

Samenvatting

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

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

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

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

Vragen als deze zijn actueel omdat de mogelijkheden van kiembaanmodificatie recent in een stroomversnelling zijn gekomen. Dit is te danken aan de ontdekking van het *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas-9-systeem* (CRISPR-Cas). Dit systeem vormt, eenvoudig gezegd, een stuk gereedschap waarmee sneller en efficiënter dan voorheen afzonderlijke genen kunnen worden stil gelegd en gerepareerd en waarmee DNA kan worden weggeknipt of toegevoegd. Kortom: een stuk gereedschap waarmee kiembaanmodificatie in de praktijk kan worden toegepast.

De nieuwe mogelijkheden bieden perspectief voor de behandeling en voorkoming van erfelijke aandoeningen. Over het nut en de risico's van kiembaanmodificatie vindt op dit moment debat plaats onder patiëntenorganisaties en wetenschappers. Ook de overheid dient haar positie te bepalen ten opzichte van de nieuwe mogelijkheden en de regulering van kiembaanmodificatie. Voor een goede *governance* van kiembaanmodificatie is het ontwikkelen van een juridisch-ethisch kader urgent geworden.

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

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

Effectiviteit en veiligheid van kiembaanmodificatie

De afgelopen tijd zijn er naast CRISPR-Cas ook andere, vergelijkbare CRISPR-technologieën ontwikkeld. Zij worden wereldwijd gebruikt om nauwkeurig en gericht veranderingen aan te brengen in het erfelijk materiaal van (zoog)dieren, planten en micro-organismen. Er is nog zeer beperkt onderzoek gedaan met menselijke embryo's, maar de CRISPR-techniek biedt onmiskenbaar mogelijkheden voor medische toepassingen. Sommige erfelijke aandoeningen kunnen met de CRISPR-technologie worden hersteld, al zijn de mogelijkheden daartoe niet onbeperkt.

Er zijn echter nog diverse technisch-wetenschappelijke vraagstukken die moeten worden opgelost om de onzekerheden rond de werking en veiligheid van de CRISPR-technologie bij kiembaanmodificatie te verkleinen of weg te nemen. Deze onzekerheden betreffen onder andere de *effectiviteit en nauwkeurigheid*: wordt de beoogde genetische wijziging wel altijd goed aangebracht? Daarnaast is er onzekerheid over de *efficiëntie* van de techniek: wat is het succespercentage? Hoeveel embryo's zijn bijvoorbeeld gemiddeld nodig om een succesvolle kiembaanmodificatie te bewerkstelligen? Ook over de *langetermijneffecten* van kiembaanmodificatie bestaan onzekerheden.

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

Juridisch kader voor (onderzoek naar)kiembaanmodificatie

Om *gene editing*-technologieën zoals CRISPR in de toekomst te kunnen gebruiken voor kiembaanmodificatie is verder onderzoek nodig. Het gebruik van menselijke *restembryo's* (embryo's die zijn overgebleven na voortplantingsbehandelingen en die daarna in principe worden vernietigd) zal voor het uitvoeren van (fundamenteel) onderzoek, bijvoorbeeld naar de vroege embryonale ontwikkeling of preklinisch onderzoek naar de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken, niet toereikend zijn. Dit betekent dat er speciaal voor onderzoeksdoeleinden menselijke embryo's moeten worden *gekweekt*.

In Nederland is dat op dit moment niet toegestaan (het is op grond van de Embryowet verboden). De overweging achter dit verbod is dat het kweken van embryo's voor onderzoek gezien wordt als een verdergaande inbreuk op het respect voor leven dan het gebruik van restembryo's voor onderzoek. In 2016 heeft de regering echter een verruiming van de Embryowet aangekondigd. Ons land volgt daarmee het voorbeeld van enkele ons omringende landen, waar de wetgeving voor embryo-onderzoek de afgelopen jaren soepeler is geworden. Met de verruiming van de Embryowet moet het ook in Nederland mogelijk worden om onder strikte voorwaarden speciaal voor wetenschappelijk onderzoek embryo's tot stand te brengen.

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

Ethische dilemma's bij kiembaanmodificatie

Het onderzoek naar kiembaanmodificatie roept ook ethische vragen op. Eén van deze vragen betreft het *onderzoek met menselijke embryo's*. Bij dergelijk onderzoek wordt (beginnend) menselijk leven onderworpen aan menselijke handelingen. Dat raakt aan fundamentele waarden waaraan niet iedereen hetzelfde gewicht toekent. Het gaat dan om de vraag naar de mate van beschermwaardigheid van het menselijk embryo. In Nederland gaat men ervan uit dat het embryo een intrinsieke waarde heeft op grond waarvan het bescherming verdient. Deze beschermwaardigheid neemt toe naarmate het embryo zich verder ontwikkelt. De beschermwaardigheid van het embryo is niet absoluut. Andere, in moreel opzicht zwaarder wegende belangen, kunnen opwegen tegen de beschermwaardigheid van het embryo.

Er zijn echter ook zienswijzen die het embryo absoluut beschermwaardig achten. In dat geval is elk onderzoek met embryo's onacceptabel. Aan de andere kant zijn er ook mensen die embryo's niet anders zien dan ander lichaamsmateriaal; voor hen is embryo-onderzoek in ethisch opzicht niet problematisch.

Voor *gene editing*-onderzoek zijn zogenoemde kweekembryo's nodig. Tot nu toe is slechts onderzoek toegestaan met embryo's die overblijven na vruchtbaarheidsbehandelingen (restembryo's).

Aan het *onderscheid tussen rest- en kweekembryo's* zijn ethische vragen verbonden. Volgens sommigen is het moreel onaanvaardbaar om menselijk leven te creëren dat slechts als middel tot het doen van wetenschappelijk onderzoek tot stand wordt gebracht. Onderzoek met restembryo's zou in deze visie moreel wel toelaatbaar zijn, omdat die in eerste instantie zijn gecreëerd voor voortplantingsbehandelingen en dus in principe individueel de kans hebben gehad om uit te groeien tot mens. Over deze kwestie bestaat echter geen consensus, omdat ook bij voortplantingsbehandelingen meestal meer embryo's worden gecreëerd dan er uiteindelijk worden teruggeplaatst.

Ook bij de *klinische toepassing van kiembaanmodificatie* bij mensen spelen ethische dilemma's. Het gaat dan over het belang van het hebben van genetisch 'eigen' kinderen en over de vraag of hiervoor per se kiembaanmodificatie nodig is (in plaats van een alternatief als embryoselectie).

Ook zijn er zorgen over de wenselijkheid van kiembaanmodificatie vanuit een breder maatschappelijk perspectief: kiembaanmodificatie zou de bestaande verschillen tussen mensen kunnen vergroten als deze technologie slechts voor een beperkt aantal mensen toegankelijk zal zijn.

Tot slot is er discussie over de vraag of kiembaanmodificatie mag worden ingezet om de mens te verbeteren, of dat er grenzen moeten zijn aan de maakbaarheid van de mens.

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

Aandachtspunten voor overheid, wetenschap, medische professionals en samenleving

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

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

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

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

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

Advies en aanbevelingen

De Gezondheidsraad adviseert de minister van VWS om het verbod op het verrichten van wetenschappelijk onderzoek met speciaal daarvoor gecreëerde embryo's op te heffen, zodat onderzoek met kweekembryo's onder strikte voorwaarden voor bepaalde onderzoeksdoeleinden – waaronder fundamenteel onderzoek naar het gebruik van CRISPR voor kiembaanmodificatie – mogelijk wordt.

De Gezondheidsraad adviseert de minister voorts om in de verruimde Embryowet kiembaanmodificatie en celkerntransplantatie niet langer te beschouwen als fundamenteel verschillende handelingen. De raad is van mening dat, indien ze worden ingezet om ernstige ziekten te voorkomen, bij geen van beide technologieën, de menselijke waardigheid wordt geschonden.

Om een nauwe aansluiting te garanderen met de verdere besluitvorming over toepassing van kiembaanmodificatie bevelen COGEM en de Gezondheidsraad aan om de opheffing van het verbod op wetenschappelijk onderzoek met kweekembryo's vergezeld te laten gaan van maatschappelijke dialoog zowel met het werkveld als met het bredere publiek.