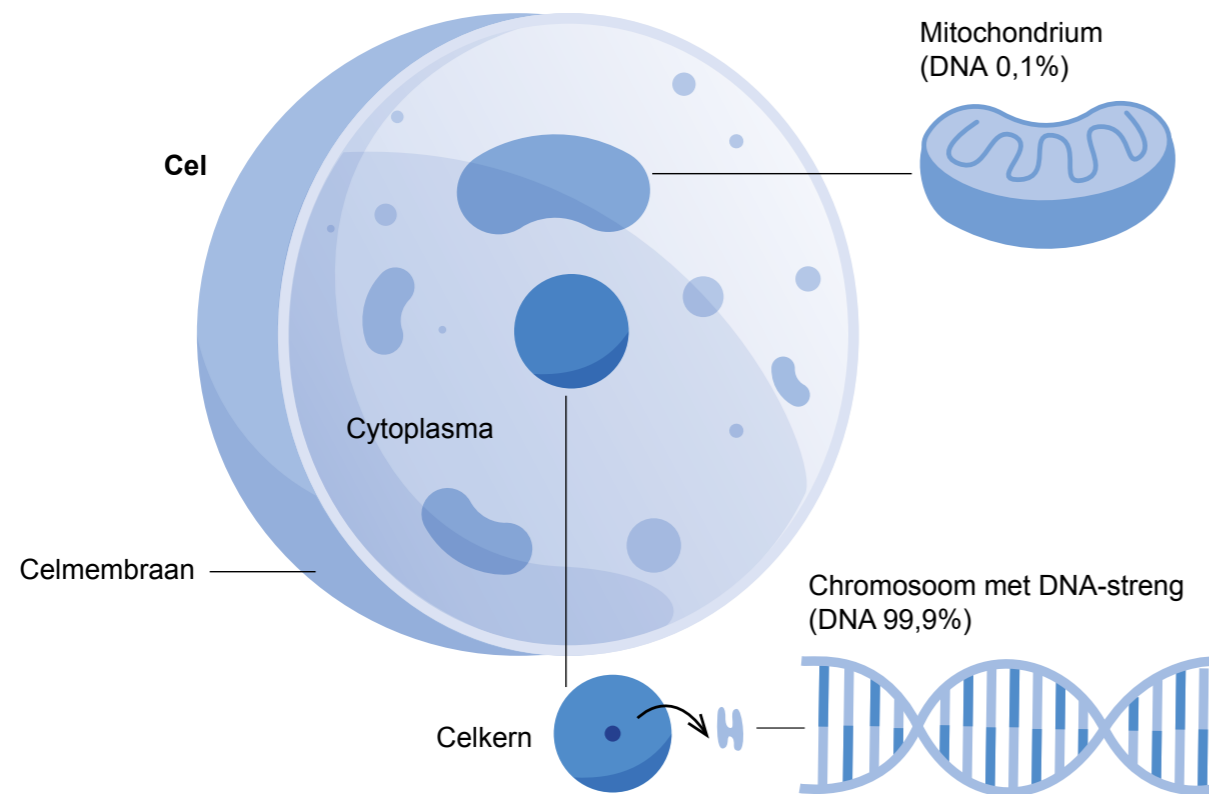
Het creëren van cybriden is ontstaan als alternatief voor onderzoek met menselijke embryo's. Onderzoek naar embryonale stamcellen wordt namelijk bemoeilijkt doordat er een gebrek is aan menselijke (donor) eicellen en embryo's die voor dit doel gebruikt kunnen worden. Bovendien gelden er in verschillende landen, waaronder Nederland, beperkingen in het creëren van menselijke embryo's voor onderzoek.

Oorspronkelijk werden cybriden ontwikkeld met als doel om uit het vroege embryo (blastocyste) stamcellen te kunnen isoleren en kweken, zonder dat daarvoor menselijke eicellen of embryo's nodig zijn. Enerzijds was er de belofte van patiënteigen stamcellen: cellen die genetisch en immunologisch vrijwel gelijk zijn aan die van de donor van de cellen, waardoor er geen afstoting plaats zou vinden bij transplantatie. Anderzijds zouden er cellijnen ontwikkeld kunnen worden met bepaalde eigenschappen van een ziekte voor in-vitrostudies (laboratorium) naar ontwikkeling van deze ziekte en voor het testen van geneesmiddelen.^{3,4} Zo ver is het echter nooit gekomen.



Cellen

De cel is het kleinste onderdeel van een organisme dat alle genetische informatie van dat organisme bevat. Alle cellen in het menselijk lichaam worden omgeven door een celmembraan en bevatten een gelachtige vloeistof die cytoplasma wordt genoemd. In het cytoplasma bevinden zich de celkern en verschillende complexe structuren (zogenoemde organellen), waaronder de mitochondriën. De mitochondriën zorgen voor de energiehuishouding van de cel. De celkern (nucleus) bevat de chromosomen, die het merendeel van het erfelijk materiaal coderen, een zeer klein deel van het DNA bevindt zich in de mitochondriën. Cellen zijn te onderscheiden in somatische en geslachtscellen.



Figuur 1. Cellen

Stamcellen

De verschillende typen cellen lopen sterk uiteen in hun vermogen tot ontwikkelen en differentiëren. Gedifferentieerde cellen zijn cellen die zijn gespecialiseerd tot bijvoorbeeld huidcel, bloedcel, zenuwcel et cetera. Daarnaast zijn er stamcellen, die zowel kunnen delen als het vermogen hebben in een ander celtype te veranderen. Er worden vier typen onderscheiden die in afnemende mate in staat zijn tot differentiatie tot verschillende celtypen.

- Totipotente stamcellen zijn het meest veelzijdig. Dit zijn de bevruchte eicel en de cellen van het vroege embryo. Deze cellen kunnen uitgroeien tot alle cellen van embryo, inclusief alle ondersteunende structuren (zoals het deel van de placenta afkomstig van de zygote en de navelstreng).
- Pluripotente stamcellen kunnen zich ontwikkelen tot bijna alle cellen van het organisme. Dit zijn bijvoorbeeld embryonale stamcellen (ES-cellen). Een nieuwe vorm van pluripotente stamcellen zijn induced pluripotent stem cells (iPS), waarbij gedifferentieerde cellen worden geherprogrammeerd tot cellen met embryonale eigenschappen. Net als ES-cellen zijn iPS-cellen in staat om vrijwel elke willekeurige lichaamscel te worden. Deze cellen kunnen geproduceerd worden zonder dat er een embryo voor nodig is, maar iPS-cellen zijn niet zo ongedifferentieerd als embryonale stamcellen en hebben dus minder ontwikkelmogelijkheden.
- Multipotente stamcellen. De meeste multipotente stamcellen zijn volwassen stamcellen. Deze kunnen door celdifferentiatie diverse soorten cellen van verwante weefsels vormen. De verschillende bloedcellen worden bijvoorbeeld gevormd uit hematopoëtische stamcellen. Het gebruik ervan is beperkt doordat ze niet veel mogelijkheden hebben tot ontwikkeling.
- Unipotente stamcellen zijn in staat één type gedifferentieerde cel te maken, zoals een huidcel of levercel.



De belofte dat uit cybriden (patiënteigen of ziektespecifieke) ES-cellen gewonnen zouden kunnen worden is niet uitgekomen. De reden is waarschijnlijk dat de mitochondriële functies van de eicel niet worden ondersteund door het kern-DNA van een andere soort.⁵⁻⁷ Inter-species cybriden hebben over het algemeen suboptimaal functionerende mitochondriën, wat sterker geldt naarmate de evolutionaire afstand tussen de soorten groter is.¹ De verwachting is dat het nog decennia kan duren voordat de communicatie tussen menselijke celkern en dierlijke mitochondriën zodanig op verfijnd wordt dat er humane embryonale stamcellen uit de cybriden kunnen worden gewonnen (pers comm Gribnau 2018). Klinische toepassingen zijn er momenteel niet en worden ook niet verwacht in de nabije toekomst.¹

De KNAW concludeert dat inter-species cybriden tussen mens en dier primair relevant zijn voor kennisvergroting. Ze worden gebruikt in fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar de interactie tussen eiwitten die gecodeerd worden in de celkern en in de mitochondriën¹ of in studies naar herprogramming van somatische celkernen (iPS). Inter-species cybriden spelen echter geen grote of belangrijke rol in het huidige wetenschappelijk onderzoek.¹

2.1.2 Alternatieven

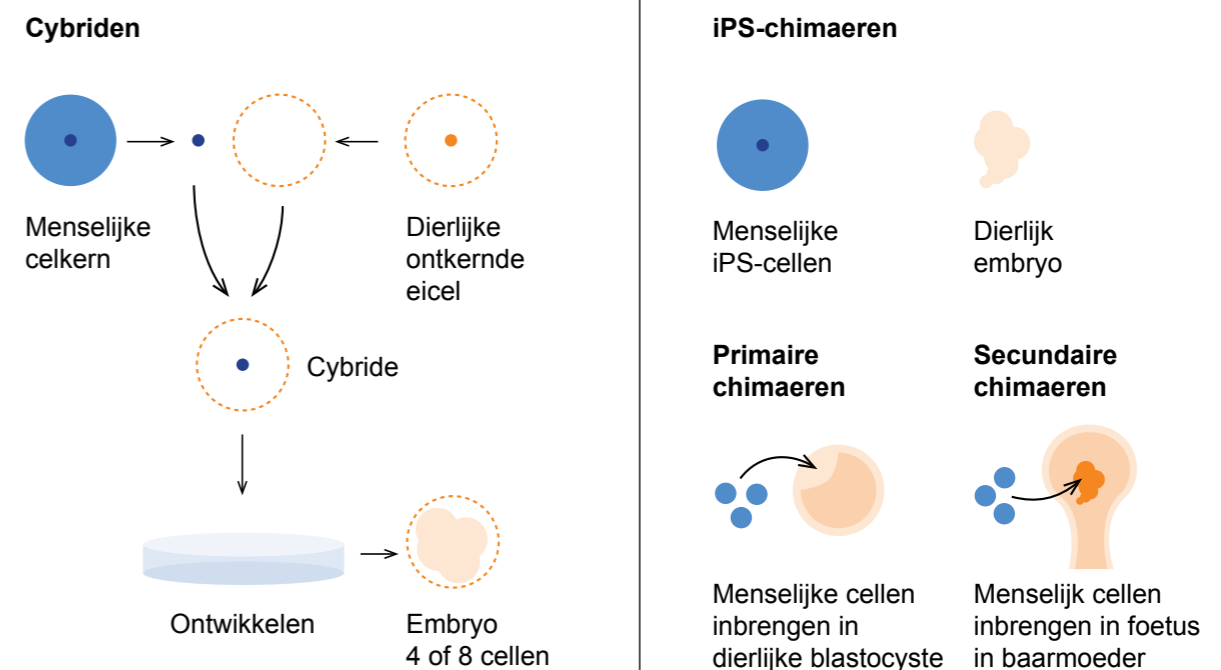
Doordat er geen evidente toepassingen zijn van cybriden in het wetenschappelijk onderzoek of de kliniek op dit moment, zijn eventuele alterna-

tieven ook beperkt. Van invloed op de afgenomen interesse in cybriden is de ontwikkeling van een beter alternatief in de vorm van iPS-cellen. Ook bij iPS-cellen is er geen menselijk embryo nodig, terwijl toch patiëntspecifiek materiaal kan worden vermeerderd en bestudeerd.

Voor het bestuderen van vroege embryonale ontwikkeling is het meest voor de hand liggende alternatief voor cybriden het speciaal tot stand brengen van humane embryo's (kweekembryo's). Dit is in Nederland momenteel echter niet toegestaan.⁸

Cybriden en chimaeren

Cybriden en chimaeren komen verschillend tot stand



Figuur 2. Cybriden en iPS-chimaeren



2.2 IPS-chimaeren

Een chimaera bestaat uit een combinatie van twee organismen waarvan sommige onderdelen de cellen bevatten van het ene organisme (inclusief het genetisch materiaal), en andere delen van het andere organisme. Hiertoe worden embryo's, of delen daarvan, in een vroeg stadium van de embryonale ontwikkeling samengevoegd. IPS-chimaeren ontstaan uit het inbrengen van menselijke iPS-cellen in een dierlijk embryo. Als dit embryo zich verder ontwikkelt zullen de menselijke stamcellen mee ontwikkelen en zo bijdragen aan de weefselopbouw van het dier.

Chimaerisme kent vele variaties en gradaties; van een vrijwel gelijkmatige bijdrage van de oorspronkelijke twee celpopulaties aan het resulterende organisme tot aan een kleine bijdrage van de ene celpopulatie aan een specifiek type weefsel van een organisme wat verder uit de andere celpopulatie bestaat. Het succes van de chimaeravorming is vooral afhankelijk van de evolutionaire verwantschap van twee organismen: hoe nauwer die verwantschap hoe makkelijker combinatie plaatsvindt.¹

In het wetenschappelijk onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire chimaeren.¹ Het verschil zit in het moment waarop de cellen worden samengebracht (en de daarbij gebruikte techniek) en de potentie van de cellen. Bij primaire chimaeren is dat in een vroeg embryonale stadium (blastocyste) waarin de cellen nog pluripotent zijn (de techniek heet IBC, *interspecies blastocyst complementation*). Bij secundaire

chimaeren worden cellen in de (dierlijke) foetus in de baarmoeder geïnjecteerd die beperkt kunnen differentiëren tot een of enkele weefsels (zogenoeten ICC, *interspecies conceptus complementation*). Wat deze chimaeren gemeen hebben is dat het samenvoegen van cellen van mens en dier plaatsvindt voor de geboorte. Dit in tegenstelling tot xenotransplantatie waarbij uitwisseling van (stam)cellen of (delen van) weefsels of organen tussen mens en dier plaatsvindt na de geboorte.

2.2.1 Beloften

Momenteel bevindt al het onderzoek met chimaeren zich in de fundamenteel wetenschappelijke fase. Een deel van dit onderzoek is gericht op kennisvermeerdering in het fundamentele wetenschappelijk onderzoek. Het kweken van menselijke (lichaamseigen) organen in dieren is de grootste klinische belofte van chimaeren. Onderzoek laat zien dat het kweken van organen in principe mogelijk is: er is een chimaera-muis gemaakt door pluripotente stamcellen van een rat in te brengen in een muizenembryo dat zodanig genetisch is gemodificeerd dat er geen alveesklier kon worden gevormd. In de chimaera muis die hieruit voortkwam werd de alveesklier vrijwel geheel door rattencellen gevormd, terwijl de andere organen en weefsels een combinatie lieten zien van cellen van zowel rat als muis.⁹ In 2017 rapporteerde een Japanse groep dat het was gelukt om muizen van diabetes af te helpen met stukjes alveesklier die waren gekweekt in ratten.¹⁰



Binnen de wetenschap leeft de hoop dat deze techniek het op den duur mogelijk maakt menselijke weefsels en organen te kweken in dieren zoals varkens en runderen. Bij het maken van zo'n potentiële mens-dier chimaera kunnen verschillende multipotente cellen gebruikt worden. IPS-cellen zouden het meest ideaal zijn omdat dit patiëntspecifieke stamcellen zijn. Zo wordt de kans op afstoting van het orgaan zo veel mogelijk gereduceerd. Varkens en runderen lijken, ondanks hun grote evolutionaire afstand tot de mens, in omvang en anatomie geschikter dan kleinere organismen, omdat de maat van het orgaan in het gastorganisme de maat van het ontstane menselijke orgaan bepaalt. Niet-menselijke primaten zijn waarschijnlijk de beste gastdieren.¹

Hoewel toepassingen bij de mens niet worden verwacht in de nabije toekomst¹ zijn recent wel enige resultaten geboekt met menselijke cellen in verschillende proefdiermodellen. Onderzoekers hebben dierlijke embryo's van varkens, schapen en primaten met menselijke cellen in een dierlijke baarmoeder geplaatst en enkele weken tot maanden laten uitgroeien (niet geboren laten worden). De bijdrage van de menselijke cellen bleek zeer beperkt.^{1,11,12}

De verwachting is dat orgaanvorming in secundaire chimaeren minder belemmeringen oplevert dan in primaire chimaeren. Weefselspecifieke stamcellen kunnen substantiëler bijdragen aan de vorming van specifieke organen van een andere soort, en juist deze secundaire chimaeren

kunnen inzicht geven in de functie en mogelijke defecten in menselijke cellen. Dat maakt secundaire chimaeren waardevol voor onderzoek naar ernstige aandoeningen. Dit onderzoek kan nieuwe inzichten opleveren voor effectievere behandeling van aandoeningen. Op dit moment maakt de aard van het wetenschappelijk onderzoek het moeilijk voorspelbaar welke aandoeningen en behandelingen dat precies zou betreffen.¹

2.2.2 Beperkingen

Hoewel hoge verwachtingen zijn over mogelijke toepassingen van chimaeren voor transplantatietechnieken bij de mens, is het nog lang niet zo ver. Ook in het fundamenteel onderzoek moet eerst nog een reeks complexe biologische problemen worden opgelost. Zo zijn er nog grote onzekerheden over de compatibiliteit en veiligheid van het mengen van cellen van verschillende soorten.

Een belangrijke beperking in het gebruik van gemodificeerde dieren voor het kweken van afstotingsvrije menselijke organen is dat deze organen niet 'compleet' zijn; met name compatibele bloedvaten ontbreken. De stukjes alveesklier uit het ratten-muizen experiment bevatten bijvoorbeeld geen bloedvaten. Als de bloedvaten getransplanteerd zouden zijn van chimaera-rat als onderdeel van het orgaan, dan zouden de bloedvaten alsnog een afweerreactie in de muizen teweegbrengen.^{13,14} Ook bij proeven met muis-rat chimaeren waarbij genetische modificatie ervoor zorgde dat de muizen geen bloedvaten konden vormen, werd deze functie



niet overgenomen door de pluripotente rattencellen: zelfs bij nauw verwante diersoorten zijn de cellen niet zonder meer uitwisselbaar. De KNAW constateert dan ook dat het een openstaande vraag is in hoeverre menselijke pluripotente cellen in staat zijn om organen te vormen in dieren zoals varkens of runderen.¹

Een tweede onzekerheid in het onderzoek is op dit moment in hoeverre humane ES- en iPS-cellen hetzelfde ontwikkelingsstadium hebben als de pluripotente cellen uit het vroege embryo.¹

Voor klinische toepassingen zijn risico's op ziekteoverdracht tussen mens en dier een grote zorg. In 2000 werden experimenten met genetisch gemodificeerde varkens stopgezet omdat de varkensorganen, die naar primaten werden getransplanteerd, een hoog risico met zich meebrachten op overdracht van het varkensvirus PERV. Recent zijn onderzoekers erin geslaagd varkens genetisch zo te modificeren dat alle actieve retrovirussen zijn verwijderd. Behalve het creëren van een virusvrije gastheer zijn ook voorzorgsmaatregelen nodig om risico's van overige zoönosen (van dier op mens overdraagbare ziekten) en prionen (ziekteverwekkende eiwitten) zo klein mogelijk te maken.¹

Vanwege de complexe biologische struikelblokken in het huidige onderzoek met mens-dier chimaeren is de toekomst van onderzoek en mogelijke interventies onzeker. Volgens Wu et al. geven de huidige experimenten

vooral inzicht in evolutionaire ontwikkeling van soorten en de vroege embryonale ontwikkeling (embryogenese).^{11,15} Volgens Levine en Gabel (2017) ligt de bijdrage van iPS-chimaeren in het stamcelonderzoek vooral in het bestuderen van de ontwikkelpotentie van stamcellen en het testen van de effectiviteit van bestaande celtherapieën.¹⁶ De KNAW wijst op de grote onzekerheden, die maken dat het produceren van transplanteerbare organen met behulp van mens-dier chimaeren een lange termijn doel is dat waarschijnlijk niet binnen de komende tien jaar kan worden gerealiseerd.¹

2.2.3 Alternatieven

Een alternatief voor het gebruik van chimaeren voor onderzoek naar de vroege ontwikkeling en organogenese, is het tot stand brengen van menselijke embryo's in het laboratorium. Daarnaast is het mogelijk genetische defecten te bestuderen in genetisch gemodificeerde dieren. Verder kunnen biologische systemen worden nagebootst door computermodellen. Voor het bestuderen van weefselvorming en bepaalde ziekten kunnen ook organoïden worden gebruikt. Dit zijn 3D-stamcelachtige structuren, ook wel mini-orgaantjes genoemd. Ze zijn nog experimenteel maar hebben de potentie om menselijk materiaal zoals cellen, weefsels en embryo's te vervangen in bijvoorbeeld toxicologische studies.^{17,18}

Bij chimaeren ten bate van menselijke orgaankweek is de vraag vooral of er een andere weg is om het tekort aan menselijke organen op te lossen,



een die minder ingrijpend is en minder ver in de toekomst ligt. De enige bestaande oplossing voor vervanging van complexe en essentiële organen zoals hart, longen en nieren is transplantatie door menselijke donoren bij leven of na de dood, waarbij de voornaamste problemen afstoting en het tekort aan donoren zijn. Medische hulpmiddelen en andere technologische oplossingen zijn vooralsnog minder succesvol en daarom van tijdelijke aard. Xenotransplantatie van dier naar mens is een mogelijk alternatief voor het kweken van complexe organen voor transplantatie. Het zou dan gaan om het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren als orgaandonor, gekoppeld aan specifiekere en effectievere immuunsuppressie van de ontvanger. Een vereiste is dat dierlijke organen zodanig zijn vermensenlijkt dat immunologische afstoting kan worden voorkomen.¹ Er zijn hoge verwachtingen van *genome-editing* technieken zoals CRISPR/Cas, waarbij gericht genetische modificaties kunnen worden aangebracht.^{1,8} Deze technieken spelen ook een rol in het verkleinen van het risico op ziekteoverdracht van dier op mens, waardoor bepaalde xenotransplantatietoepassingen wellicht veiliger worden en daarmee hoger op de medisch-wetenschappelijke onderzoeksagenda kunnen komen.

Ten slotte wordt ook van de behandeling met stamcellen veel verwacht als alternatief voor transplantatie van volledige organen. Dit kunnen volwassen stamcellen zijn, humane ES-cellen of iPS-cellen. Niet alle organen hebben echter een stamcelpopulatie (zoals het hart) en soms zijn ze moeilijk te verkrijgen of te bereiken (hersenen). Bovendien wordt nog onderzocht wat de risico's zijn van de verschillende celtypen. Van ongedifferentieerde pluripotente ES- en iPS-cellen is bekend dat ze tumoren kunnen vormen. Voor regeneratie van relatief simpele organen of orgaanfuncties zou stamceltransplantatie echter een alternatief kunnen zijn. Daarnaast wordt ook onderzocht of de verschillende stamcellen kunnen worden gebruikt voor orgaan printing en 3D-modellering van organen.¹

In hoeverre alternatieven voor chimaeren realistisch zijn, is sterk afhankelijk van de beoogde toepassing en verdere wetenschappelijke ontwikkeling. Veiligheid blijft daarbij een aandachtspunt.^{19,20}



03 ethische en maatschappelijke aspecten



De ethische en maatschappelijke overwegingen voor de beoordeling van mens-diercombinaties zijn complex. Er is een aantal (ongelijksoortige) waarden van toepassing, die per geval een afweging behoeven. Dit betreft om te beginnen de vraag in hoeverre het creëren van mens-diercombinaties problematisch is en vervolgens hoe om te gaan met deze entiteiten (morele status, respect voor de intrinsieke waarde). Voor cybriden geldt dat ze bijna even beschermwaardig zijn als menselijke embryo's maar momenteel weinig wetenschappelijke belofte hebben. Over (iPS-) chimaeren valt geen eenduidige uitspraak te doen, omdat de variatie daarbinnen groot is. Cybriden en chimaeren zijn slechts enkele voorbeelden van bestaande en mogelijke mengvormen van menselijk en dierlijk embryonaal materiaal.

3.1 Wezenlijk anders

Cybriden en chimaeren zijn voorbeelden van biotechnologische ontwikkelingen, waarbij echte mengvormen gecreëerd worden. Dat is conceptueel ingewikkeld, omdat het onduidelijk is wat deze mengvormen zijn, ontologisch gezien. Dit komt onder meer omdat ons denken vaak dichotoom is: iets is of het een, of het ander. Voorbeelden zijn de categorieën man-vrouw, mens-dier.

Deze nieuwe entiteiten passen niet makkelijk in de ons vertrouwde categorieën. Voor cybriden en chimaeren geldt dat ze noch volledig mens,

noch volledig dier zijn. Voor dergelijke entiteiten moeten nieuwe (conceptuele) denkpaden ontwikkeld worden. Vooralsnog zijn die er onvoldoende.

Zoals ook het Rathenau Instituut concludeert in zijn rapport *Wezenlijk anders*, zijn cybriden en chimaeren onderdelen van een bredere ontwikkeling in de biotechnologie die leidt tot wezenlijk nieuwe entiteiten.²¹ Daar vallen bijvoorbeeld ook synthetische embryo's, organoïdes en geslachtscellen uit het lab onder.²²

3.2 Ethische overwegingen

Bij de vraag of en hoe onderzoek met mens-diercombinaties zoals cybriden en chimaeren gereguleerd moeten worden, speelt een aantal ethische overwegingen een belangrijke rol. Dit betreft in ieder geval natuurlijkheid, (menselijke) waardigheid en beschermwaardigheid, dierenwelzijn en de waarde (*social value*) van het onderzoek. Of mens-diercombinaties acceptabel zijn of niet, is niet afhankelijk van één doorslaggevend argument, maar vraagt altijd een weging van verschillende argumenten, zorgen en beloften. Deze algemene overwegingen worden kort besproken en daarna toegepast op cybriden en chimaeren.

Dit sluit aan bij de bevindingen van het Rathenau Instituut: mens-diercombinaties worden weliswaar controversieel gevonden, maar het merendeel van de bevraagde mensen is niet principieel voor of tegen.²¹ Burgers en belanghebbenden vinden een weging noodzakelijk van morele waarden



zoals natuurlijkheid, vermenselijking, wetenschappelijk nut en instrumenteel gebruik van dieren.²¹

3.2.1 Natuurlijkheid

Een belangrijke overweging is (on)natuurlijkheid. Zowel in het wetenschappelijke als in het maatschappelijke debat komt dit element naar voren.^{21,23}

Natuurlijkheid kan op diverse manieren worden uitgelegd, waarbij de betekenis die eraan gehecht wordt heel verschillend is.²⁴ Onnatuurlijk wordt in het maatschappelijke debat ook vaak in pejoratieve (negatieve) zin gebruikt, terwijl natuurlijk als zodanig niet goed of slecht is. Natuurlijke (biologische) grenzen zijn aan verandering onderhevig en de daadwerkelijk aanwezige ordening in de natuur is niet helder afgebakend. Toch wordt in het maatschappelijke en morele debat het overschrijden van de grens tussen mens en dier geproblematiseerd.²¹

Als een bepaalde grens als ‘natuurlijk’ wordt beschouwd, wordt daarmee meestal bedoeld dat de situatie die in de natuur wordt aangetroffen als zodanig normatieve beperkingen oplegt aan het menselijk handelen. Daartegen wordt dan vaak ingebracht dat uit feiten geen normen volgen.

De commissie onderschrijft dit laatste standpunt: de onnatuurlijkheid van een ontwikkeling zegt op zichzelf niets over wijze waarop die ontwikkeling moreel beoordeeld zou moeten worden. Dit neemt echter niet weg dat verwijzingen naar onnatuurlijkheid waardevol kunnen zijn als ‘morele

intuïties’: spontane morele oordelen over wat deugt en niet deugt.^{23,25,26}

Het is dan de taak van de ethiek de waarden achter de intuïties expliciet te maken en te wegen. Een voorbeeld van zo’n explicitering is dat onnatuurlijkheid duidt op morele verwarring veroorzaakt door het overschrijden van soortgrenzen, omdat we dan te maken krijgen met entiteiten, waarvan we de morele status niet kunnen bepalen.^{27,28}

Een andere zorg waarnaar het argument van onnatuurlijkheid verwijst betreft de notie van verregaande instrumentalisering van de natuur, en daarmee ontkenning van de eigenheid van die natuur. Deze opvatting gaat doorgaans samen met een afkeer van (de pretentie van) volledige beheersing en maakbaarheid van mens en leefomgeving.²⁰

Ook kan het natuurlijkeargument refereren aan het zogenoemde tovenaarsleerlingeffect: de natuur is zo complex dat een poging tot beïnvloeding ervan tot allerlei onvoorziene vervolgeffecten leidt. Mogelijke ziekteoverdracht van dier naar mens bij het gebruik van volgroeide mens-diercombinaties voor orgaantransplantatie, kan zo’n vervolgeffect zijn.

Enkele andere belangrijke waarden die mogelijk achter de morele intuïties schuilgaan, worden hieronder in meer detail besproken.



3.2.2 Menselijke waardigheid, beschermwaardigheid, respect

Menselijke waardigheid is een begrip met een lange geschiedenis in verschillende stromingen van de filosofie en theologie met uiteenlopende achtergronden en interpretaties.²⁹⁻³² Dit leidt ertoe dat sommigen geen heil zien in het gebruik van menselijke waardigheid in de bio-ethiek. Dit geldt bijvoorbeeld voor Macklin, die betoogt dat het niet meer betekent dan respect voor personen en hun autonomie.³³

De commissie beschouwt (menselijke) waardigheid echter als een cruciaal begrip. Menselijke waardigheid duidt op de hoogst mogelijke morele status. Het gaat enerzijds om de waardigheid (en daarmee beschermwaardigheid) van de mens-diercombinaties zelf. Anderzijds gaat het om menselijke waardigheid als symbool, dat respect voor menselijke personen garandeert.

Waardigheid van de mens-diercombinaties

Mens-diercombinaties zijn moreel gezien ingewikkeld omdat het op voorhand niet duidelijk is of hen waardigheid toekomt en zo ja welke.²⁸ Er zijn twee dominante interpretaties van menselijke waardigheid, uiteengezet onder andere door Jochemsen, De Wert en Dondorp (2017).²⁰ De basis voor menselijke waardigheid wordt gezocht in het menszijn (vaak in gelijkens met God) of in het persoonsbegrip.

Als kenmerken voor het persoonsbegrip worden vaak beschreven: rationele vermogens, doelgerichtheid en deelname aan een sociaal samenleven, aan de maatschappij, of de mogelijkheid daartoe. Ook zelfbewustzijn wordt vaak genoemd.²⁰ De genoemde kenmerken komen niet alleen bij mensen voor; er zijn ook dieren die de cognitieve vermogens hebben die mogelijk tot zelfbewustzijn kunnen leiden, die in sociale verbanden leven en die communiceren door middel van taal.³⁴ De commissie is van mening dat entiteiten die kunnen worden beschouwd als een persoon dragers zijn van waardigheid (al dan niet menselijk).

Hier wordt conceptueel geleund op de dichotomie persoon-niet persoon, terwijl er eerder sprake is van een graduele schaal. Hierin zijn echte personen en zeker-geen-personen wel herkenbaar, maar bestaan daartussen schakeringen die niet eenvoudig in te delen zijn. De commissie pleit voor voorzichtigheid: wanneer het waarschijnlijk is dat een wezen een persoon kan zijn, is het goed het als zodanig te beschouwen.

De morele status van een persoon hangt volgens de commissie niet alleen af van de (vermoede) capaciteiten, maar ook van de sociale groep waarbinnen het wezen opgenomen is. In die zin is er een verband met degene die de mens-diercombinatie gedragen heeft in haar baarmoeder (dat kan een dier of mens zijn).



Naarmate een mens-diercombinatie meer kans heeft om zich te ontwikkelen tot een persoon, en meer behoort tot een samenleving van personen, heeft de entiteit zelf meer waardigheid en daarmee is de beschermwaardigheid groter en de morele status hoger.³⁵

Dat personen een hogere morele status hebben, heeft ook effect op de beschermwaardigheid tijdens eerdere stadia van ontwikkeling. De commissie – in lijn met het Nederlandse beleid – beschouwt menselijke embryo's en foetussen als relatief en toenemend beschermwaardig.⁸ Analooq hieraan geldt dit ook voor vroege stadia van de ontwikkeling van mens-diercombinaties die de kunnen uit groeien tot een persoon.

Menselijke waardigheid als symbool: respect voor personen

De menselijke waardigheid kan ook in het geding zijn wanneer het totstandbrengen, het bestaan, of uitvoeren van handelingen met mens-diercombinaties afbreuk doet aan de menselijke waardigheid als symbool. Personen (en leden van een gemeenschap die hoofdzakelijk uit personen bestaat) hebben een bepaalde waardigheid (morele status). Dit betekent in elk geval dat morele actoren bepaalde verplichtingen ten opzichte van hen hebben: bijvoorbeeld toekenning van bepaalde grondrechten. Het betekent ook dat zij met respect behandeld moeten worden. Handelingen die van gebrek aan respect getuigen moeten achterwege blijven, ook als zij de betrokkenen niet direct schaden.

Het gaat dan om handelingen die tot uitdrukking brengen dat bepaalde mensen minder waarde hebben dan anderen, denk aan dwergwerpen. Om welke handelingen het precies gaat is soms controversieel, zeker in de bio-ethiek, zoals bijvoorbeeld kiembaanmodificatie wat door sommigen beschouwd wordt als een te grote inbreuk op de menselijke waardigheid, maar zoals eerder geadviseerd niet door de Gezondheidsraad.⁸ De commissie vindt belangrijk te waken voor het totstandbrengen van mens-diercombinaties of het gebruik daarvan op een manier die afbreuk doet aan respect voor personen.

3.2.3 Dierethiek

De dierethiek speelt een belangrijke rol, in het bijzonder waar het gaat om volgroeide mens-diercombinaties. Er is een verscheidenheid aan opvattingen over hoe er met dieren omgegaan moet worden, die ook verandert metertijd. De meeste mensen in Nederland vinden dat (bepaalde) dieren een zekere waarde hebben en niet overal voor gebruikt mogen worden.³⁶ Dit vindt zijn weerslag in de Wet dieren en de Wet op de dierproeven (ref juridische notitie). Een belangrijke ethische vraag is welke intrinsieke waarde dieren hebben en welke consequenties daaraan verbonden moeten worden voor mens-diercombinaties.

Intrinsieke waarde of waardigheid van dieren

Sommige auteurs in het ethische debat vinden dat dieren aanspraak maken op verregaande rechten en (ten minste bepaalde dieren) een even



grote intrinsieke waarde hebben als mensen, sommige anderen vinden dieren daarentegen geen morele actoren. De derde mogelijkheid is dat dieren een intrinsieke waarde hebben die minder is dan die van mensen.³⁷

De commissie maakt een onderscheid tussen dieren met bewustzijn (die kunnen voelen en ervaren), wat vraagt om morele zorg en het voorkomen van lijden en dieren met zelfbewustzijn waarbij sprake kan zijn van een persoon. Dit is in lijn met de argumentatie van bijvoorbeeld DeGrazia dat bepaalde dieren, zoals mensapen en dolfijnen als personen beschouwd moeten worden en de daarbij behorende waardigheid hebben.³⁴

Bepalen of een dier zelfbewustzijn heeft is echter niet eenvoudig. Er zijn geen hersenstructuren die specifiek zijn voor het ontstaan van zelfbewustzijn. De aanwezigheid wordt waarschijnlijker als dieren nieuw en complex gedrag vertonen dat het eenvoudigst uit te leggen is door een zekere mate van zelfbewustzijn. Ook duidt de communicatie tussen dieren onderling en ook (in sommige gevallen) met mensen op een verregaande cognitieve ontwikkeling en lerend vermogen.³⁸ Deze kenmerken zijn niet beperkt tot (mens)apen maar zijn ook te vinden in andere dieren zoals olifanten, bepaalde vogels en bijen.³⁸

De commissie beveelt aan wanneer het niet duidelijk is of een wezen zelfbewustzijn heeft, terughoudend te zijn. Dit is in lijn met de wetgeving over dieren en dierexperimenten. Naarmate de intrinsieke waarde van het

dier groter is, is het gebruik van deze dieren of het veroorzaken van lijden minder te rechtvaardigen.

Respectvolle behandeling van dieren

In een groot deel van de literatuur wordt beargumenteerd dat dieren respectvolle behandeling verdienen. De vraag is hoe dat respect vormgegeven moet worden. Naast de afweging tegen het nut van het onderzoek is er een aantal terugkerende thema's in de literatuur. Samengevat komen ze erop neer dat het dier een leven moet hebben dat het waard is om te leven.³⁹

Een van de thema's is het respecteren van de intrinsieke waarde van het dier door de integriteit ervan te bevorderen. Hiermee wordt bedoeld op het 'zijn' van het dier, met de (fysieke) kenmerken en het soorteigen gedrag die daarbij horen.⁴⁰

Een ander thema is lijden met als tegenhanger dierenwelzijn. Het is algemeen geaccepteerd dat lijden van (proef)dieren zo veel mogelijk voorkomen moet worden.³⁹ Een vraag is of het (pijnloos) doden van het dier na het experiment gerechtvaardigd is. Hierover bestaat geen morele consensus.⁴¹ Hoewel er aan dierlijke embryo's en foetussen zelden status toegekend wordt, is het mogelijk dat lijden optreedt na het ontwikkelen van het zenuwstelsel.



Als onderzoek gerechtvaardigd lijkt, is tot slot de vraag welk dier gebruikt mag worden. Van niet-menselijke primaten zou voorzichtigheidshalve aangenomen moeten worden dat zij niet menselijke personen zijn en dus een hoge mate van beschermwaardigheid hebben. Dat maakt gebruik moreel onacceptabel. Volgens Bovenkerk en Kaldewaij zijn de meest relevante criteria voor de keuze tussen dieren: wetenschappelijke optimalisatie (welk dier is het meest geschikt voor het onderzoek, zodat er niet meer dieren gebruikt worden dan noodzakelijk) en verondersteld lijden.⁴¹

3.2.4 Social value van het onderzoek of wetenschappelijke waarde

Belangrijk in elke weging is welke wetenschappelijke belofte de techniek, het experiment en de betreffende specifieke combinatie van mens en dier heeft. Wanneer het (wetenschappelijk) nut en het onderzoekbelang groot zijn en er bijvoorbeeld concrete toepassingen met een grote slagingskans in het verschiet liggen, wordt onderzoek eerder geaccepteerd. Wanneer er geen duidelijk nut of belangrijke vraag aan ten grondslag ligt, is gebruik van een mens-diercombinatie minder acceptabel. Uit het rapport van het Rathenau Instituut blijkt dat het publiek verder gaat: zij vinden ook onderzoek gedreven door commerciële belangen of nieuwsgierigheid niet acceptabel.²¹

Bij de beoordeling van onderzoek zijn de principes van proportionaliteit en subsidiariteit van belang. Er moet een evenwicht zijn tussen het belang van het onderzoek en de nadelige gevolgen, (gezondheids)risico's en de

belasting voor mens en dier (proportionaliteit). Ook moet er gekozen worden voor de minst ingrijpende aanpak (ethisch of wat belasting betreft) als er meer alternatieven voorhanden zijn om het doel na te streven (subsidiariteit). In een afweging moet daarom ook altijd gekeken worden naar alternatieven die hetzelfde nastreven met minder ethische problemen, of minder belasting voor mens en dier.

Ieder onderzoek en iedere toepassing heeft zijn eigen doelen, ingeschatte haalbaarheid en alternatieven. Ook zullen de belasting en de nadelen elke keer anders zijn. Dit vraagt steeds om een nieuwe ethische weging. Deze weging heeft slechts tijdelijke waarde, omdat zowel de beloften als de alternatieven aan verandering onderhevig zijn.

3.3 Cybriden

Cybriden zijn nieuwe mengvormen van mens en dier. Ze zijn niet natuurlijk en volgens burgers daarom controversieel.²¹ Dit duidt erop dat andere waarden in geding zijn. De commissie vindt van de waarden die hier van toepassing kunnen zijn beschermwaardigheid de voornaamste.

Cybriden lijken sterk op menselijke embryo's: het kern-DNA is menselijk. Dat is niet alleen het overgrote deel (99,9%), maar ook het deel waarin de persoonskernmerken en identiteit zijn vastgelegd. Het dierlijk mitochondriaal DNA is onontbeerlijk voor de ontwikkeling van deze kenmerken. Daarom is de kans dat mens-dier cybriden levensvatbaar zijn op dit



moment vrijwel nihil. Omdat cybriden zeer sterk op menselijke embryo's lijken, acht de commissie ze in vergelijkbare graad beschermwaardig. Het gebrek aan levensvatbaarheid beperkt deze beschermwaardigheid weer.

Hoe onderzoek met cybriden gewogen moet worden, hangt af van de doelen die ermee nagestreefd worden en de waarde die gehecht wordt aan het menselijke kern-DNA. De belangrijkste toepassing van cybriden ligt in het onderzoek naar vroege ontwikkeling van het (bijna) menselijke embryo. Voor dit onderzoek is het menselijk embryo veel geschikter. De Gezondheidsraad heeft eerder geadviseerd om onderzoek met zogenoemde kweekembryo's onder strikte voorwaarden voor bepaalde onderzoeksdoeleinden mogelijk te maken.⁸ De commissie acht de belofte en onderzoeksmogelijkheden voor cybriden op dit moment beperkt. Tegelijk ziet zij onvoldoende redenen om onderzoek met cybriden te verbieden of sterker te beperken dan onderzoek met menselijke embryo's.

3.4 Chimaeren

Chimaeren komen niet voor in de natuur, en worden door velen gezien als 'onnatuurlijk' in de pejoratieve betekenis. De commissie duidt het ongemak en de zorgen hierover als een indicatie dat er belangrijke waarden in het geding zijn. De commissie kan niet één waarde als de belangrijkste aanwijzen, omdat er niet één soort chimaera is: de variatie is groot. De weging hangt niet alleen af van de redenen om een bepaalde

chimaera te creëren, maar ook van de samenstelling en het ontwikkelingsstadium ervan.

3.4.1 Vermenselijking

Een moreel relevante variatie is de mate van vermenselijking van de chimaera. Vermenselijking kan mogelijk leiden tot een chimaera waarbij de morele status hoger is, en op het continuüm opschuift richting een persoon, bijvoorbeeld door verbeterde cognitieve functie. Zo'n chimaera heeft een hogere morele status en bijbehorende beschermwaardigheid omwille van zichzelf. Vermenselijkte chimaeren kunnen ook tot moreel ongemak leiden. Dit ongemak kan veroorzaakt worden door morele verwarring,⁴² of doordat het van een gebrek aan respect getuigt voor menselijke personen en daarmee afbreuk doet aan het symbolische aspect van de menselijke waardigheid.

De mate van vermenselijking is afhankelijk van zowel de kwantiteit van de menselijke cellen in de chimaera als de functie van die cellen. Als het gaat om een kleine bijdrage aan een specifiek orgaan of groep van cellen, kan beredeneerd worden dat het gaat om een dier met een menselijk onderdeel. Zo is een mens met een varkenshartklep nog altijd een mens met een dierlijk onderdeel. Bij chimaeren kan de verhouding tussen menselijke en dierlijke cellen variëren. Naarmate de bijdrage van menselijke cellen toeneemt, wordt een chimaera menselijker. In het Verenigd Koninkrijk is ervoor gekozen om een chimaera als menselijk te beschouwen wanneer



het merendeel ervan een menselijke oorsprong heeft.⁴³ Vooralsnog is de bijdrage van menselijke cellen in een mens-varkenchimaera of een mens-schaapchimaera erg beperkt.¹

Kijkend naar de functie van de cellen en de manier waarop de menselijke cellen tot ontwikkeling kunnen komen, zijn verschillende soorten bijdragen moreel problematisch. Als het gaat om (substantiële) bijdrage aan het centrale zenuwstelsel van de entiteit kan dit moreel problematisch zijn. Wanneer bijvoorbeeld de (dierlijke) hersenen door de aanwezigheid van cellen van menselijke oorsprong beter functioneren, kan dat leiden tot een hogere morele status (en een grotere beschermwaardigheid).⁴⁴

Andere (intuïtief) moreel relevante vermenselijkingen in een chimaera zijn bijdragen aan de kiembaan waardoor een chimaera (deels) menselijke geslachtscellen heeft, en vermenselijking van het uiterlijk van de chimaera.⁴⁵ Bijvoorbeeld een varken met een mensenhoofd zou van gebrek aan respect kunnen getuigen en dus beschouwd worden als aantasting van (het symbolische aspect van) de menselijke waardigheid. Over dergelijke intuïties is ethische discussie mogelijk, wanneer ze verder onderzocht worden.⁴⁶

Waar het gaat om een chimaera in staat tot menselijke eicelproductie, zijn er natuurlijk ook voordelen die opwegen tegen moreel ongemak. Als de onderliggende zorg van deze intuïtie is dat het onwenselijk is dat een chimaera zwanger wordt van een menselijk embryo of foetus, kan dit met

praktische maatregelen voorkomen worden.⁴⁷ Als het erom gaat dat een chimaera die mogelijk zwanger kan worden van een menselijk embryo afbreuk doet aan het symbolische aspect van de menselijke waardigheid, dan is dit niet zomaar verholpen met praktische maatregelen.

De mate waarin vermenselijking tot uiting komt, is afhankelijk van het ontwikkelingsstadium. Een petri-schaaltje met daarin geaggregeerde menselijke en dierlijke stamcellen is moreel gezien minder problematisch dan dezelfde combinatie van cellen in een foetus of als geboren chimaera. Dit heeft te maken met de toenemende beschermwaardigheid van mens en dier, die samenhangt met het ontwikkelen van functies (zoals het centrale zenuwstelsel met daarbij behorend mogelijk lijden en eventueel zelfbewustzijn) en het ontstaan van onderlinge relaties.

Grotere vermenselijking betekent voor de commissie een grotere beschermwaardigheid. Verder voortschrijdende ontwikkeling leidt ook tot een grotere beschermwaardigheid. Samengenomen betekent dit dat een sterk vermenselijkte volgroeide chimaera als persoon aanspraak zou kunnen maken op chimaerische waardigheid naar analogie met de menselijke waardigheid.

3.4.2 Dierenwelzijn

Bij volgroeide chimaeren die voornamelijk dierlijk zijn, speelt dierenwelzijn een grote rol. Een vraag is vanaf welk stadium van ontwikkeling zorgen



over dierenwelzijn beginnen. Tijdens het embryonale stadium zijn lijden en bewustzijn vrijwel uit te sluiten. Naarmate een chimaera zich ontwikkelt tijdens een eventuele zwangerschap wordt de zorg voor het voorkomen van lijden van toenemend belang. Bij een zwangerschap is ook een drager(dier) betrokken; ook zij kan lijden.

Hoe vormgegeven kan worden aan de integriteit en eventueel soorteigen gedrag van een chimaera is vooralsnog onduidelijk. Het zou bij onderzoek met chimaeren die voldragen worden een belangrijk punt van aandacht zijn. Enerzijds gaat het om een leven dat het waard is om te leven, anderzijds kunnen er praktische beperkingen zijn, die noodzakelijk zijn voor het doel van het onderzoek met de chimaera (bijvoorbeeld een steriele omgeving).

Verder is de keuze van de diersoort van belang. Ethisch gezien is het niet te verdedigen om een dier dat zelfbewustzijn heeft en lijdt te gebruiken voor onderzoek, omdat het een persoon is. Tegelijk verdient het aanbeveling om het dier te kiezen dat het geschiktst is voor onderzoek om het diergebruik zo veel mogelijk te reduceren. Gebruik van dierlijke personen is volgens de commissie niet te rechtvaardigen.

3.4.3 Weging

Voor elke chimaera, chimaera-onderzoek of -toepassing is een nieuwe weging nodig. In hoeverre is de chimaera vermenselijkt, in hoeverre is het een persoon, wat betekent dat voor de (bescherm)waardigheid? Gaat

het om een chimaera in een vroeg stadium van de ontwikkeling (pre-implantatie), een chimaera-foetus of een geboren chimaera? Hoe belangrijk is het doel van het onderzoek of de toepassing? Zijn er aanvullende, moreel relevante overwegingen?

Om een idee te geven van hoe een weging volgens de commissie uit zou kunnen werken twee fictieve voorbeelden van chimaeren:

- a. een schaap met een menselijk hart (geschikt voor transplantatie)
- b. een niet menselijke primate met menselijke hersencellen (geschikt voor onderzoek naar neurologische, degeneratieve aandoeningen).

De commissie beschouwt het schaap als een dier met een menselijk onderdeel dat groot medisch nut heeft. Als er geen betere harten op een andere manier verkregen kunnen worden, het hart veilig is voor de ontvanger en het welzijn van het schaap tijdens 'het kweken' van het hart gegarandeerd kan worden, is de uitkomst van de weging volgens de commissie dat de chimaera acceptabel is.

Bij een primate met menselijke cellen/bijdrage aan de hersenen ligt dat anders, al vindt de commissie ook dit doel belangrijk. Om te beginnen vindt de commissie dat een primate niet gebruikt mag worden als onderzoeksdier, omdat het hoogst waarschijnlijk te classificeren is als persoon. De bijdrage van menselijke cellen aan de hersenen kan bovendien leiden tot een moreel relevante vermenselijking. Het verhoogt mogelijk de cogni-



tieve capaciteiten van de primate en daarmee de kans dat deze als een (niet menselijke) persoon beschouwd moet worden met daarbij behorende waardigheid. Wanneer de chimaera gecreëerd wordt voor onderzoek naar degeneratieve ziekten wordt deze slechts gebruikt als middel en is ernstig lijden niet uit te sluiten.



04 juridische aspecten



Het juridisch kader voor mens-diercombinaties wringt: het creëren van embryo-achtige entiteiten, zoals cybriden roept vragen op over de interpretatie van de juridische definitie van embryo en de reikwijdte van de Embryowet. Verder zijn de huidige juridische normen voor biotechnologische ontwikkelingen versnipperd en niet voldoende toegesneden op toekomstige wetenschappelijke ontwikkelingen.

4.1 Mens-diercombinaties en de Embryowet

De Embryowet (vuluit de Wet van 20 juni 2002, houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's) stelt grenzen aan handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's. De wet formuleert regels voor het beschikbaar stellen van deze cellen en van embryo's, en stelt grenzen aan het onderzoek hiermee.⁴⁸ Het beoogt hiermee het respect voor het menselijk leven op zodanige wijze te waarborgen dat recht wordt gedaan aan andere legitieme gezichtspunten, zoals wetenschappelijk onderzoek.⁴⁸⁻⁵⁰

Of mens-diercombinaties 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 of de gecreëerde entiteiten (juridisch) gekwalificeerd kunnen worden als menselijke embryo's.⁴⁸⁻⁵⁰ Geslachtscellen zijn in de wet gedefinieerd als "menselijke zaad- en eicellen" (art. 1 sub b) en een embryo staat in de wet omschreven als "een cel of samenhangend geheel van cellen met het

vermogen uit te groeien tot een mens" (art. 1 sub c). Voor cybriden en chimaeren worden geen geslachtscellen gebruikt. De vraag is dan of ze gemaakt zijn met menselijke embryonale cellen, of gelden als menselijk embryo.

De juridische definitie van een embryo bevat twee elementen: levensvatbaarheid (het vermogen uit te groeien) en persoonskenmerken (tot mens). Overigens is deze definitie van een embryo smaller dan de gebruikelijke biologische definitie, waarin embryo's niet menselijk hoeven zijn, en ook niet altijd in staat hoeven te zijn om uit te groeien tot een persoon.

4.2 Cybriden

Er bestaan verschillende interpretaties over de vraag of cybriden binnen de reikwijdte van de Embryowet vallen. De commissie vindt dat dit niet het geval is.

Een cybride bestaat voor het overgrote deel uit menselijk DNA (celkern) en voor een heel klein deel uit dierlijk DNA. In de eerste wetsevaluatie wordt de discussie in de literatuur of een menselijke embryo is, of zou kunnen zijn (al) beschreven.⁴⁶ Auteurs die vinden dat het hier (in juridische zin) niet gaat om een menselijk embryo wijzen erop dat het embryo (hoogstwaarschijnlijk) niet levensvatbaar is, dus niet het vermogen heeft om uit te groeien.⁴⁶ Bovendien bevat het organisme dierlijk mitochondriaal



DNA.⁴⁶ De conclusie is dan dat cybriden niet binnen de juridische definitie van embryo vallen.

Anderen argumenteren dat bij cybriden al het celkern-DNA menselijk is en de entiteit slechts 0,1% dierlijk genetisch materiaal bevat. Zij stellen dat mitochondriaal DNA niet wezenlijk uitmaakt voor de persoonskenmerken, hoewel het noodzakelijk is voor de energiehuishouding.^{8,49,51} Het belangrijkste blijft immers behouden, te weten de kern die de erfelijke eigenschappen bevat die medebepalend zijn voor de ontwikkeling van de persoonskenmerken.^{8,49,51} Zij concluderen dat het om een menselijk embryo gaat, ondanks het mitochondriaal DNA. Als het 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.^{52,53}

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 Gezondheidsraad heeft eerder geadviseerd om dit verbod op te heffen en onderzoek met zogenoemde kweekembryo's onder strikte voorwaarden voor bepaalde onderzoeksdoeleinden mogelijk te maken.⁸

De commissie ziet cybriden als een mengvorm van veel menselijk en een klein beetje dierlijk materiaal; elke cel bevat een menselijke kern en mitochondriaal DNA van dierlijke herkomst. De commissie onderschrijft het belang van de kern voor de persoonskenmerken, daarom vindt ze deze mens-diercombinatie moreel gezien bijna even beschermwaardig als een menselijk embryo. Echter, de commissie is van oordeel dat cybriden niet vallen binnen de juridische definitie van embryo omdat het om een mengvorm gaat en de kans dat ze uitgroeien tot een levensvatbare foetus vrijwel nihil is. Daarmee vallen cybriden volgens de commissie buiten de reikwijdte van de Embryowet.

4.3 Chimaeren

Chimaeren komen tot stand door embryonale cellen van verschillende individuen (soorten) met elkaar te mengen tot een embryo in biologische zin. Vanwege het gebruik van embryonale cellen, zijn chimaeren in de Embryowet geregeld. Op grond van artikel 25 van deze wet is het niet verboden om chimaeren tot stand te brengen, maar mag een chimaere net als een menselijk embryo, niet langer dan veertien dagen worden doorgekweekt. Ook mag een chimaere niet worden ingebracht in een mens of dier.

Naar aanleiding van de eerste wetsevaluatie bestond er discussie of dit verbod ook geldt voor chimaeren die tot stand zijn gebracht met menselijke embryonale stamcellen (ES) of geïnduceerde pluripotente stamcellen



(iPS).⁴⁶ Volgens de toenmalige minister van VWS maakt de wet geen onderscheid tussen embryonale cellen en embryonale stamcellen. Dat betekent dat het verbod ook betrekking heeft op chimaeren ontstaan door transplantatie van menselijke embryonale stamcellen in een dierlijk embryo.⁵⁴

Verder stelde de minister zich op het standpunt dat iPS-cellen geen embryonale stamcellen zijn, hoewel ze er sterk op lijken. 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.⁵⁴ Dat maakt dat iPS-chimaeren niet onder de Embryowet vallen. Tegelijk zag de minister geen argumenten om iPS-chimaeren anders te behandelen dan chimaeren die zijn gecreëerd met embryonale (stam)cellen.⁵⁴ De commissie deelt beide standpunten.

4.4 Juridische kaders voor handelingen met dieren of dierlijk materiaal

Voor het totstandbrengen van zowel cybriden als chimaeren wordt dierlijk materiaal gebruikt. Bovendien kunnen bepaalde chimaeren beschouwd worden als een dier met een menselijk onderdeel. Daarom zijn de juridische kaders voor dieren hier ook van belang.

4.4.1 Onderzoek met dieren

Het welzijn van dieren tijdens wetenschappelijk onderzoek wordt beschermd in de Wet op de dierproeven, het Dierproevenbesluit en de Dierproevenregeling. In deze drie wetten is de Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt, geïmplementeerd. De Wet op de dierproeven (Wod) is van toepassing op alle gewervelde dieren en enkele ongewervelden (art. 1b lid 5 en 6 Wod). De bescherming die deze wet biedt, verschilt per diersoort, waarbij niet-menselijke primaten strenger gereguleerd zijn dan andere dieren. Het is verboden om dierproeven te verrichten met chimpansee, bonobo, orang-oetan en gorilla. Voor anderen niet-menselijke primaten is het uitgangspunt: nee (geen dierproeven), tenzij het belang groot is, er geen ander alternatief voorhanden is en het gaat om medisch wetenschappelijk onderzoek (art. 10e Wod). Voor andere gewervelden geldt: ja (wel dierproeven), mits het dierenwelzijn is gewaarborgd. Op basis van de Wod moet gebruik van dieren worden beperkt tot gebieden die uiteindelijk van nut kunnen zijn voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu. De Wod hanteert een vergunningstelsel, met onder meer de voorwaarden van subsidiariteit en proportionaliteit. Oftewel: het doel mag niet langs andere weg te bereiken zijn en het belang moet opwegen tegen het ongerief dat aan het dier wordt berokkend.

Wetenschappelijk onderzoek met iPS-chimaeren en cybriden zou kunnen vallen onder de reikwijdte van de Wod. Ook hierbij spelen, evenals bij de



bescherming van handelingen met menselijke embryo's, de levensvatbaarheid en de persoonskenmerken een (doorslaggevende) rol. De wet is van toepassing op levende niet-menselijke gewervelde dieren, met inbegrip van foetale vormen van zoogdieren vanaf het laatste derde deel van hun normale foetale ontwikkeling. De commissie gaat ervan uit dat de Wod geen regels stelt aan het onderzoek met cybriden, omdat deze entiteiten meer mens dan dier zijn en hun levensvatbaarheid vrijwel nihil is. De Wod is wel van toepassing op embryonale (stam)cel- en iPS-chimaeren als deze entiteiten zich langer (mogen) ontwikkelen dan veertien dagen en het laatste derde deel van hun normale foetale ontwikkeling bereiken.

4.4.2 Genetisch gemodificeerde organismen

Cybriden en iPS-chimaeren kunnen ook vallen binnen de reikwijdte van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen (ggo). Dat is het geval

als er sprake is van genetische modificatie van dierlijke (ei)cellen of dierlijke embryo's waaruit een niet-menselijk wezen ontstaat. Cybriden zouden kunnen vallen onder het Besluit ggo als gebruik wordt gemaakt van *altered* somatische celkerntransplantatie, waarbij het gen wordt uitgeschakeld dat bij het latere embryo leidt tot vorming van trofoblastcellen die noodzakelijk zijn voor de innesteling in de baarmoederwand. Op (iPS)-chimaeren is het besluit van toepassing als het (dierlijk) embryo zo wordt gemodificeerd dat er een menselijk orgaan in kan groeien, bijvoorbeeld een hart of nier; of als de toegevoegde menselijke cellen zo gemodificeerd zijn dat ze niet kunnen deelnemen aan de ontwikkeling van hersens of kiembaan. Voordat er (onderzoeks)handelingen met ggo's worden uitgevoerd, vindt een beoordeling plaats van de risico's voor de veiligheid van mens en milieu en van de maatregelen die dit risico kunnen verkleinen. Bij deze risicobeoordeling worden alle eigenschappen van het ggo bekeken.



05 advies



De commissie adviseert een toekomstbestendige, brede regeling op te stellen voor ethisch en maatschappelijk controversiële biotechnologische ontwikkelingen, zodat het onderzoek met de bestaande mens-diercombinaties en soortgelijke, toekomstige entiteiten individueel beoordeeld kan worden. Zij adviseert hierin een afwegingskader op te nemen en een instantie aan te wijzen of in te stellen dat wetenschappelijk onderzoek en de toepassing van (embryonale) mens-diercombinaties van geval tot geval afweegt en beoordeelt of de voorgestelde toepassing ethisch en maatschappelijk aanvaardbaar is en geen onverantwoorde gezondheids-risico's meebrengt. De commissie vindt daarnaast dat er periodiek een maatschappelijke dialoog gevoerd moet worden over dergelijke nieuwe entiteiten.

Het reguleren van iPS-chimaeren en cybriden is (tijdelijk) mogelijk in de Embryowet. Dit heeft echter niet de voorkeur van het merendeel van de commissie. Hiermee zou het doel en de reikwijdte van de Embryowet (verder) worden opgerekt. De wet stelt immers grenzen aan handelingen met *menselijke* geslachtscellen en embryo's met als doel het beschermen van het respect voor menselijk leven, terwijl het bij cybriden en iPS-chimaeren gaat om mengvormen en zijn cybriden hoogstwaarschijnlijk niet levensvatbaar. Bovendien kunnen cybriden, chimaeren en andere (embryonale) entiteiten tegenwoordig gemaakt worden zonder menselijke geslachtscellen of embryonale (stam)cellen (anders dan het geval was ten tijde van de totstandkoming van de Embryowet).

De technische mogelijkheden zorgen ervoor dat het huidige juridische kader wringt en dat er vragen opkomen over de definities in en de reikwijdte van de Embryowet. De commissie verwacht dat dit in de toekomst vaker zal gebeuren, omdat biotechnologische ontwikkelingen onvoorspelbaar zijn. Ook de ethische en maatschappelijke afweging is aan verandering onderhevig, en afhankelijk van het specifieke onderzoek of toepassing. Dit vraagt om flexibele regulering.

De commissie adviseert *de minister* een bredere regeling te treffen voor mens-diercombinaties en ethisch en maatschappelijk controversiële biotechnologische entiteiten. Een regeling met een kader voor de individuele toetsing van wetenschappelijk onderzoek en de (mogelijke) klinische toepassing daarvan. Op deze manier is het niet noodzakelijk bij elke nieuwe toepassing of net andere entiteit de wetgeving aan te passen. De regeling kan ook gebruikt worden om andere nieuwe entiteiten te beoordelen, zoals synthetische embryo's, en artificiële geslachtscellen. De commissie beperkt zich tot het geven van uitgangspunten voor het toetsingskader. Hoe het precies juridisch vorm moet krijgen en welke consequenties dit heeft voor het huidige kader voor (alle) mens-diercombinaties vraagt nader onderzoek.

De biotechnologische entiteiten die volgens de commissie onder de voorgestelde brede regeling vallen, zijn in elk geval alle embryonale mengvormen tussen mens en dier die nu bestaan. Hieronder vallen dus embryo-



nale hybriden, chimaeren en cybriden. Ook nieuwe mengvormen die nog ontwikkeld kunnen worden vallen onder de regeling. Andere embryo-achtige entiteiten, die niet worden gekwalificeerd als menselijk embryo, vallen ook onder de brede regeling. Buiten de regeling vallen volgroeide dieren waarbij menselijk materiaal is ingebracht voor onderzoek of klinische doeleinden. Nadere afbakening is noodzakelijk, zoals een keuze om genetische modificatie (bijvoorbeeld door CRISPR-CAS) al dan niet onder te brengen in de brede regeling.

De commissie adviseert: hybriden zijn alleen toegestaan als eencellig embryo; chimaeren mogen gebruikt worden voor onderzoek tot 14 dagen zonder toetsing, toetsing is noodzakelijk voor onderzoek waarbij chimaeren langer dan 14 dagen gekweekt worden of ingebracht in een baarmoeder; onderzoek met cybriden is eveneens toegestaan indien getoetst, in analogie met menselijke embryo's.

Ook adviseert de commissie de minister een (toetsende) instantie aan te wijzen of in te stellen met brede expertise op het gebied van mens-diercombinaties. Daarnaast moeten de ethische en maatschappelijke overwegingen geschetst in dit advies meegenomen worden in de beoordeling, in het bijzonder de (bescherm)waardigheid van de entiteit en de vermenselijking.

Afwegingskader

De commissie beveelt *de overheid en wetenschappers* aan de volgende uitgangspunten als basis te gebruiken voor het afwegingskader voor mens-diercombinaties:

- Onderzoek moet voldoende *social value* hebben, dat wil zeggen dat het moet leiden tot inzichten die kunnen leiden tot indirecte of directe kennis en toepassingen in de (ontwikkeling van de) geneeskunde. Het onderzoek moet (wetenschappelijk) deugdelijk zijn opgezet.
- Het gebruik van en het onderzoek naar mens-diercombinaties voldoet aan de eisen van subsidiariteit en proportionaliteit: er zijn geen alternatieven die ethisch minder problematisch en/of belastend zijn of minder ingrijpend voor mens en dier om dezelfde kennis of toepassing te bereiken. Het doel rechtvaardigt het gebruik van mens-diercombinaties. Met andere woorden de (ethische) bezwaren, belasting en (veiligheids)risico's staan in redelijke verhouding tot het (uiteindelijke) doel.
- Bij het totstandbrengen van mens-diercombinaties voor onderzoek of klinische toepassing is het nastreven van veiligheid een voorwaarde. Risico's voor mens, dier en milieu worden vooraf beoordeeld en meegewogen.
- Dierenwelzijn moet gegarandeerd worden, onder meer door de beperking van het aantal dierproeven en het meewegen van de belasting voor het dier/de entiteit.



- Er wordt aantoonbaar rekening gehouden met de beschermwaardigheid (en waar van toepassing waardigheid) van de entiteit. Een grotere beschermwaardigheid geldt als de entiteit in toenemende mate kenmerken heeft van een persoon. De commissie ziet nooit rechtvaardiging voor het totstandbrengen van mogelijke personen voor onderzoek. Onnodige vermenselijking moet worden geminimaliseerd worden.

Maatschappelijke dialoog

De commissie beveelt *de overheid en wetenschappers* verder aan morele intuïties van het publiek serieus te nemen in de verdere ontwikkelingen en de achterliggende waarden en redeneringen te onderzoeken en te expliciteren. Om deze morele intuïties en overwegingen in kaart te brengen is een maatschappelijke dialoog een goed middel. De commissie sluit zich aan bij de conclusies van het Rathenau Instituut over het gebrek aan publiek debat over cybriden en chimaeren:

Een brede maatschappelijke dialoog over cybriden en iPS-chimaeren is in Nederland nog niet gevoerd. Wel discussiëren beleidsmakers en politici al sinds 2003 over de noodzaak om cybriden en iPS-chimaeren te reguleren in de Embryowet. Er zijn hierover in de kranten ook enkele (opinie)stukken verschenen. Verder komen in discussies over verwante thema's veelal

dezelfde overwegingen, vragen en zorgen op als bij cybriden of bij iPS-chimaeren.²¹

De beschreven ambivalentie van de meeste mensen tegenover mens-diercombinaties maakt een vruchtbare maatschappelijke discussie mogelijk.²¹ De commissie onderschrijft de aanbeveling voor *de samenleving* om periodiek een brede maatschappelijke dialoog te voeren en stelt zich daarbij voor dat *zowel wetenschappers als de overheid* hierin een rol vervullen. Dit is belangrijk omdat het bestaan of ontbreken van maatschappelijk draagvlak alleen beoordeeld kan worden als de discussie uitgetild wordt boven een loutere uitwisseling van standpunten. Draagvlak en democratische legitimatie zijn erbij gebaat dat de morele overwegingen van het publiek meegenomen kunnen worden in het formuleren van ethische richtlijnen.

Het Rathenau Instituut geeft in zijn rapport lessen voor een vruchtbare maatschappelijke dialoog. Kort samengevat zijn dat:

- Beschouw en bespreek mens-diercombinaties apart (zoals ook in dit advies gedaan is) omdat de onderlinge verschillen groot zijn.
- Let daarbij op het taalgebruik, dat is vaak moreel geladen. Eén van de onderwerpen kan zijn hoe dergelijke entiteiten genoemd moeten worden.
- Houd een periodiek debat, wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen kunnen de weging van acceptabiliteit anders uit laten vallen.



- Zie het in de context van een bredere biotechnologische ontwikkelingen. Benut de lessen uit andere aanverwante dialogen, zoals het creëren van embryo's voor onderzoek en de dialoog die op dit moment wordt gevoerd over het modificeren van de kiembaan.⁸
- Let op de politieke, juridische en maatschappelijke context.²¹



literatuur



- ¹ KNAW. *Factsheet Mens-dier combinaties*. Amsterdam, 2019.
- ² Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, e.a. *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*. Cell 2007; 131(5): 861-72.
- ³ Camporesi S, Boniolo G. *Fearing a non-existing Minotaur? The ethical challenges of research on cytoplasmic hybrid embryos*. J Med Ethics 2008; 34(11): 821-5.
- ⁴ Minger S. *Interspecies SCNT-derived human embryos-a new way forward for regenerative medicine*. Regen Med 2007; 2(2): 103-6.
- ⁵ Chung Y, Bishop CE, Treff NR, Walker SJ, Sandler VM, Becker S, e.a. *Reprogramming of human somatic cells using human and animal oocytes*. Cloning and stem cells 2009; 11(2): 213-23.
- ⁶ Barrientos A, Muller S, Dey R, Wienberg J, Moraes CT. *Cytochrome c oxidase assembly in primates is sensitive to small evolutionary variations in amino acid sequence*. Mol Biol Evol 2000; 17(10): 1508-19.
- ⁷ Brown MD, Trounce IA, Jun AS, Allen JC, Wallace DC. *Functional analysis of lymphoblast and cybrid mitochondria containing the 3460, 11778, or 14484 Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation*. J Biol Chem 2000; 275(51): 39831-6.
- ⁸ COGEM, Gezondheidsraad. *Ingrijpen in het DNA van de mens: morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*. Bilthoven/ Den Haag: COGEM/GR, 2017.
- ⁹ Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Ibata M, e.a. *Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells*. Cell 2010; 142(5): 787-99.
- ¹⁰ Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, Goto T, Hara H, Sanbo M, e.a. *Interspecies organogenesis generates autologous functional islets*. Nature 2017; 542(7640): 191-6.
- ¹¹ Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, e.a. *Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells*. Cell 2017; 168(3): 473-86 e15.
- ¹² De Correspondent. Stelling T. *Welkom op aarde: mens-varken-hybride. Geef ons je organen*. 2017. <https://decorrespondent.nl/6119/welkom-op-aarde-mens-varken-hybride-geef-ons-je-organen/1144592170051-726b4b52>. Geraadpleegd: 8 juli 2019
- ¹³ Zhou Q. *Regenerative medicine: Interspecies pancreas transplants*. Nature 2017; 542(7640): 168-9.
- ¹⁴ NRC. Kohler W. *Experiment zet donatie met orgaan van een dier terug op de agenda*: 2017. <https://www.nrc.nl/nieuws/2017/01/26/experiment-zet-donatie-met-orgaan-van-een-dier-terug-op-de-agenda-6418146-a1543169>. Geraadpleegd: 8 juli 2019
- ¹⁵ Wu J, Greely HT, Jaenisch R, Nakauchi H, Rossant J, Belmonte JC. *Stem cells and interspecies chimaeras*. Nature 2016; 540(7631): 51-9.
- ¹⁶ Levine S, Grabel L. *The contribution of human/non-human animal chimeras to stem cell research*. Stem Cell Res 2017; 24: 128-34.



- ¹⁷ Bredenoord AL. *Nieuwe voortplantingstechnologie, nieuwe familievormen, nieuwe ethische vragen? 6e Els Borst lezing*. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG); 2018.
- ¹⁸ Bredenoord AL, Clevers H, Knoblich JA. *Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology*. *Science* 2017; 355(6322).
- ¹⁹ Shaw D, Dondorp W, Geijsen N, de Wert G. *Creating human organs in chimaera pigs: an ethical source of immunocompatible organs?* *J Med Ethics* 2015; 41(12): 970-4.
- ²⁰ Jochemsen H, Dondorp W, de WG. *Menselijke organen kweken in dieren: een ethische discussie. Essays in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport*. Den Haag: VWS, 2017.
- ²¹ Baalen Sv, Gouman J, Verhoef P. Rathenau Instituut. *Wezenlijk anders. Lessen voor de maatschappelijke dialoog over het combineren van menselijk en dierlijk celmateriaal*. Den Haag, 2019.
- ²² Centrum voor Ethiek en Gezondheid. *Geslachtscellen uit het lab*. Den Haag, 2017.
- ²³ Zwart H. *Biotechnology and naturalness in the genomics era: plotting a timetable for the biotechnology debate*. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 2009; 505.
- ²⁴ Verhoog H. *Naturalness and the genetic modification of animals*. *Trends Biotechnol* 2003; 21(7): 294-7.
- ²⁵ Bovenkerk B, Nijland H. *Het onnatuurlijkheids-argument en de rashondenproblematiek*. *Podium voor bio-ethiek* 2016; 23(4): 15-7.
- ²⁶ Green RM. *Embryo as epiphenomenon: some cultural, social and economic forces driving the stem cell debate*. *J Med Ethics* 2008; 34(12): 840-4.
- ²⁷ Robert JS, Baylis F. *Crossing species boundaries*. *Am J Bioeth* 2003; 3(3): 1-13.
- ²⁸ Haber MH, Benham B. *Reframing the ethical issues in part-human animal research: the unbearable ontology of inexorable moral confusion*. *Am J Bioeth* 2012; 12(9): 17-25.
- ²⁹ Beers Bv. *Persoon en lichaam in het recht, Menselijke waardigheid en zelfbeschikking in het tijdperk van de medische biotechnologie*. Den Haag: Dissertatie VU Amsterdam Boom Juridische uitgevers; 2009.
- ³⁰ Düwell M. *The Cambridge Handbook of Human Dignity*. Cambridge University Press 2014.
- ³¹ Habermas J. *The concept of human dignity and the realistic utopia of human rights*. *Metaphilosophy* 2010; 41(4): 464-80.
- ³² Hendriks A, Kaulingfreks, R. ZonMw. *Wat is waardigheid? Een briefwisseling tussen een jurist en een filosoof*. 2011.
- ³³ Macklin R. *Dignity is a useless concept*. *BMJ* 2003; 327(7429): 1419-20.
- ³⁴ Degrazia D. *Persons, dolphins, and human--nonhuman chimeras*. *Am J Bioeth* 2014; 14(2): 17-8.
- ³⁵ Streiffer R. *Chimeras, moral status, and public policy: implications of the abortion debate for public policy on human/nonhuman chimera research*. *J Law Med Ethics* 2010; 38(2): 238-50.



- ³⁶ Geesink I, Bodegom Lv, Peters M. Rathenau Instituut. *Van aap naar beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen*. Den Haag, 2017.
- ³⁷ Li HL. *Animal research, non-vegetarianism, and the moral status of animals--understanding the impasse of the animal rights problem*. J Med Philos 2002; 27(5): 589-615.
- ³⁸ Griffin DR, Speck GB. *New evidence of animal consciousness*. Animal cognition 2004; 7(1): 5-18.
- ³⁹ DeGrazia D, Sebo J. *Necessary conditions for morally responsible animal research*. Camb Q Healthc Ethics 2015; 24(4): 420-30.
- ⁴⁰ Bovenkerk B, Brom FWA, van den Bergh BJ. *Brave New Birds: The Use of 'Animal Integrity' in Animal Ethics* Hastings Center Report 2002; 32(1): 16-22.
- ⁴¹ Bovenkerk B, Kaldewaij F. *The use of animal models in behavioural neuroscience research*. Curr Top Behav Neurosci 2015; 19: 17-46.
- ⁴² Baylis F, Robert JS. *Part-human chimeras: worrying the facts, probing the ethics*. Am J Bioeth 2007; 7(5): 41-5.
- ⁴³ MacKellar C. *Differentiating between human and non-human interspecies embryos*. J Med Ethics 2014; 40(4): 284-5.
- ⁴⁴ Streiffer R. *Chimeras, Moral Status, and Public Policy: Implications of the Abortion Debate for Public Policy on Human/Nonhuman Chimera Research*. Journal of law, Medicine & Ethics 2010; 38(2): 238-50.
- ⁴⁵ Hermeren G. *Ethical considerations in chimera research*. Development 2015; 142(1): 3-5.
- ⁴⁶ Dondorp W, Johnson MH. *Human-animal chimeras: circumventing rather than discussing ethical concerns comes at a price*. Reprod Biomed Online 2017; 35(4): 341-2.
- ⁴⁷ Palacios-Gonzalez C. *Chimeras intended for human gamete production: an ethical alternative?* Reprod Biomed Online 2017; 35(4): 387-90.
- ⁴⁸ Kamerstukken II 2000/01, 27423, nr 3.
- ⁴⁹ Olsthoorn-Heim ETM, De Wert GMWR, Winter HB, Te Braake TAM, Heinemann MJ, Middelkamp A, e.a. *Evaluatie Embryowet*. ZonMW, 2006.
- ⁵⁰ Winter HB, Dondorp WJ, Ploem MC, Woestenburg NOM, Akerboom CPM, Legemaate J, e.a. *Evaluatie embroyowet en wet donorgegevens kunstmatige bevruchting*. Den Haag, 2012.
- ⁵¹ Kamerstukken II 2000/01, 27423, nr. 7.
- ⁵² Stcrt 2018, nr. 42606.
- ⁵³ Kamerstukken II 2018/19, 34173, nr. 3.
- ⁵⁴ Kamerstukken II 2006/07, 30486, nr. 3.



Commissie en geraadpleegd deskundige

Samenstelling Commissie Ethiek en recht , advies *De regulering van cybriden en chimaeren*:

- prof. dr. M.H.N. Schermer, arts, hoogleraar filosofie van de geneeskunde en de maakbaarheid van de mens, Erasmus MC, Rotterdam, *voorzitter*
- mr. A.C. de Die, advocaat, Verlink & De Die advocaten, Amsterdam, *vicevoorzitter*
- prof. dr. T.A. Boer, bijzonder hoogleraar Lindeboom Leerstoel Ethiek van de Zorg, Theologische Universiteit Kampen
- mr. dr. J.H.H.M. Dorscheidt, universitair docent gezondheidsrecht, UMCG en Rijksuniversiteit Groningen
- prof. dr. G.A. den Hartogh, emeritus hoogleraar ethiek, Universiteit van Amsterdam
- prof. mr. A.C. Hendriks, hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit Leiden; gezondheidsjurist, KNMG, Utrecht
- prof. dr. C. Leget, hoogleraar zorgethiek; bijzonder hoogleraar in de ethiek van de palliatieve zorg, Universiteit voor Humanistiek, Utrecht
- mr. dr. M.C. Ploem, universitair docent gezondheidsrecht, Amsterdam UMC
- mr. drs. J.J. Rijken, advocaat, AKD advocaten & notarissen, Amsterdam
- dr. G.J.M.W. van Thiel, universitair docent medische ethiek, UMC Utrecht
- prof. mr. dr. B.C.A. Toebes, adjunct hoogleraar, Rosalind Franklin Fellow - Internationaal Gezondheidsrecht, Rijksuniversiteit Groningen
- prof. dr. M.C. de Vries, hoogleraar Normatieve aspecten van de geneeskunde, LUMC, Leiden

Waarnemer:

- dr. S.H.M. Litjens, VWS, Den Haag

Secretarissen:

- dr. E.C.A. Asscher, Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. I.M. Geesink, Gezondheidsraad, Den Haag

Incidenteel geraadpleegd deskundige

- prof. dr. J. Gribnau, afdelingshoofd ontwikkelingsbiologie ErasmusMC, Rotterdam



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. De regulering van cybriden en chimaeren.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/14.

Infographics: VormVijf

Auteursrecht voorbehouden

