

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
De heer Hugo M. de Jonge  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070 349 51 11  
Fax 070 349 51 00  
[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)  
[info@zonmw.nl](mailto:info@zonmw.nl)

**Dossiernummer**  
40-41400-99  
**Ons kenmerk**  
2018/24542/ZONMW

**Onderwerp**  
Verkenning pluripotent stamcelonderzoek

**Datum**  
6 december 2018

Geachte heer De Jonge,

In het regeerakkoord van oktober 2017 heeft het huidige kabinet kenbaar gemaakt in te willen zetten op pluripotente stamcellen voor het onderzoek ter voorkoming van erfelijke aandoeningen. VWS heeft ZonMw verzocht om een verkenning naar de stand van het onderzoek en de toepassingsmogelijkheden van modelsystemen op basis van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen uit te voeren als alternatief voor onderzoek met humane embryo's en ten behoeve van het voorkomen van erfelijke aandoeningen. Een van de concrete vragen hierbij was in hoeverre de betreffende alternatieven bijdragen aan een vermindering van de behoefte aan embryo's voor onderzoek. De nieuwe ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige embryo modellen moeten hierin een prominent onderwerp zijn. Bij deze bieden wij u de verkenning aan.

### **Werkwijze**

Om de huidige stand van het onderzoek op het gebied van pluripotente stamcellen in kaart te brengen, heeft ZonMw gesprekken gevoerd met Nederlandse experts op het desbetreffende gebied. Ook is op 13 juli 2018 een bijeenkomst georganiseerd met ruim 20 deskundigen. Hierin werd de stand van zaken verder uitgediept. De toepassingsmogelijkheden van bijvoorbeeld de ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige (muizen)embryo modellen is uitgebreid besproken.

### **Verkenning**

De voorliggende verkenning biedt inzicht in de ontwikkelingen en mogelijkheden van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS), met iPS gegenereerde mini-organen (organoïden) en uit stamcellen verkregen kunstmatige embryo modellen.

Geen van de (nieuwe) modellen kan erfelijke ziekten voorkomen. Erfelijke ziekten ontstaan immers doordat afwijkingen in het DNA (mutaties) via eicellen of zaadcellen (de 'kiembaan') doorgegeven worden aan het nageslacht. Preventie van erfelijke aandoeningen is alleen mogelijk door te voorkomen dat kinderen met een bepaalde mutatie geboren worden (door preconceptionele dragerschapsscreening, preïmplantatie genetische diagnostiek, of prenatale screening) of zorgen dat de mutatie in de kiembaan hersteld wordt (kiembaanmodificatie). De modellen bieden wel perspectief voor nieuwe behandelingen. De mogelijkheden om op korte termijn iets voor patiënten met een (erfelijke) aandoening te betekenen, lijken het grootst met mini-organen en cel modellen uit iPS. Deze modellen worden gebruikt voor onderzoek naar het ziektemechanisme en voor het testen van geneesmiddelen.

De verwachting is dat het onderzoek al op relatief korte termijn in het buitenland leidt tot behandeling van veel voorkomende aandoeningen zoals Parkinson.

De kunstmatige embryo modellen zijn nog in een vroeg stadium van ontwikkeling. Er is onderzoek nodig om te bepalen of de modellen de normale embryonale ontwikkeling goed weerspiegelen. Ook moet een humaan model ontwikkeld worden. De verwachting is op dit moment dat deze modellen voor een beperkt aantal aandoening inzetbaar zijn.

Hoewel de nieuwe modellen de behoefte aan embryo's en embryonale stamcellen waarschijnlijk voor een deel kunnen verminderen, blijft behoefte bestaan aan het speciaal tot stand brengen van embryo's en het gebruik van restembryo's voor specifieke medisch-wetenschappelijke vragen met belangrijke praktische en ethische implicaties. Het betreft hier onder meer onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van nieuwe technieken in de geassisteerde voortplanting, het ontwikkelen van vrouwelijke iPS cellijnen en het verifiëren van nieuwe modellen zoals de blastoïden en gastruloïden ten opzichte van humane embryo's.

### **Aanbeveling**

Het onderzoek met pluripotente stamcellen is veelbelovend en biedt veel mogelijkheden voor patiënten. Nederland heeft met de recente embryo modellen een nieuwe onderzoeksmethode opgezet, die internationaal van betekenis kan zijn. Stimulering van onderzoek met pluripotente stamcellen is gewenst vanwege de mogelijkheden voor patiënten. Hiermee blijft ook de sterke positie van Nederland in dit onderzoeksveld behouden.

ZonMw stelt daarvoor een langdurig programma met substantiële middelen op twee hoofdlijnen voor. De eerste hoofdlijn is de ontwikkeling van een breed scala van iPS cellijnen en mini-organen voor onderzoek naar erfelijke ziekten en veel voorkomende aandoeningen. De tweede hoofdlijn richt zich op de ontwikkeling van embryonale modellen.

Indien u op basis van de verkenning wilt inzetten in dit onderzoeksveld, ontvangt ZonMw graag de opdracht voor het uitwerken van een programma.

Wij zien uw reactie met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. Jeroen J.G. Geurts  
voorzitter

Henk J. Smid  
secretaris

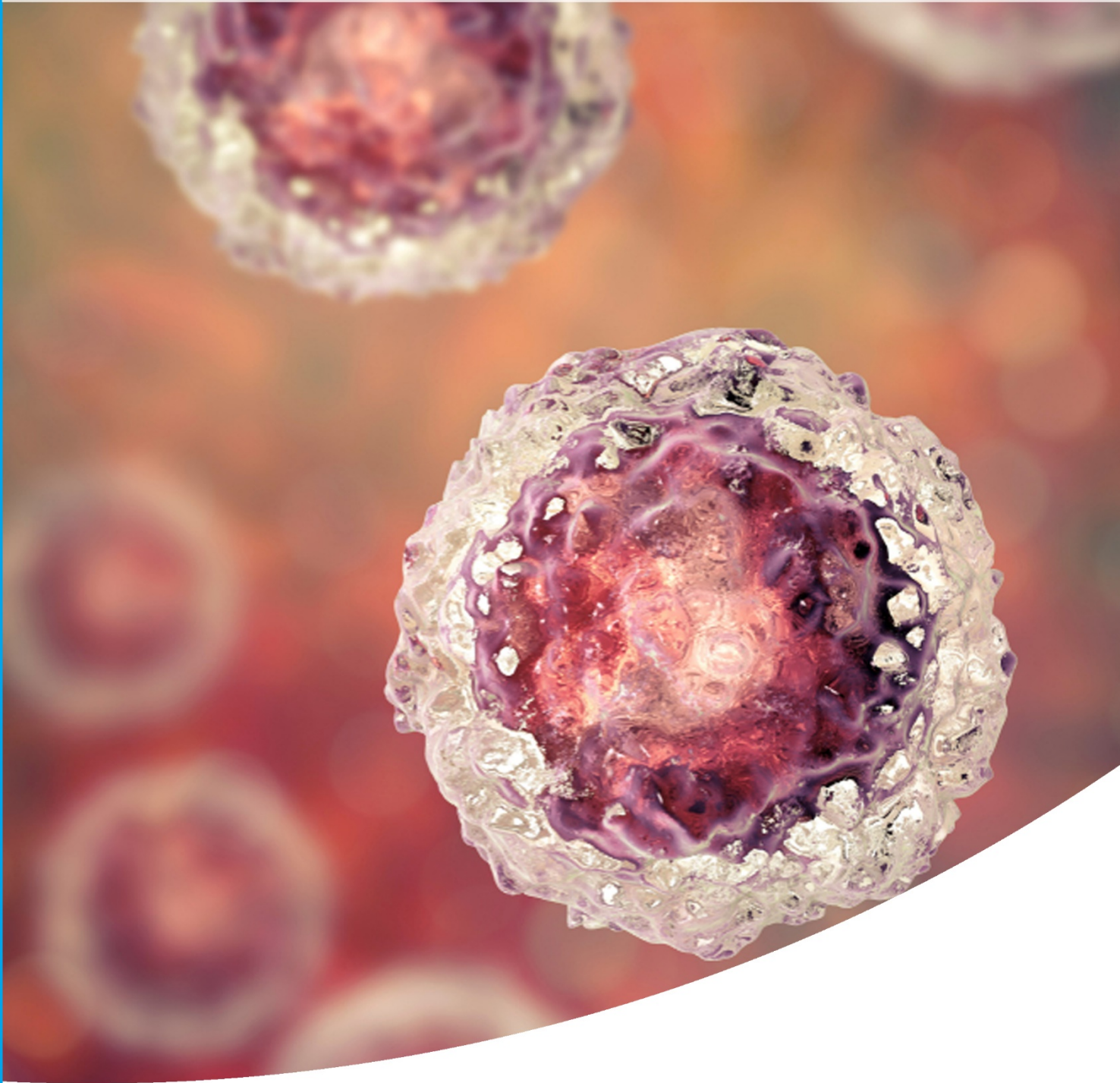
### **Bijlage(n)**

Verkenning pluripotent stamcelonderzoek

### **Kopie**

VWS, directie PG, mevrouw dr. S.H.M. Litjens

# Verkenning pluripotent stamcelonderzoek



**ZonMw**

# Verkenning pluripotent stamcelonderzoek

November 2018



## Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdpodrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Deze verkenning is opgesteld op basis van informatie die is verkregen op een bijeenkomst met experts op 13 juli 2018 en aanvullende gesprekken. De verschillende meningen en inzichten zijn zo veel mogelijk weergegeven in de tekst. Bij de opstelling van de verkenning zijn nuances aangebracht om zo veel mogelijk recht te doen aan de verschillende inzichten en perspectieven.

Datum: november 2018

Oplagenummer: 10/12/2018/TO

ZonMw

Laan van Nieuw Oost-Indië 334

Postbus 93245

2509 AE Den Haag

Tel. 070 349 51 11

Fax 070 349 53 58

[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)

 [info@zonmw.nl](mailto:info@zonmw.nl)

## Inhoud

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Samenvatting.....                                                                                      | 5  |
| 1 Opdracht verkenning .....                                                                            | 7  |
| 2 Werkwijze.....                                                                                       | 7  |
| 3 Achtergrond waaruit de vraagstelling is ontstaan.....                                                | 7  |
| 4 Vraagstelling .....                                                                                  | 8  |
| 5 Verkenning naar (geïnduceerde) pluripotente stamcellen, modellen en hun mogelijke toepassingen ..... | 9  |
| 5.1 Wat zijn pluripotente stamcellen? .....                                                            | 9  |
| 5.2 Modelsystemen.....                                                                                 | 9  |
| 5.2.1 Organoïden.....                                                                                  | 10 |
| 5.2.2 Alternatieve embryo modellen .....                                                               | 11 |
| 5.2.2.1 Blastoiden.....                                                                                | 11 |
| 5.2.2.2 Gastruloiden .....                                                                             | 12 |
| 5.2.2.3 Geslachtscellen en embryo modellen uit iPS .....                                               | 13 |
| 5.2.3 Embryo modellen van runderen .....                                                               | 13 |
| Tabel 1 Overzicht van de verschillende celtypen en modellen en hun mogelijke toepassingen .....        | 14 |
| 6 Toepassingsmogelijkheden .....                                                                       | 16 |
| 6.1 Toepassing iPS voor het behandelen van (erfelijke) aandoeningen .....                              | 16 |
| 6.2 (On)mogelijkheden van iPS in de voortplantingsgeneeskunde.....                                     | 16 |
| 7 Wat is nodig voor het verder ontwikkelen en toepassen van de iPS modellen.....                       | 19 |
| 8 Welke ethische vragen brengt het onderzoek met zich mee?.....                                        | 20 |
| 9 Conclusie .....                                                                                      | 21 |
| 10 Aanbevelingen .....                                                                                 | 22 |
| 11 Literatuurlijst.....                                                                                | 23 |

## Bijlagen

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bijlage A Passage Regeerakkoord.....                                                                                                             | 25 |
| Bijlage B Paragraaf Nota Medische Ethiek .....                                                                                                   | 26 |
| Bijlage C Opdracht .....                                                                                                                         | 27 |
| Bijlage D Verslag bijeenkomst nadere uitwerking stamcelonderzoek Embryologische modelsystemen: (On)mogelijkheden van de huidige wetenschap ..... | 28 |
| Bijlage E Deelnemers aan de bijeenkomst nadere uitwerking stamcelonderzoek .....                                                                 | 35 |

## Samenvatting

In het regeerakkoord is in de paragraaf over onderzoek met embryo's afgesproken dat het huidige kabinet wil inzetten op pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van erfelijke aandoeningen. VWS heeft aan ZonMw gevraagd om te verkennen wat de stand van zaken is van de technologie en de mogelijke toepassingen daarvan in het voorkomen van erfelijke ziekten en het verminderen van de behoefte aan embryo's voor onderzoek door nieuwe ontwikkelingen op het gebied van alternatieve embryo modellen.

Pluripotente stamcellen zijn cellen die zich kunnen delen en alle gespecialiseerde celtypes in het menselijk lichaam kunnen vormen. Zij kunnen voor onderzoek verkregen worden uit embryo's (embryonale stamcellen, ES), maar ook door volwassen lichaamscellen te herprogrammeren en terug te brengen in het stadium van pluripotente cellen, de zogenaamde geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS). In Nederland wordt al geruime tijd geen gebruik meer gemaakt van restembryo's om ES cellijnen te maken, omdat er voldoende ES cellijnen verkrijgbaar zijn van verschillende bronnen in binnen- en buitenland.

Op basis van deze iPS cellijnen kunnen mini-organen (organoïden) en kunstmatige embryo's worden ontwikkeld. Deze kunstmatige embryo modellen zijn vergelijkbaar met een embryo van 5-8 dagen na de bevruchting.

Pluripotente stamcellen kunnen breed toegepast worden in het onderzoek naar ziektemechanismen, door bijvoorbeeld een vergelijking te maken tussen de iPS van gezonde personen met iPS afkomstig van patiënten met erfelijke aandoeningen. Ze kunnen ook gebruikt worden om de effecten van geneesmiddelen te onderzoeken en zo een 'op maat gemaakte behandeling' van de patiënt mogelijk te maken. Voor sommige (erfelijke)aandoeningen wordt gewerkt aan cel- en gentherapie met behulp van iPS. Nederland heeft op dit gebied een goede uitgangspositie, maar dreigt in de internationale concurrentie achter te gaan lopen.

Geen van de (nieuwe) modellen kan erfelijke ziekten voorkomen. Erfelijke ziekten ontstaan immers doordat afwijkingen in het DNA (mutaties) via eicellen of zaadcellen (de 'kiembaan') doorgegeven worden aan het nageslacht. Preventie van erfelijke aandoeningen is alleen mogelijk door te voorkomen dat kinderen met een bepaalde mutatie geboren worden (door preconceptionele dragerschapsscreening, preïmplantatie genetische diagnostiek, of prenatale screening) of door te zorgen dat de mutatie in de kiembaan hersteld wordt (kiembaanmodificatie). Dat laatste is wettelijk niet toegestaan in Nederland.

Voor de beantwoording van specifieke vragen in de medische wetenschappen blijft behoefte bestaan aan onderzoek met embryo's, zowel restembryo's als speciaal voor de wetenschap tot stand gebrachte embryo's. Dit geldt o.a. voor onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van nieuwe technieken in de geassisteerde voortplanting (IVF), voor onderzoek naar het ontwikkelen van goede vrouwelijke iPS cellijnen en het valideren van nieuwe kunstmatige embryo modellen.

Het onderzoek met pluripotente stamcellen is veelbelovend en biedt veel mogelijkheden voor patiënten. Nederland heeft met de recente embryo modellen een nieuwe onderzoeksmethode opgezet, die internationaal van betekenis kan zijn. Stimulering van onderzoek met pluripotente stamcellen is gewenst vanwege de mogelijkheden voor patiënten en om internationaal een goede wetenschappelijke positie te behouden. Dit kan door een programma op te stellen met twee hoofdlijnen, namelijk 1. gericht op verdere ontwikkeling van een breed scala van iPS cellijnen en organoïden voor onderzoek naar erfelijke aandoeningen en veel voorkomende ziekten waardoor grote impact wordt bereikt en 2. gericht op de verdere ontwikkeling van alternatieve embryo modellen. Gezien de vroege fase van deze tweede hoofdlijn is de potentiële impact hiervan pas op langere termijn zichtbaar.

Het onderzoek naar behandeling van (erfelijke) aandoeningen heeft de meeste kans als ingezet wordt op de stimulering van multidisciplinair onderzoek. De internationale positie van Nederland zal worden versterkt door intensieve samenwerking tussen de kliniek en verschillende wetenschappelijke disciplines (zoals bijv. op het gebied van stamcelonderzoek, erfelijke ziektes, ontwikkelingsbiologie en voortplantingsgeneeskunde), met een actieve rol van ethici en maatschappelijke partijen en uitwisseling met internationale groepen. Door deze multidisciplinaire aanpak kunnen ethische vraagstukken in een vroeg stadium geadresseerd worden. Deze vorm van co-creatie, waarbij

verschillende disciplines en maatschappelijke partijen betrokken worden, helpt nieuwe technologieën beter aan te sluiten bij de wensen en behoeften van de uiteindelijke gebruiker waaronder de patiënt. De verwachting is dat de inzet op iPS onderzoek op korte termijn zichtbare impact zal hebben, niet alleen in de wetenschap, maar ook voor de patiënt, de maatschappij en de economie.

## 1 Opdracht verkenning

VWS heeft ZonMw gevraagd om een verkenning uit te voeren in het kader van afspraken in het regeerakkoord (september 2017). Hierin is afgesproken om in te zetten op "...onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. Het kabinet stelt hiervoor extra middelen beschikbaar met als doel een leidende rol te spelen in het internationale wetenschappelijke veld op dit gebied." VWS heeft in de kamerbrief Nota Medische Ethiek (kst. 34990-1, 6 juli 2018)<sup>1</sup> verzocht om in de verkenning nieuwe ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige (muizen)embryo's een prominente plek te geven. Zie voor achtergronden de bijlagen A, B en C.

De verkenning moet inzicht geven in de stand van het onderzoek en de toepassingsmogelijkheden van modelsystemen op basis van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen (iPS en embryonale stamcellen) als alternatief voor onderzoek met humane embryo's. Recent zijn wetenschappers in staat gebleken, om met ES en iPS embryonale modellen voor de muis te maken. In deze verkenning zal specifiek aandacht worden gegeven aan het gebruik van deze nieuwe technologie voor humane modellen in de preventie en het behandelen van erfelijke ziekten.

## 2 Werkwijze

De verkenning is uitgevoerd door ZonMw. Hiervoor zijn gesprekken gevoerd met Nederlandse onderzoekers op het gebied van stamcelonderzoek, voortplantingsgeneeskunde en ontwikkelingsbiologie. Deze gesprekken hadden als doel om inzicht te krijgen in het onderzoeksveld en de recente ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige muizenembryo's. Op 13 juli 2018 heeft een workshop plaats gevonden onder leiding van prof. dr. C.L. Mummery en prof. dr. G. de Haan. Hierin werd een verdere verdieping van de stand van zaken gekregen en werden de toepassingsgebieden van de embryo modellen besproken (zie bijlage D voor het verslag en bijlage E voor de deelnemers). Vervolgens werden de randvoorwaarden besproken, die ervoor moeten zorgen dat het Nederlandse onderzoeksveld internationaal leidend kan worden.

In deze verkenning wordt de achtergrond van de vraagstelling uit het Regeerakkoord beschreven, gevolgd door de stand van zaken in het pluripotente stamcelonderzoek in Nederland en recente ontwikkelingen op het gebied van embryo modellen. Voorts wordt ingegaan op de mogelijke impact van de modellen voor de ontwikkelingsbiologie en voortplantingsgeneeskunde.

## 3 Achtergrond waaruit de vraagstelling is ontstaan

De afspraak in het regeerakkoord omtrent de inzet van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van erfelijke aandoeningen, komt voort uit de evaluatie van de Embryowet en het onderzoek naar het speciaal tot stand brengen van embryo's (Pallas 2015).<sup>2</sup>

Onderzoek met humane embryo's wordt sinds 2002 geregeld in de Embryowet.<sup>3</sup> Conform deze wet is er sprake van een embryo, wanneer een cel of samenhangend geheel van cellen het vermogen heeft om uit te groeien tot een mens. In de wet is verder bepaald dat embryo's alleen tot stand mogen komen voor een beoogde zwangerschap. Het speciaal tot stand brengen van embryo's voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is niet toegestaan. Dit kabinet heeft aangegeven dat, alvorens te bezien of de wet op dit punt herzien moet worden, daarover zowel een ethische als een maatschappelijke discussie zal moeten plaatsvinden. Bovendien wil het kabinet inzetten op alternatieven voor dit type onderzoek.

In de evaluaties van de Embryowet<sup>4,5</sup> benoemden wetenschappers en medische professionals dat het tijdelijke verbod op het speciaal tot stand brengen van humane embryo's een belemmering vormt voor medisch wetenschappelijk onderzoek. Dit heeft met name consequenties voor de voortplantingsgeneeskunde, transplantatiegeneeskunde en geneesmiddelenontwikkeling en het voorkomen en genezen van (erfelijke) aandoeningen. Zij adviseerden daarom om het tijdelijke verbod op te heffen.

In het Pallas rapport 'Onderzoek naar speciaal kweken'<sup>2</sup> werd het onderzoek beschreven waarvoor het speciaal tot stand brengen van embryo's nodig is. Vanwege de ontwikkelingen rond CRISPR/Cas

is kiembaanmodificatie in de belangstelling komen te staan. Deze technieken bieden wellicht in de toekomst mogelijkheden voor mensen met een erfelijke aandoening om gezonde genetisch eigen kinderen te krijgen.

De COGEM en de Gezondheidsraad hebben het rapport 'Ingrijpen in het DNA van de mens: Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie' geschreven.<sup>6</sup> Naar aanleiding van dit rapport heeft Minister Schippers in 2016 een kamerbrief<sup>7</sup> aangekondigd, waarin zij onder strikte voorwaarden wilde toestaan dat voor een beperkt aantal onderzoeksdoeleinden, met name het testen van de effectiviteit en veiligheid van IVF behandelingen, embryo's speciaal tot stand gebracht mogen worden. Bij de vorming van het huidige kabinet is afgesproken om het tijdelijke verbod in de wet niet op te heffen, waardoor er geen embryo's speciaal kunnen worden gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek, totdat daarover een brede maatschappelijke discussie heeft plaatsgevonden.

Het kabinet zal, als alternatief voor onderzoek met embryo's, wel inzetten op onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van erfelijke aandoeningen. In het volgende hoofdstukken wordt ingegaan op de vraagstelling en de uitwerking daarvan.

## 4 Vraagstelling

Wat is de stand van het onderzoek en wat zijn de toepassingsmogelijkheden van modelsystemen op basis van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen als alternatief voor onderzoek met humane embryo's en ten behoeve van het voorkomen van erfelijke aandoeningen?

Daarbij worden de volgende deelvragen uitgewerkt:

- Welke alternatieven zijn er?
- In hoeverre dragen de betreffende alternatieven bij aan een vermindering van de behoefte aan embryo's voor onderzoek?
- In hoeverre dragen de betreffende alternatieven bij aan het voorkomen van erfelijke aandoeningen?
- Welke andere medisch-wetenschappelijke doelen dan het voorkomen van erfelijke aandoeningen kunnen bereikt worden met deze alternatieven?
- Wat is nodig voor een verdere ontwikkeling van deze alternatieven tot adequaat modelsysteem?
- Op welk (deel-)gebied kan Nederland internationaal een leidende rol spelen en wat is daarvoor nodig?

## 5 Verkenning naar (geïnduceerde) pluripotente stamcellen, modellen en hun mogelijke toepassingen

### 5.1 Wat zijn pluripotente stamcellen?

Er zijn twee bronnen van pluripotente stamcellen, de embryonale stamcellen (ES) en geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS). Embryonale stamcellen kunnen verkregen worden uit restembryo's, die zijn overgebleven na een in vitro fertilisatie (IVF). Deze restembryo's zouden anders worden vernietigd. Uit embryo's van 5 tot 8 dagen oud (blastocysten) worden zogenaamde embryonale stamcellen gewonnen. Deze stamcellen delen ook in het laboratorium snel en behouden de capaciteit om uit te groeien tot alle verschillende celtypen (pluripotentie) van het lichaam (ES cellijnen). Deze ES cellijnen vormen zo een veelzijdig hulpmiddel voor bijv. (geneesmiddelen)onderzoek en kunnen gebruikt worden voor het maken van cellen en weefsels voor transplantatiedoeleinden. Hoewel humane embryonale stamcellen veelbelovend zijn voor het bestuderen en behandelen van humane ziekten, blijft het gebruik van dit type cellen voor sommigen een moreel problematische kwestie. Sinds 2004 worden er in Nederland geen restembryo's meer gebruikt om ES cellen uit te isoleren, omdat er ruim voldoende bestaande cellijnen verkrijgbaar zijn van verschillende bronnen in binnen- en buitenland.

Onderzoek van Gurdon en Yamanaka (Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde, 2012)<sup>8</sup> heeft aangetoond dat pluripotente stamcellen ook uit volwassen lichaamscellen kunnen worden gemaakt. Door bijv. huidcellen te isoleren en in het laboratorium te behandelen met speciale genen, kunnen ze worden geherprogrammeerd naar een stadium waarbij de cellen weer de potentie hebben om uit te rijpen naar alle verschillende lichaamscellen.

De eigenschappen van iPS lijken dus heel sterk op die van ES lijnen, ook al zijn ze niet hetzelfde. De iPS cellen kunnen bijvoorbeeld een bepaalde mate van genetisch geheugen hebben, waardoor verschillen in differentiatie kunnen optreden ten opzichte van ES cellen. Dat kan betekenen dat iPS cellen niet altijd zuiver uitrijpen tot alle celtypen. Een belangrijk probleem is verder dat om onbekende redenen in vrouwelijke menselijke cellen niet allebei de X-chromosomen teruggezet worden in hun oorspronkelijke staat. Net als in volwassen huidcellen blijft een van de twee exemplaren van het X-chromosoom uitgeschakeld. In cellen uit de muis gebeurt dit wel, maar bij de mens dus niet. Daardoor zijn vrouwelijke iPS cellijnen op dit moment moeilijker te gebruiken en worden voor iPS onderzoek voornamelijk mannelijke cellijnen gebruikt. Om het proces van de uitschakeling van het X-chromosoom in vrouwelijke cellen bij de mens te bestuderen, is onderzoek met embryo's nodig, zodat in de toekomst vrouwelijke iPS cellen gemaakt kunnen worden die precies overeenkomen met vrouwelijke ES cellijnen. Voor onderzoek naar aandoeningen zoals de ziekte van Turner (bij meisjes), wordt nog steeds gebruik gemaakt van ES cellen.

Een belangrijk voordeel van iPS cellen is dat deze niet uit een embryo worden verkregen, maar door herprogrammering van volwassen lichaamscellen. Dit biedt de mogelijkheid om deze cellen in te zetten voor celtherapie met lichaamseigen cellen van de patiënt en ook om het effect van (erfelijke) aandoeningen te bestuderen. Ethische bezwaren omtrent het gebruik van embryonale cellen zijn hierbij niet aan de orde.

### 5.2 Modelsystemen

Het onderzoek met iPS cellen heeft in de afgelopen jaren een hoge vlucht genomen. Daarbij zijn twee belangrijke toepassingsrichtingen te onderscheiden: therapeutische toepassingen en het gebruik van iPS voor het ontwikkelen van modelsystemen. In deze paragraaf bespreken we de modelsystemen en

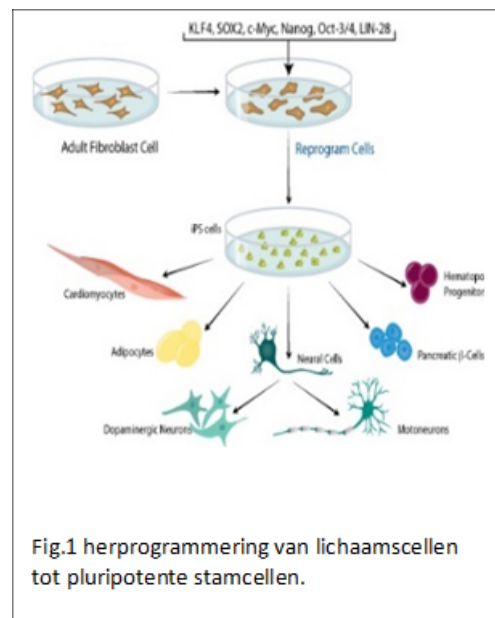


Fig.1 herprogrammering van lichaamscellen tot pluripotente stamcellen.

hun bruikbaarheid voor wetenschappelijk onderzoek. Bij 6.1 en verder gaan we in op de therapeutische toepassingen. Zoals daar zal blijken, bieden op iPS gebaseerde celtherapieën mogelijkheden voor de behandeling en zelfs genezing van sommige erfelijke aandoeningen.

### 5.2.1 Organoïden

Nederland loopt voorop in het ontwikkelen van ziektemodellen vanuit weefselstamcellen en iPS. Door iPS in driedimensionale structuren te laten groeien, eventueel in combinatie met andere type cellen zoals bloedvaten, kunnen mini-organen – organoïden - gemaakt worden, die meer op het natuurlijke orgaan lijken, dan wanneer de cellen op de bodem van een schaalpje gekweekt worden. In Nederland vindt onderzoek plaats naar het vormen van meer complexe modellen op basis van iPS voor o.a. bloed-, long-, hersen-, nier-, hart-, darm- en lever modellen. Dit zijn volwaardige in vitro modellen als alternatief voor het gebruik van humane ES cellijnen.

Door organoïden te genereren uit cellen van patiënten met een (erfelijke) aandoening (zie kader), ontstaat een model voor een orgaan met een bepaalde aandoening. De modellen worden gebruikt voor onderzoek naar het ziektemechanisme en voor het testen van geneesmiddelen. Organoïden kunnen van zowel adulte stamcellen als iPS gemaakt worden. Vanuit ethisch perspectief is een voordeel dat zij bepaalde dierproeven kunnen vervangen. Aangezien zij gebaseerd zijn op menselijke cellen, kunnen deze modellen soms zelfs beter voorspellen wat het effect van een middel in de mens zal zijn. Er worden stappen gezet om de organoïden ook voor de industrie beschikbaar te maken om de veiligheid en effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen in een vroeg stadium te onderzoeken. De verwachting is dat deze ontwikkelingen tot nieuwe geneesmiddelen en nieuwe bedrijvigheid leiden en daarmee tot maatschappelijke en economische impact leiden.

#### **Organoïden voor taaislijmvliesziekte.**

*In het Hubrecht Laboratorium en UMC Utrecht worden van stamcellen uit de darm van patiënten met de erfelijke aandoening Cystic Fibrosis (CF) organoïden (mini-darmpjes) gemaakt. Hierop kan in het laboratorium worden getest op welke geneesmiddelen de patiënt zal reageren en voor het testen van nieuwe geneesmiddelen tegen taaislijmziekte. Voor de patiënt betekent dit dat ze de juiste medicatie kunnen krijgen, minder klachten zullen hebben van behandelingen die niet aanslaan en een verbeterde longfunctie. Patiënten krijgen hierdoor een op maat gemaakte behandeling (personalised medicine).*

De uitdaging is om voor verschillende ziektebeelden een goed model te ontwikkelen. In Nederland werken verschillende onderzoeksgroepen op het gebied van (zeldzame) erfelijke aandoeningen met iPS en nieuwe organoïde modellen.

Dit model is niet alleen voor zeldzame ziekten van belang, maar ook voor veel voorkomende aandoeningen met een grote maatschappelijke impact. Een voorbeeld is onderzoek naar de ziekte van Parkinson waarbij de interactie van darm en hersenen m.b.v. organoïden wordt onderzocht. Ook zijn er klinische trials gestart, waarin pluripotente cellen worden getransplanteerd bij Parkinson patiënten. De hersen-organoïden zijn bijvoorbeeld gebruikt in het onderzoek naar de gevolgen van het Zika virus. Onderzoekers vergeleken de organoïden van gezonde mensen met die van patiënten met microcefalie, waarbij het hoofd en hersenen te klein blijven. Dat is een van de mogelijke gevolgen van besmetting met het Zika virus tijdens de zwangerschap. Uit het onderzoek bleek dat de hersen-organoïden van microcefalapatiënten kleiner bleven. Ook gezonde hersen-organoïden behandeld met het Zika virus bleven klein.

Er wordt veel verwacht van het onderzoek met organoïden. De ontwikkeling van orgaanspecifieke organoïden afkomstig van adulte stamcellen of iPS cellijnen kan voor onderzoek naar het ziektemechanisme en behandeling in de toekomst voor veel (erfelijke) aandoeningen van betekenis zijn. Onderzoekers geven aan dat het onderzoek in Nederland leidend is, maar ook dat de competitie internationaal groot is. Hoewel onderzoek met organoïden dus van groot belang is voor patiënten met erfelijke aandoeningen, zal dit onderzoek niet leiden tot het voorkómen van erfelijke ziekten. Deze ontstaan immers doordat mutaties via eicellen of zaadcellen (via de kiembaan) doorgegeven worden. Preventie van erfelijke aandoeningen is alleen mogelijk door te voorkomen dat kinderen met een bepaalde mutatie geboren worden (door preconceptionele dragerschapsscreening, preïmplantatie genetische diagnostiek, of prenatale screening) of zorgen dat de mutatie in de kiembaan hersteld

wordt (kiembaanmodificatie). Recent heeft een Chinese wetenschapper aangekondigd, dat er twee baby's zijn geboren die genetisch gemodificeerd zijn. Met behulp van CRISPR/Cas technologie claimt hij dat deze kinderen resistent zijn tegen HIV. Internationaal is hier sterk op gereageerd. Onderzoekers zijn van mening dat er nog onvoldoende bewezen is dat de technologie effectief en veilig is voor toepassing. Het is belangrijk dat de maatschappelijke discussie over (gewenste) toepassing eerst plaatsvindt.

### 5.2.2 Alternatieve embryo modellen

Nederland loopt internationaal voorop in het ontwikkelingsbiologisch onderzoek met embryo-achtige structuren uit ES en iPS cellen van muizen, de zogeheten blastoïden en gastruloïden en in het genereren van geslachtscellen (gameten) in vitro. Deze verschillende modellen worden hier meer in detail besproken.

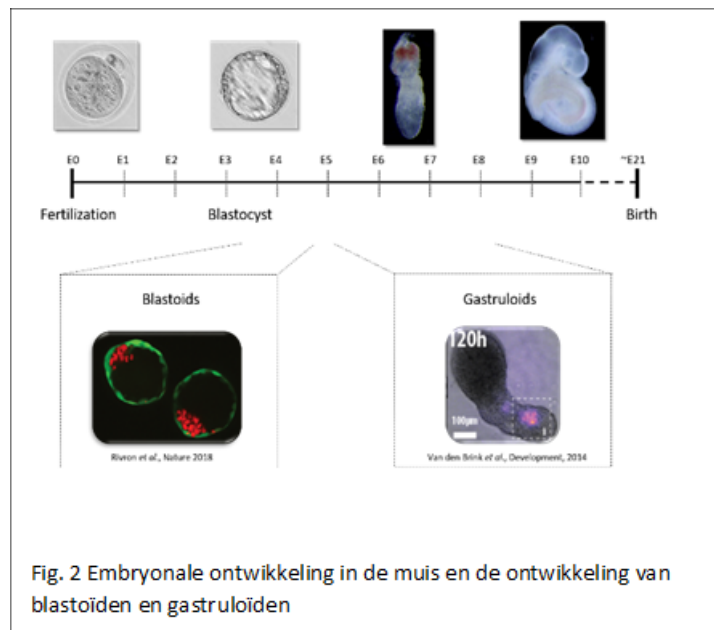


Fig. 2 Embryonale ontwikkeling in de muis en de ontwikkeling van blastoïden en gastruloïden

#### 5.2.2.1 Blastoïden

Recent zijn in Nature de onderzoeksresultaten gepubliceerd van onderzoekers uit het Hubrecht Instituut en de universiteit van Maastricht.<sup>9</sup>

De onderzoekers kunnen in de muis op basis van trofoblasten<sup>1</sup> en embryonale stamcellijnen structuren maken die lijken op embryonale blastocysten (dag 3,5 blastocyst). Deze structuren worden blastoïden genoemd (in de media wordt ook wel gesproken van 'synthetische embryo's'). Het onderzoek naar deze blastoïden bevindt zich nog in de kinderschoenen en verder onderzoek is noodzakelijk. Op dit moment is alleen een muis model beschikbaar. Er vindt onderzoek plaats naar de ontwikkeling van een humaan model op basis van iPS. Zodra dit mogelijk is, kunnen blastoïden gemaakt worden op basis van iPS van patiënten met een bepaalde (erfelijke) aandoening.

Na transplantatie van de blastoïden bleek dat er een reactie was van het baarmoederweefsel van muizen, maar geen verdere ontwikkelen tot een pup. Er zijn verschillende inzichten over de mogelijkheid om blastoïden in de toekomst als model te gebruiken voor onderzoek naar de innesteling van een embryo in de baarmoeder. Dit betreft fundamenteel onderzoek naar genetische en omgevingsfactoren die hierop van invloed zijn. Hiervoor is het van belang dat er ook modelsystemen komen die de baarmoederwand representeren, waardoor de innesteling en aandoeningen van de placenta kunnen worden onderzocht.

<sup>1</sup> Trofoblasten vormen een cellaag om een vroeg embryo heen. Ze leveren voedingsstoffen en zorgen voor ontwikkeling van de placenta

De blastoïden kunnen in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor onderzoek naar het ontstaan en aandoeningen van de placenta. Een afwijking in de placenta leidt vaak tot spontane abortus of een aangeboren afwijking. Dit betekent ook dat de blastoïden gebruikt kunnen worden voor het screenen van geneesmiddelen en kweekmedia die de implantatie van een embryo kunnen bevorderen of juist belemmeren.

De blastoïden kunnen in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor onderzoek naar het ontstaan en aandoeningen van de placenta. Een afwijking in de placenta leidt vaak tot spontane abortus of een aangeboren afwijking. Dit betekent ook dat de blastoïden gebruikt kunnen worden voor het screenen van geneesmiddelen (bijvoorbeeld op schadelijke bijwerkingen voor het ongeboren kind) en kweekmedia die de implantatie van een embryo kunnen bevorderen of juist belemmeren.

Voor onderzoek naar erfelijke ziekten zijn blastoïden op dit moment beperkt toepasbaar. Een belangrijke voorwaarde voor zulk onderzoek zou zijn dat er modellen van humane iPS gemaakt kunnen worden, omdat er nu eenmaal verschillen zijn tussen muizen en mensen. Dergelijke toekomstige modellen zouden wellicht kunnen bijdragen aan een patiëntgerichte behandeling voor erfelijke aandoeningen. Tot preventie van erfelijke aandoeningen zullen deze modellen niet leiden.

Samenvattend worden mogelijkheden gezien om blastoïden in te zetten voor het bestuderen van:

- het innestelen van een embryo in de baarmoeder;
- het ontstaan van (aandoeningen van) de placenta;
- screening van geneesmiddelen die de innesteling in de baarmoeder bevorderen of juist schaden.

### 5.2.2.2 Gastruloïden

Een andere nieuwe technologie is de vorming van gastruloïden<sup>10,11</sup> vanuit embryonale stamcellen van de muis. Deze gastruloïden kunnen beschouwd worden als een (vroeg stadium) embryo na implantatie in de baarmoeder. Een groot verschil met de blastoïden, is dat de gastruloïden geen placenta en hersenen ontwikkelen. Met de gastruloïden kunnen mogelijk de vroege embryonale ontwikkeling en het maken van weefsels worden bestudeerd. Dit modelsysteem is ontwikkeld in Cambridge in samenwerking met Zwitserland en het Hubrecht Instituut in Utrecht.<sup>10</sup> Het gastruloïde modelsysteem wordt inmiddels ook in onder andere Spanje gebruikt en is recent ook in Leiden opgestart. Een internationaal team van onderzoekers van Cambridge University, het Hubrecht Instituut in Utrecht en EPFL in Zwitserland werkt aan het ontwikkelen van een humane versie van de gastruloïde technologie. Het gastruloïde modelsysteem biedt nieuwe mogelijkheden voor onderzoek in de ontwikkelingsbiologie en naar ziekten die tijdens de embryonale ontwikkeling ontstaan.

In de gastruloïden wordt de eerste aanleg van organen zichtbaar. Dat is een groot voordeel, omdat hierdoor de embryogenese ruimtelijk kan worden bestudeerd. Dat betekent dat met name syndromen waarbij sprake is van afwijkingen in de embryonale ontwikkeling, bijv. links-rechts asymmetrie, met deze modellen onderzocht kunnen worden. Hierbij valt te denken aan een verkeerde aanleg van hart en bloedvaten, spieren en botten. Gastruloïden kunnen ook gebruikt worden voor onderzoek naar de aandoening Facioscapulohumorale Dystrofie (FSHD). Bij deze zeldzame erfelijke aandoening worden met name spieren in het gezicht, hals, schouder en armen aangedaan, hoewel later ook andere skeletspieren ernstig verzwakt raken, met immobiliteit van de patiënt als gevolg. Het model kan mogelijk ook gebruikt worden voor onderzoek naar andere (erfelijke) afwijkingen die ontstaan tijdens de vroege ontwikkeling, zoals een open rug en een hazenlip. Het gastruloïde systeem kan worden ingezet om de oorzaak van deze ernstige aandoeningen beter te begrijpen en nieuwe therapeutische targets voor deze ziekten te identificeren. Zo zouden bijvoorbeeld genmutaties die leiden tot een (hart)afwijking geïdentificeerd kunnen worden met behulp van gastruloïden. Deze nieuwe kennis kan dan vervolgens gebruikt worden bij preïmplantatie genetische diagnostiek.

Het onderzoek naar gastruloïden is nog pril. Als door verder onderzoek de modellen worden doorontwikkeld, dan kunnen in de toekomst mogelijk complete mini-organen worden gekweekt en kan dit model mogelijk worden gebruikt voor het herstel of vervanging van weefsels en organen in de regeneratieve geneeskunde. Zo ver is het echter voorlopig nog niet en er moeten nog belangrijke conceptuele en praktische barrières overwonnen worden voordat complete organen op deze wijze tot stand gebracht kunnen worden. Kennis en technieken kunnen worden uitgewisseld met verschillende internationale onderzoeksgroepen om uiteindelijk uit gastruloïden verschillende weefsels te maken.

Samenvattend worden er mogelijkheden gezien om gastruloïden in te zetten voor het bestuderen van:

- de ontwikkeling van de allereerste aanleg (primordia) van weefsels en organen, met in de toekomst mogelijke toepassingen binnen de regeneratieve geneeskunde;
- genetische defecten en aandoeningen waarbij de ruimtelijke ontwikkeling van organen is aangedaan;
- onderzoek naar de invloed van chemische stoffen en leefstijl en omgevingsfactoren op de ontwikkeling van het embryo of specifieke organen (epigenetica).

Voor zowel de blastoïden als de gastruloïden geldt dat er verder onderzoek nodig is om vast te stellen hoe goed de modellen overeenkomen met echte embryo's in de betreffende stadia van ontwikkeling. Indien deze vergelijking, waarvoor echte (rest)embryo's nodig zijn, uitwijst dat deze modellen inderdaad goed vergelijkbaar zijn, zal dit de behoefte aan het gebruik van embryo's terugdringen. Ook de waarde van de modellen voor verschillende aandoeningen is nu nog niet goed in te schatten, omdat het gaat om recente doorbraken in het onderzoek. Het aantal erfelijke aandoeningen dat met deze modellen onderzocht kan worden, lijkt echter momenteel beperkt. Onderzoek naar de behandeling van erfelijke aandoeningen kan voorlopig het beste plaatsvinden met iPS cellijnen en organoïden. ES en iPS cellijnen en modellen bieden geen oplossing voor het voorkomen van (erfelijke) aandoeningen (zie ook 5.2.1, laatste alinea).

Voor alle hierboven beschreven iPS modellen kan als voordeel genoemd worden dat uit enkele cellen grote aantallen pluripotente stamcellen gegenereerd kunnen worden. De modellen zijn daardoor reproduceerbaar en het gebruik van proefdieren kan verminderd en in de toekomst mogelijk voorkomen worden. Op basis van high-throughput onderzoek kan geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd worden, ook op embryo modellen die in een gelijk stadium van ontwikkeling zijn. Specifiek voor de gastruloïden kan de invloed van chemische stoffen en leefstijlfactoren op de embryonale ontwikkeling onderzocht worden.

### 5.2.2.3 Geslachtscellen en embryo modellen uit iPS

Naast bovenstaande toepassingen wordt er binnen het iPS onderzoeksveld ook onderzoek gedaan naar het creëren van geslachtscellen uit iPS om vervolgens de embryonale ontwikkeling te kunnen bestuderen. In Nederland is hier één groep mee bezig. Japanse onderzoekers zijn in staat gebleken om uit iPS van muizen geslachtscellen te maken en vervolgens een bevruchting tot stand te brengen. De ontstane embryo's konden uitgroeien tot levensvatbare muizen.<sup>12</sup> Japanse onderzoekers hebben recentelijk ook uit iPS voorlopers van humane eicellen geproduceerd.<sup>13</sup> Het maken van menselijke geslachtscellen vergt nog veel onderzoek. Dit zou voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen een oplossing kunnen bieden om toch (genetisch gezien) een eigen kind te krijgen, zelfs als de eierstokken of testikels geen ei- of zaadcellen kunnen produceren.

Een vervolgstap van het onderzoek met (uit iPS) gegenereerde geslachtscellen zou het maken van embryo's zijn die genetisch zo gemodificeerd worden dat zij zich niet verder kunnen ontwikkelen. Zo kunnen modelsystemen gemaakt worden die geen embryo's zijn in de zin van de Embryowet (samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens). Deze modellen zouden een alternatief bieden voor het speciaal tot stand brengen van een embryo voor wetenschappelijk onderzoek. Zij bieden ook mogelijkheden om in de toekomst de vroege ontwikkeling (dag 1-4) te onderzoeken.

### 5.2.3 Embryo modellen van runderen

Runderembryo's zijn voor de bestudering van de vroege embryonale ontwikkeling een bruikbaar alternatief voor muizenembryo's. Deze kunnen gegenereerd worden door gebruik te maken van eicellen uit eierstokken verkregen uit slachthuizen (restmateriaal). Deze eicellen kunnen in vitro worden gerijpt en bevrucht waarna embryo's gekweekt kunnen worden tot het blastocyststadium. Met dit model kan de ontwikkeling van een embryo onderzocht worden en de ontwikkeling van weefsels en organen.

**Tabel 1** Overzicht van de verschillende celtypen en modellen en hun mogelijke toepassingen

| Celtype/model               | Potentiële toepassingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Huidige beperkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Wat is nodig?                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Embryonale stamcellen (ES). | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Onderzoek geslachtsafwijkingen (syndroom van Turner)</li> <li>- Het maken van modelsystemen</li> <li>- Celtherapie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wettelijk is alleen het gebruik van restembryo's als bron van ES toegestaan.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ethische discussie</li> </ul>                                                                                                                                  |
| iPS cellen                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Celbiologisch onderzoek</li> <li>- High-throughput screening geneesmiddelen</li> <li>- Celtherapie (erfelijke) aandoeningen (), al dan niet na genetische modificatie (gentherapie, CRISPR/CAS)</li> </ul>                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nederland loopt achter in translationeel onderzoek op dit gebied.</li> <li>- Eén X-chromosoom in vrouwelijke cellen uitgeschakeld.</li> </ul>                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Investeren in infrastructuur</li> <li>- Consortiumvorming</li> <li>- Opleiding</li> </ul>                                                                      |
| iPS organoiden              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3D humaan ziektemodel voor mechanistisch onderzoek</li> <li>• Screening van nieuwe geneesmiddelen/behandelingen</li> <li>• Ontwikkeling personalised medicine</li> <li>• Vermindering aantal dierproeven</li> </ul>                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ontwikkeling staat nog aan het begin.</li> <li>- Eén X-chromosoom in vrouwelijke cellen uitgeschakeld.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Investeren in infrastructuur</li> <li>- Consortiumvorming</li> <li>- Opleiding</li> </ul>                                                                      |
| Blastoïden                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestudering van (erfelijke) aandoeningen van de placenta en implantatie</li> <li>• High-throughput screening geneesmiddelen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ontwikkeling staat nog aan het begin.</li> <li>- Nu alleen nog gedaan met ES en trofoblasten</li> <li>- Voorlopig alleen op muizen gebaseerde modellen.</li> <li>- Moet nog ontwikkeld worden voor humane iPS</li> <li>- Eerste vier dagen van embryonale ontwikkeling niet met dit model te bestuderen.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Investeren in infrastructuur</li> <li>- Uitwisselen kennis</li> <li>- Internationale samenwerking</li> <li>- Consortiumvorming</li> <li>- Opleiding</li> </ul> |
| Gastruloïden                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestudering van de normale embryonale ontwikkeling</li> <li>• Bestudering van (erfelijke) aandoeningen die ontstaan door fouten in de 3D formatie van de embryonale ontwikkeling</li> <li>• Onderzoek naar de aanleg van spieren en botten</li> <li>• High-throughput screening geneesmiddelen</li> <li>• Weefsels en wellicht ook organen voor regeneratieve</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ontwikkeling staat nog aan het begin.</li> <li>• Nu alleen nog gedaan met ES</li> <li>• Voorlopig alleen op muizen gebaseerde modellen.</li> <li>• Moet nog ontwikkeld worden voor humane iPS</li> <li>• Interactie met placenta/baarmoeder niet met dit model te bestuderen.</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Investeren in infrastructuur</li> <li>- Uitwisselen kennis</li> <li>- Internationale samenwerking</li> <li>- Consortiumvorming</li> <li>- Opleiding</li> </ul> |

| Celtype/model                                         | Potentiële toepassingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Huidige beperkingen                                                                                                                                                                                                                                   | Wat is nodig?                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | geneeskunde.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Geslachtscellen en embryo's uit iPS                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestuderen celbiologie geslachtscellen</li> <li>• Genetisch 'eigen' kind voor onvruchtbare vrouwen en mannen</li> <li>• Modellen voor vroegste stadia embryo's, die geen embryo's zijn in de zin van de wet</li> </ul>                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu nog in ontwikkeling</li> <li>• Ethische discussie moet nog gevoerd worden</li> <li>• Klinische toepassing vereist eerst onderzoek met daartoe tot stand gebrachte embryo's</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investeren in infrastructuur</li> <li>• Uitwisselen kennis</li> <li>• ELSI onderzoek en discussies</li> <li>• Internationale samenwerking</li> <li>• Consortiumvorming</li> <li>• Opleiding</li> </ul> |
| Rest embryo's                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifiëren van modelsystemen (blastoïden en gastruloïden vanaf dag 4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beperkt beschikbaar</li> </ul>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Menselijke embryo's tot stand gebracht voor onderzoek | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderzoek naar de vroegste stadia van de embryonale ontwikkeling (eerste vijf dagen)</li> <li>• Onderzoek naar optimale omstandigheden voor kweek van embryo's (IVF)</li> <li>• Onderzoek naar veiligheid geslachtscellen uit stamcellen of iPS</li> <li>• Onderzoek naar genetische modificatie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wettelijk in Nederland niet toegestaan.</li> </ul>                                                                                                                                                           | - Ethische discussie                                                                                                                                                                                                                            |
| Runderembryo's                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderzoek naar de vroegste stadia van de embryonale ontwikkeling (eerste vijf dagen)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoewel deze embryo's meer op mensenembryo's lijken dan die van muizen, blijven er uiteraard verschillen.</li> <li>• Resultaten dus niet 1:1 te gebruiken voor klinische toepassingen bij de mens.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investeren in infrastructuur</li> <li>• Uitwisselen kennis</li> <li>• Opleiding</li> </ul>                                                                                                             |

## 6 Toepassingsmogelijkheden

### 6.1 Toepassing iPS voor het behandelen van (erfelijke) aandoeningen

De iPS kunnen mogelijk worden gebruikt om (erfelijke) aandoeningen te behandelen, bijvoorbeeld door een genetische correctie in de iPS cellen aan te brengen en de gecorrigeerde cellen na differentiatie terug te plaatsen in het weefsel dat door ziekte is aangetast. De genetische mutatie kan worden gecorrigeerd via klassieke gentherapie of met de nieuwere CRISPR/Cas technologie. Nederland loopt internationaal achter in de vertaalslag van laboratorium onderzoek naar therapeutische toepassingen van iPS. In andere landen, bijvoorbeeld in de Verenigde Staten en Japan, vinden momenteel snelle ontwikkelingen plaats in de translationele onderzoek. De nadruk ligt daarbij op de behandeling van hersenaandoeningen, met name de ziekte van Parkinson. Deze ziekte wordt veroorzaakt door verlies van cellen in een goed gedefinieerde regio in de hersenen. Deze zouden aangevuld kunnen worden door stamcellen. De verwachting is dat dit jaar de eerste studie in mens zal worden gestart voor deze aandoening. Zweden en Engeland werken samen aan een klinische studie voor toepassing van humane ES cellen bij de behandeling van Parkinson patiënten. In Japan ligt de nadruk op op iPS voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Naast hersenaandoeningen zouden ook diverse andere aandoeningen met iPS behandeld kunnen worden. Zo werkt Nederland samen met Denemarken aan insulineproducerende cellen uit ES en iPS voor de behandeling van type 1 diabetes. Ook kan gedacht worden aan het behandelen van erfelijke bloedaandoeningen zoals thalassemie en oogziekten zoals maculadegeneratie. Om een inhaalslag te maken kan gekozen worden voor een focus op één of enkele van deze aandoeningen.

Er wordt op dit moment bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar het genereren van rode bloedcellen uit iPS cellen. De opbrengst aan rode bloedcellen is nu nog laag, maar bloedtransfusies voor patiënten met bijzondere bloedgroepen zouden in de toekomst, onafhankelijk van de donor, uitgevoerd kunnen worden door infusie van rode bloedcellen gemaakt vanuit iPS cellijnen.

Het onderzoek op het gebied van genoommodificatie met behulp van CRISPR/Cas gaat snel. iPS van patiënten met een bepaalde mutatie kunnen met behulp van deze techniek in het laboratorium genetisch gerepareerd worden. Vervolgens kunnen de cellen teruggeplaatst worden bij de patiënt. Op deze manier wordt de behandeling van bepaalde erfelijke aandoeningen mogelijk. Kiembaanmodificatie op embryo's of geslachtscellen wordt hier buiten beschouwing gelaten aangezien dit wettelijk niet is toegestaan.

Een andere lijn van onderzoek is gericht op de kiembaan ontwikkeling vanuit iPS voor (aangeboren) ziekten waarbij imprinting van belang is. Imprinting is het proces dat ervoor zorgt dat van een gen alleen de kopie gebruikt wordt die afkomstig is van één specifieke ouder (de vader óf de moeder). Door te onderzoeken hoe het proces van imprinting en dat van inactivatie van één der X-chromosomen bij de vrouw tijdens de vroege ontwikkeling verloopt, kunnen we in de toekomst hopelijk sommige aangeboren aandoeningen voorkomen. Daarnaast wordt in Nederland onderzoek gedaan naar het genereren van eicellen en zaadcellen (gameten) uit iPS.

### 6.2 (On)mogelijkheden van iPS in de voortplantingsgeneeskunde

Binnen de voortplantingsgeneeskunde speelt een aantal vraagstukken. Het betreft het verbeteren van de kwaliteit van de IVF behandelingen en het testen van de veiligheid en effectiviteit van nieuwe technieken. Ook is er behoefte aan fundamenteel onderzoek in de embryologie en ontwikkelingsbiologie naar de vroege fase van ontwikkeling van een embryo en de invloed van genen, leefstijlfactoren en chemische stoffen. Sommige van deze vragen kunnen wellicht beantwoord worden met de onder 5 genoemde modelsystemen.

Recent heeft een rondetafelgesprek plaatsgevonden, waarin wetenschappers (IVF onderzoekers en ethici) met een aantal vertegenwoordigers van de Tweede Kamer heeft gesproken over het kweken van embryo's. De onderzoekers hebben in verschillende 'position papers' en tijdens het gesprek aangegeven dat de opheffing van het tijdelijke verbod op het speciaal tot stand brengen voor bepaalde onderzoeksvragen nog steeds van groot belang is.<sup>14,15</sup>

## IVF

Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 15.000 IVF behandelingen uitgevoerd. Daarvan leidt slechts 1 op 3 behandelingen daadwerkelijk tot de geboorte van een kind. De overige paren moeten dan nogmaals een behandeling ondergaan of zien af van hun kindervens. Om de kwaliteit van de IVF technieken, en de behandeling te verbeteren, en zo de kans op een zwangerschap en de geboorte van een gezond kind te vergroten, is onderzoek nodig. In Nederland worden bijvoorbeeld verschillende procedures (kweekmedia) gebruikt. Daarbij zijn verschillen in geboortegewicht van de baby geconstateerd, met mogelijke gevolgen voor de gezondheid op langere termijn. Onderzoek naar veilige en effectieve kweekmedia is daarom belangrijk. Figuur 3 geeft een weergave van de tijdslijn van het IVF proces na bevruchting en eerste deling in het laboratorium. Bij IVF wordt een embryo op dag 3 of 4 na bevruchting in de baarmoeder geplaatst. Binnen de voortplantingsgeneeskunde is onderzoek met embryo's direct na bevruchting (dag 0 t/m 5) van belang.

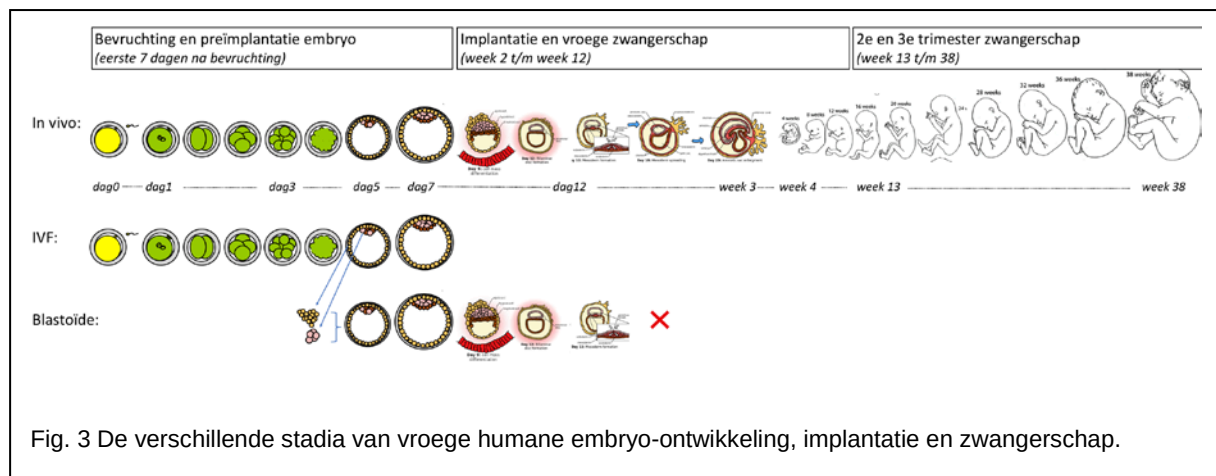


Fig. 3 De verschillende stadia van vroege humane embryo-ontwikkeling, implantatie en zwangerschap.

Tijdens de workshop op 13 juli hebben onderzoekers aangegeven dat het translationele en klinische onderzoek op het gebied van IVF in Nederland zeer goed is. In Nederland zit IVF in het basispakket en wordt uitgevoerd in academische centra, terwijl in veel andere landen de IVF centra commercieel georiënteerd zijn. Door het ontbreken van commerciële drijfveren binnen Nederlandse centra is multicenter onderzoek gemakkelijker en gaat het in de Nederlandse centra om aantoonbare voordelen van vernieuwingen. Er worden hierbij geen innovaties 'voor de sier' ontwikkeld. Nederland heeft een sterke positie in de klinische genetica en genetische diagnostiek, met name ook in de toepassing van genome sequencing; op het terrein van de preïmplantatie genetische diagnostiek behoren we tot de betere spelers wereldwijd. De unieke combinatie van onderzoek en patiëntenzorg in onze umc's draagt hier sterk aan bij.

Een andere onderzoeksvraag is gericht op de veiligheid van het conserveren van stamcellen uit testikels bij jonge jongens, die behandeld worden met intensieve chemokuren. Door de behandeling worden deze jongens onvruchtbaar. Bij geslachtsrijpe jongens en volwassen mannen kan sperma worden opgeslagen, maar dat is op jongere leeftijd nog niet mogelijk. Op dit moment kunnen wel al weefsels met stamcellen worden opgeslagen. Er vindt onderzoek plaats naar het veilig opslaan en terugplaatsen van de weefsels in de testikel, zodat de jongens op latere leeftijd hun mogelijke kindervens in vervulling kunnen laten gaan. Om de effecten op de gezondheid van toekomstige kinderen te kunnen bepalen, is het testen van deze technologie noodzakelijk. Daarvoor is het noodzakelijk dat er met deze zaadcellen daadwerkelijk eicellen bevrucht worden, met andere woorden het is onvermijdelijk dat er gericht embryo's tot stand worden gebracht.

Sommige onderzoekers geven aan dat de in het vorige hoofdstuk genoemde alternatieve embryo modellen in de toekomst waarschijnlijk wel een bijdrage kunnen leveren aan een eerste verkenning rond de vragen op het gebied van IVF, zoals de veiligheid van het kweken en de optimale omstandigheden voor implantatie van het embryo. Hoewel deze ontwikkelingen snel gaan en Nederland voorop loopt op deze terreinen, zal het echter nog geruime tijd duren voordat dit onderzoek mogelijk is met humane cellen. Om deze humane modellen te valideren zijn (rest)embryo's nodig.

Sommige vragen kunnen nooit beantwoord worden met de huidige modellen. Het gaat dan met name om het bestuderen van de cruciale eerste 3-5 dagen van de ontwikkeling van een embryo, die van doorslaggevend belang zijn voor IVF. Ook het genoemde onderzoek naar het herstel van vruchtbaarheid bij jongens na intensieve chemokuren kan alleen plaatsvinden wanneer het is toegestaan om embryo's tot stand te brengen voor wetenschappelijk onderzoek.

In een aantal omringende landen waaronder België en Engeland (maar ook Zweden, Japan en China) is het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek wel toegestaan. Dit betekent dat bepaalde onderzoeksvragen daar wel onderzocht kunnen worden. Nederland zal daardoor op dit terrein achter gaan lopen, terwijl Nederlandse onderzoekers juist in het internationale veld van de voortplantingsgeneeskunde zulke belangrijke bijdragen kunnen leveren.

## **7 Wat is nodig voor het verder ontwikkelen en toepassen van de iPS modellen**

Complexe iPS organoïde modellen en embryo modellen zoals de blastoïden en gastruloïden hebben een enorme potentie, maar bevinden zich nog in een vroeg stadium van ontwikkeling. Meer onderzoek is dan ook nodig.

Onderzoekers werken aan het verspreiden van kennis over het maken van alternatieve modellen door deelname aan congressen, publicaties, maar ook via internet. Momenteel wordt een website ontwikkeld waarop onderzoekers informatie kunnen vinden over het maken van gastruloïden. Dit kan ook voor de andere modellen gestimuleerd worden, zodat in de toekomst onderzoeksgroepen van de verschillende academische instituten van patiënten met verschillende erfelijke aandoeningen een humane blastoïde model kunnen maken voor verder onderzoek.

Het voordeel van het gebruik van alle iPS modellen is een potentiële vermindering van het gebruik van proefdier modellen en het bevorderen van de ontwikkeling van humane modellen die een betere voorspellende waarde hebben voor menselijke patiënten. Dit past bij het kabinetsbeleid inzake Transitie Proefdiervrije Innovaties (TPI). Vanuit de farmaceutische industrie is hier veel interesse voor. Ook is er interesse vanuit de EMA voor deze nieuwe technologie. Nederlandse onderzoekers kunnen in samenwerking met farmaceutische industrie in overleg treden met EMA voor de acceptatie van de iPS modellen. De verhuizing van de EMA naar Nederland is daarvoor gunstig.

Recent is een consortium iPS core faciliteiten opgezet waarin Nederlandse onderzoekers van verschillende universiteiten bijeenkomen om kennis te delen. Het betreft met name kennis op het gebied van technische aspecten, hoe iPS gemaakt kunnen worden, veiligheid, genetische condities en het optimaal differentiëren (gericht laten uitrijpen tot een bepaald celtype) van iPS cellen. Daarnaast biedt deze samenwerking de mogelijkheid met bedrijven te onderhandelen door centraal inkopen van groeifactoren, media en materialen. Hierdoor wordt het Nederlandse onderzoeksveld versterkt.

De beschikbaarheid van onderzoeksinfrastructuren en productiefaciliteiten is van groot belang voor deze innovatie. Zoals eerder werd toegelicht, werken verschillende onderzoeksgroepen met iPS en hebben daarvoor researchfaciliteiten opgezet. Voor klinische toepassing is het werk onder GMP condities noodzakelijk. Zowel het LUMC als Sanquin nemen initiatieven voor het opzetten van iPS faciliteiten. Vanuit het Hubrecht Instituut wordt een Europees netwerk gecoördineerd om de verdere ontwikkeling en toepassing van organoïde, blastoïde en gastruloïde modelsystemen te faciliteren. Hierbij zijn ook jonge biotech bedrijven betrokken. In verband met de capaciteit van faciliteiten en verschillende eisen voor de diverse toepassingsgebieden is verdere inventarisatie voor het opzetten van faciliteiten in Nederland van belang. Dit onderdeel dient nader met de verschillende stakeholders worden uitgewerkt.

## 8 Welke ethische vragen brengt het onderzoek met zich mee?

Medisch wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van stamcelonderzoek werpen nieuwe ethische en maatschappelijke vragen op. Een onderzoeksprogramma op het gebied van iPS zal daar rekening mee moeten houden. Dit kan door in de programmering vragen op het gebied van ELSI (Ethical, Legal and Social Issues) mee te nemen. Ook kan een verkenning van ELSI aspecten worden uitgevoerd.

In de Nota Medische Ethiek (kst. 34990-1) is reeds een aantal ethische vragen gesteld:

- Wat betekent het als we uit volwassen cellen ook humane embryoachtige modellen kunnen maken, waar geen eicel en zaadcel meer aan te pas komt?
- Welke morele dilemma's brengt dit met zich mee, zeker wanneer deze embryo-achtige structuren steeds beter lijken op natuurlijke embryo's?

Deze en andere ethische vragen worden momenteel verder onderzocht in een door ZonMw gefinancierd onderzoekproject. Hierin komen ook juridische vragen aan de orde, waaronder de vraag of de Nederlandse Embryowet voldoende op de ontwikkeling van embryo modellen is voorbereid.

Uit deze verkenning zijn verder nog ethische vragen voortgekomen waaronder:

- Wat beschouwt men als een embryo en waarom?
- Moeten bepaalde embryo-achtige structuren wel of niet als menselijke embryo's beschouwd worden en waarom?
- Welke morele aspecten zijn er bij kiembaanmodificatie ter voorkoming van erfelijke ziekten?
- Welke morele aspecten zijn er bij geslachtscellen die ontstaan uit iPS cellen?
- Welke morele dilemma's brengt een embryoachtige structuur met zich mee dat tot stand is gebracht met uit iPS gegenereerde eicellen en zaadcellen en dat niet tot een volwaardig embryo kan uitgroeien?<sup>16</sup>

Door middel van co-creatie door ethici, verschillende wetenschappelijke disciplines en maatschappelijke partijen kunnen deze vragen in een vroeg stadium van onderzoek behandeld worden. Tevens kunnen maatschappelijke partijen meedenken en beslissen. Hierdoor zullen technologieën beter aansluiten bij de behoeften van de gebruikers waaronder patiënten.

Voor de overheid is het van belang om de ontwikkelingen en gevolgen te monitoren die ontstaan door het verruimen van wetgeving in het buitenland op het gebied van speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's. De vraag is of in de nabije toekomst wetenschappers (en later patiënten) voor een deel van het onderzoek en toekomstige behandeling naar het buitenland gaan. Met name in de voortplantingsgeneeskunde kan dit tot ongewenst medisch toerisme leiden.

Daarnaast is het belangrijk om ook het maatschappelijk debat te voeren, zodat de mensen op de hoogte blijven van nieuwe technologieën, hierover kunnen meedenken en meebeslissen. Hiervoor is meer publieksvoorlichting nodig. Deze voorlichting zou gericht moeten zijn op het informeren van beleidsmakers, algemeen publiek en patiëntengroepen over deze innovaties in het stamcelonderzoek en de mogelijkheden en onmogelijkheden voor therapeutische en preventieve toepassingen.

## 9 Conclusie

Nederland heeft een sterk onderzoekspotentieel op het gebied van ontwikkelingsbiologie en stamcellen. Dat onderzoek levert belangwekkende onderzoeksmodellen op, die op sommige deelterreinen een alternatief bieden voor onderzoek met embryo's (zie tabel X voor een compleet overzicht). Door onder andere het gebruik van iPS worden in Nederland geen (rest)embryo's meer gebruikt om embryonale stamcellen uit te isoleren. Preventie van erfelijke aandoeningen is met deze modellen echter niet mogelijk.

De ontwikkeling van embryonale modelsystemen op grond van iPS staat nog in de kinderschoenen. Er is een vertaalslag nodig van onderzoek bij de muis naar menselijke cellen. Dit vraagt om investeringen in infrastructuur, consortiumvorming en (internationale) samenwerking. Sommige onderzoekers verwachten dat deze modelsystemen (blastoiden en gastruloiden) in de toekomst mogelijkheden bieden voor onderzoek naar de ontwikkeling van embryo's (vanaf dag 5 in de ontwikkeling) en de invloed van voeding, geneesmiddelen en leefstijlfactoren. Nederland heeft een uitstekende uitgangspositie op dit internationaal zeer competitieve terrein, maar ook andere landen investeren momenteel in dit veelbelovende onderzoek.

Hoewel de nieuwe modellen de behoefte aan embryo's en embryonale stamcellen waarschijnlijk voor een deel kunnen verminderen, blijft behoefte bestaan aan het speciaal tot stand brengen van embryo's en het gebruik van restembryo's voor specifieke medisch-wetenschappelijke vragen met belangrijke praktische en ethische implicaties. Het betreft hier onder meer onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van nieuwe technieken in de geassisteerde voortplanting, het ontwikkelen van vrouwelijke iPS cellijnen en het verifiëren van nieuwe modellen zoals de blastoiden en gastruloiden ten opzichte van humane embryo's.

Voor onderzoek naar erfelijke ziekten bestaat er in het onderzoeksveld grote behoefte aan het ontwikkelen van op iPS gebaseerde modellen. iPS cellen en organoiden worden gebruikt om het ziektemechanisme te onderzoeken en daarmee te komen tot nieuwe behandelingen. Wanneer uitgegaan wordt van cellen van de patiënt, is het zelfs mogelijk om in het laboratorium uit te zoeken welke behandeling bij de individuele patiënt werkzaam is (personalised medicine). iPS modellen bieden voor de (farmaceutische) industrie een mogelijkheid om in een vroeg stadium geneesmiddelen te testen op humane cellen. Een bijkomend voordeel van de modellen is een vermindering in het gebruik van proefdieren en het bevorderen van modellen die een meer voorspellende waarde hebben voor de humane patiënt. Deze ontwikkeling past bij het kabinetsbeleid in zake Transitie Proefdiervrije Innovaties (TPI).

iPS kunnen in de nabije toekomst ook worden ingezet bij de behandeling van (erfelijke) aandoeningen met celtherapeutische interventies. Nederland heeft op dit gebied een gunstige uitgangspositie, maar loopt achter in het translationele onderzoek.

Het iPS onderzoek in Nederland heeft een goede internationale positie. De internationale competitie is sterk, langdurige investering om de positie te behouden is van belang. Het onderzoek werpt nieuwe ethische, juridische en maatschappelijke vraagstukken (ELSI) op die in een vroeg stadium onderzocht dienen te worden. Wanneer deze ELSI vragen geadresseerd worden in een vorm van co-creatie waarbij verschillende disciplines en maatschappelijke partijen betrokken worden, zullen nieuwe technologieën beter aansluiten bij de wensen en behoeften van de uiteindelijke gebruiker, waaronder de patiënt. De verwachting is dat de inzet op iPS onderzoek op korte termijn niet alleen wetenschappelijke impact, maar ook maatschappelijke en economische impact heeft.

De beschikbaarheid van onderzoek infrastructuur en productiefaciliteiten is van groot belang voor de innovatie. Het stimuleren van samenwerking binnen grote consortia versterkt het Nederlandse onderzoeksveld. Hiervoor is ook van belang om aansluiting te vinden op internationale netwerken en jonge onderzoekers te stimuleren om ervaring op te doen en nieuwe technologieën te leren in het buitenland van belang.

## 10 Aanbevelingen

Voor beantwoording van de vraag uit het regeerakkoord is inzet op iPS cellen, organoïden en embryonale modellen voor de behandeling van erfelijke ziekten noodzakelijk. Nederland speelt nu al een leidende rol op het vlak van organoïde, blastoïde en gastruloïde technologieën. Het betreft zeer competitieve vakgebieden, waarin de huidige voorsprong snel verloren kan gaan. ZonMw stelt een programma voor met twee hoofdlijnen.

De eerste hoofdlijn is de ontwikkeling van een breed scala van iPS cellijnen en organoïden voor onderzoek naar erfelijke ziekten en veel voorkomende (ouderdoms-)aandoeningen. Dit geldt voor zowel onderzoek naar ziektemechanismen als voor het ontwikkelen en testen van (potentiële) geneesmiddelen en therapieën. Dit onderdeel levert naar verwachting op korte termijn impact op voor patiënten.

De tweede hoofdlijn van het programma richt zich op de verdere ontwikkeling van embryonale modellen. In deze onderzoekslijn kan de waarde van de modellen voor verschillende aandoeningen bestudeerd worden. Voor zowel de blastoïden als de gastruloïden geldt dat de vertaling gemaakt moet worden naar humane modellen. Verder is onderzoek nodig om vast te stellen hoe goed de modellen overeenkomen met echte embryo's. Het onderzoek in deze hoofdlijn is in een vroeger stadium van ontwikkeling, waardoor pas op langere termijn resultaten voor patiënten worden verwacht.

Het is wenselijk dat het programma multidisciplinair onderzoek stimuleert waarbij sterktes van verschillende wetenschappelijke disciplines op het gebied van stamcelonderzoek, erfelijke ziektes, embryologie (IVF) en klinici in nieuwe consortia verbonden worden. Door jonge onderzoekers op te leiden in dit veld, wordt de kwaliteit en het onderzoeksveld bestendigd en daarmee de leidende positie van Nederland. Binnen de consortia kan de internationale samenwerking verstevigd worden door bijvoorbeeld jonge onderzoekers een periode ervaringen te laten opdoen in een buitenlands lab. Zij kunnen daar nieuwe technologieën leren om deze vervolgens in Nederland te implementeren.

Binnen het programma moet het gebruik van Infrastructuur, het uitwisselen van kennis - en de ethische discussie binnen het onderzoek gestimuleerd worden. Met name in de tweede hoofdlijn moet ELSI onderzoek een belangrijke plaats krijgen. Een deel van het onderzoek, met name op het gebied van de ontwikkeling en screening van geneesmiddelen is gebaat bij publiek-private samenwerking. De verwachting is dat het programma niet alleen maatschappelijke impact, maar ook economische impact heeft door interesse van de industrie in de verschillende modellen en doordat resultaten van het onderzoek naar verwachting mogelijkheden bieden voor nieuwe bedrijvigheid. Om een positieve impact te bevorderen, worden de resultaten uit het programma gedeeld met het algemene publiek en beleidsmakers.

## 11 Literatuurlijst

1. Nota Medische Ethiek ([kamerstuk 34990-1](#))
2. Onderzoek naar speciaal kweken ([Pallas 2015](#))
3. Embryowet. [wetten.overheid.nl/BWBR0013797](http://wetten.overheid.nl/BWBR0013797)
4. Evaluatie Embryowet 2006. [Rapport](#)
5. Evaluatie Embryowet 2012. [Rapport](#)
6. Ingrijpen in het DNA van de mens-Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie, COGEM/Gezondheidsraad 2017. [Rapport](#)
7. Kamerbrief van minister Schippers op het rapport van COGEM en Gezondheidsraad ([kamerstuk 23923-101](#))
8. [John Gurdon en Shinya Yamanaka](#) ontvingen de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde in 2012 voor hun ontdekking dat het mogelijk is om uitgerijpte cellen te herprogrammeren tot pluripotente stamcellen.
9. Rivron et al. Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature* 2018; 557: 106-111.
10. Van den Brink et al. Symmetry breaking, germ layer specification and axial organisation in aggregates of mouse embryonic stem cells. *Development* 2014; 141: 4231-4242.
11. Beccari et al. Multi-axial self-organization properties of mouse embryonic stem cells into gastruloids. *Nature* 2018; 562: 272-276.
12. Zhou et al. Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell* 2018; 18: 330-340.
13. Yamashiro et al. Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro. *Science* 2018; 362:356-360
14. Ter voorbereiding op het rondetafelgesprek van de Vaste commissie voor VWS op 4 juni 2018 omtrent het kweken van embryo's, hebben de wetenschappers hun visie beschreven in *position papers*. Deze documenten zijn [hier](#) te vinden.
15. Het verslag van het rondetafelgesprek van de Vaste commissie voor VWS op 4 juni 2018 omtrent het kweken van embryo's is [hier](#) te downloaden.
16. Dondorp en De Wert. Embryonale stamcellen zonder pijn? Signalering ethiek en gezondheid 2005 Gezondheidsraad [Dossier](#)



## **Bijlage A Passage Regeerakkoord**

### **Passage omtrent pluripotente stamcellen uit het Regeerakkoord 2017 – 2021 'Vertrouwen in de toekomst' d.d. 10 oktober 2017.**

#### **Uit hoofdstuk 1 Investeren voor iedereen, paragraaf 1.4 Zorg, sectie Medisch-ethische onderwerpen, p 18:**

Ook is aparte aandacht nodig voor het vraagstuk van onderzoek met embryo's en de mogelijkheid DNA van embryo's te veranderen ('kiembaanmodificatie'). Onderzoek met embryo's is gericht op het voorkomen van diverse ziekten. Toestemming voor het kweken van embryo's louter voor onderzoeksdoeleinden zou de Nederlandse medische wetenschap bevorderen. De huidige wet- en regelgeving in Nederland is restrictief. Hiermee is Nederland geen uitzondering. Er zijn maar enkele landen waar het kweken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden minder beperkingen kent (België, Zweden, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Japan). Een verruiming van de huidige regelgeving op dit gebied is een zeer fundamentele kwestie die ook volgens de Gezondheidsraad niet los gezien kan worden van een bredere discussie die de ethische en maatschappelijke aspecten omvat. Het kabinet zal deze discussie stimuleren en tegelijkertijd inzetten op alternatieven. Het beleid met betrekking tot restembryo's die ontstaan in het kader van IVF-behandelingen en worden gebruikt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek, blijft intact. Ter beperking van risico's bij zeer ernstige erfelijke aandoeningen met een ongelijke geslachtsincidentie zoals LHON en erfelijke borstkanker als gevolg van mutaties in een van de BRCA-genen, worden bij geslachtscellen of embryo's de mogelijkheden voor geslachtskeuze verruimd. Verder wordt ingezet op onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. Het kabinet stelt hiervoor extra middelen beschikbaar met als doel een leidende rol te spelen in het internationale wetenschappelijke veld op dit gebied.

## **Bijlage B Paragraaf Nota Medische Ethiek**

### **Paragraaf uit de Nota Medische Ethiek d.d. 6 juli 2018.**

***Uit hoofdstuk 2 Medisch-wetenschappelijk onderzoek en technologie: onderzoek met embryo's, foetaal weefsel, lichaamsmateriaal en proefpersonen, paragraaf 2.2 Alternatieven voor onderzoek met embryo's, p 13.***

In het regeerakkoord is afgesproken dat dit kabinet zal inzetten op “onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. Het kabinet stelt hiervoor extra middelen beschikbaar met als doel een leidende rol te spelen in het internationale wetenschappelijke veld op dit gebied”. Deze ambitie is een stevige opgave en vraagt om een onderzoeksprogramma bij ZonMw. Ik heb ZonMw gevraagd een verkenning uit te voeren naar de stand van zaken van dit onderzoeksveld en van daaruit te bezien wat nodig is om de ambities van het kabinet te realiseren. Ik verwacht de resultaten van deze verkenning in september en zal vervolgens besluiten over de omvang, looptijd en focus van het stimuleringsprogramma.

Overigens publiceerden Nederlandse onderzoekers begin mei in het gezaghebbende tijdschrift Nature over hun successen met kunstmatige muizenembryo's. Uit geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen), dat zijn stamcellen die gecreëerd zijn uit volwassen cellen in dit geval van een muis, hebben zij in een kweekschaal embryoachtige structuren weten te creëren. Deze embryoachtige structuren leken behoorlijk goed op natuurlijke embryo's en bleken zelfs te kunnen innestelen in de baarmoeder van een muis. Deze spectaculaire ontwikkeling is een belangrijke stap in het onderzoek naar alternatieven voor onderzoek met natuurlijke embryo's. Ik verwacht dan ook dat dit type onderzoek een prominente plek krijgt in de verkenning die ZonMw momenteel uitvoert.

Vanzelfsprekend brengt deze ontwikkeling ook veel ethische vragen met zich mee. Wat betekent het als we uit volwassen cellen ook humane embryoachtige structuren kunnen maken, waar geen eicel of zaadcel meer aan te pas komt? Welke morele dilemma's brengt dit met zich mee, zeker wanneer deze embryoachtige structuren steeds beter lijken op natuurlijke embryo's? Ik deel dan ook de oproep die veelvuldig in de media werd gedaan: het is van belang hierover breed in de samenleving met elkaar een discussie te voeren. ZonMw heeft reeds een vierjarig ethisch parallelonderzoek uitgezet naar deze ontwikkeling, zodat ook voorzien wordt in gedegen ethische reflectie. Dit ethisch onderzoek aan het begin van deze nieuwe ontwikkeling zal tijdig tot de benodigde reflectie leiden.

## **Bijlage C Opdracht**

### **Opdracht verkenning d.d. 29 oktober 2018.**

Dit kabinet heeft besloten de wet- en regelgeving voor het doen van onderzoek met embryo's niet te verruimen totdat daarover een brede discussie over de ethische en maatschappelijke aspecten is gevoerd. Het kabinet zal deze discussie stimuleren en tegelijkertijd inzetten op alternatieven. Daarom wil het kabinet inzetten op onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. De ambitie is om Nederland een leidende rol te laten spelen in het internationale wetenschappelijke veld op dit gebied.

VWS verzoekt ZonMw om een verkenning naar de stand van het onderzoek en de toepassingsmogelijkheden van modelsystemen op basis van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen als alternatief voor onderzoek met humane embryo's en ten behoeve van het voorkomen van erfelijke aandoeningen. Concrete vragen die in de verkenning een antwoord behoeven zijn:

- Welke alternatieven zijn er?
- In hoeverre dragen de betreffende alternatieven bij aan een vermindering van de behoefte aan embryo's voor onderzoek?
- In hoeverre dragen de betreffende alternatieven bij aan het voorkomen van erfelijke aandoeningen?
- Welke andere medisch-wetenschappelijke doelen dan het voorkomen van erfelijke aandoeningen kunnen bereikt worden met deze alternatieven?
- Wat is nodig voor een verdere ontwikkeling van deze alternatieven tot adequaat modelsysteem?
- Op welk (deel-)gebied kan Nederland internationaal een leidende rol spelen en wat is daarvoor nodig?

## **Bijlage D Verslag bijeenkomst nadere uitwerking stamcelonderzoek**

### **Embryologische modelsystemen: (On)mogelijkheden van de huidige wetenschap**

**Op vrijdag 13 juli organiseerde ZonMw een invitational conference over nieuwe modelsystemen in embryologie en ontwikkelingsbiologie. Een brede groep deskundigen uit onderzoek, ethiek en kliniek boog zich over de vraag, wat nieuwe ontwikkelingen in embryologische modelsystemen betekenen voor het onderzoek in Nederland. Het gesprek vond plaats tegen de achtergrond van het regeerakkoord en de nota Medische Ethiek, waarin wordt vastgesteld dat het kabinet inzet op het gebruik van geïnduceerde pluripotente stamcellen in onderzoek, als alternatief voor onderzoek met embryo's.**

#### **Samenvatting:**

Nederland loopt voorop in het onderzoek naar embryo-achtige structuren uit (geïnduceerde) pluripotente stamcellen (iPS cellen), zogeheten blastoïden en gastruloïden en het genereren van geslachtscellen (gameten) in vitro. Deze nieuwe technieken bieden veel mogelijkheden voor onderzoek in de ontwikkelingsbiologie en de embryologie, onder meer voor het beter begrijpen hoe weefsels en organen zich ontwikkelen, wat er mis gaat in het geval van genetische aandoeningen en hoe aangeboren afwijkingen kunnen worden voorkómen. Zo kan de invloed van chemische stoffen en leefstijlfactoren op de embryonale ontwikkeling in kaart worden gebracht, zonder totstandbrenging van embryo's van mens of dier en met relatief weinig proefdieren. Aangezien iPS cellen gemaakt kunnen worden uit cellen van patiënten met erfelijke aandoeningen, kan ook het effect van specifieke mutaties op de ontwikkeling van vroege fasen van het embryo onderzocht worden. Daarnaast kunnen deze structuren in de toekomst mogelijk ook worden ingezet als bron voor transplanteerbare cellen, weefsels of zelfs organen ter behandeling van dergelijke aandoeningen.

Een belangrijke beperking door de huidige wetgeving is dat de eerste drie tot vier dagen van de embryonale ontwikkeling niet onderzocht kunnen worden. De zogeheten restembryo's die overblijven uit ivf-procedures zijn immers al vier dagen oud en hebben bovendien een sterk wisselende kwaliteit. Blastoïden en gastruloïden zijn modelsystemen voor stadia na de vierde dag van de embryonale ontwikkeling. Voor sommige vormen van onderzoek, bijvoorbeeld de invloed van kweekmedia op de allereerste celdelingen van het embryo –en mogelijk daarmee op de toekomstige gezondheid van ivf-kinderen-, blijft het noodzakelijk om te werken met embryo's die voor dit doel tot stand worden gebracht ('kweekembryo's'<sup>2</sup>). Ook voor innovatieve ontwikkelingen voor het herstel van de vruchtbaarheid van jongens die met chemotherapie behandeld zijn, is het huidige verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek een belangrijke beperking.

Het onderzoek met bovengenoemde modelsystemen biedt voor sommige vraagstukken een alternatief voor onderzoek met embryo's. Tegelijkertijd hebben modelsystemen dusdanige beperkingen dat de behoefte aan het 'kweken' van embryo's voor belangrijk klinisch onderzoek blijft bestaan.

---

2 De term 'kweekembryo's' wordt hier gebruikt voor embryo's die speciaal voor onderzoek tot stand gebracht worden. Dit is volgens de huidige Embryowet niet toegestaan. Voor nadere uitleg zie kadertekst.

## **Verslag**

Dagvoorzitter prof. dr. Christine Mummery (LUMC) en ZonMw directeur Henk Smid openden de bijeenkomst. Ze legden uit dat de uitkomst van deze middag de eerste basis zou leggen voor een eventueel ZonMw programma rond alternatieven voor 'kweekembryo's'. Mummery maakte duidelijk dat de bijeenkomst een open karakter had; ze vroeg de deelnemers om open en realistisch te zijn over de mogelijkheden van de wens van het kabinet om in te zetten op onderzoek naar alternatieven voor 'kweekembryo's' (zie ook kadertekst). Het zou in de bijeenkomst moeten gaan over wetenschappelijke feiten, mogelijkheden en toekomstverwachtingen – een politieke discussie, bijvoorbeeld over de wenselijkheid van het aanpassen van de Embryowet, was nadrukkelijk niet de bedoeling. Er volgden twee plenaire presentaties, waarna het gezelschap in twee subgroepen de vooraf opgestelde vragen probeerde te beantwoorden.

### **Embryowet en 'embryo-paragraaf' regeerakkoord**

Volgens de Embryowet uit 2002 is een embryo een 'cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens'. Artikel 24 van deze wet verbiedt het om 'een embryo speciaal tot stand te brengen en speciaal tot stand gebrachte embryo's te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek en andere doeleinden dan het tot stand brengen van een zwangerschap'. Het zijn deze speciaal voor de wetenschap tot stand gebrachte embryo's die we in dit verslag aanduiden als '**kweekembryo's**'. In artikel 24 van de Embryowet staat ook dat het verboden is 'een embryo buiten het menselijk lichaam zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen'. Deze laatste regel is toegevoegd vanwege het tijdstip waarop het centraal zenuwstelsel zich begint te ontwikkelen, de zogeheten gastrulatie.

In het regeerakkoord staat: "Ook is aparte aandacht nodig voor het vraagstuk van onderzoek met embryo's en de mogelijkheid DNA van embryo's te veranderen ('kiembaanmodificatie'). Onderzoek met embryo's is gericht op het voorkomen van diverse ziekten. Toestemming voor het kweken van embryo's louter voor onderzoeksdoeleinden zou de Nederlandse medische wetenschap bevorderen. De huidige wet- en regelgeving in Nederland is restrictief. Hiermee is Nederland geen uitzondering. Er zijn maar enkele landen waar het kweken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden minder beperkingen kent (België, Zweden, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Japan). Een verruiming van de huidige regelgeving op dit gebied is een zeer fundamentele kwestie die ook volgens de Gezondheidsraad niet los gezien kan worden van een bredere discussie die de ethische en maatschappelijke aspecten omvat. Het kabinet zal deze discussie stimuleren en tegelijkertijd inzetten op alternatieven. Het beleid met betrekking tot restembryo's die ontstaan in het kader van ivf-behandelingen en worden gebruikt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek, blijft intact. Ter beperking van risico's bij zeer ernstige erfelijke aandoeningen met een ongelijke geslachtsincidentie zoals LHON en erfelijke borstkanker als gevolg van mutaties in een van de BRCA-genen, worden bij geslachtscellen of embryo's de mogelijkheden voor geslachtskeuze verruimd. Verder wordt ingezet op onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. Het kabinet stelt hiervoor extra middelen beschikbaar met als doel een leidende rol te spelen in het internationale wetenschappelijke veld op dit gebied."

### **Politieke en beleidsmatige context**

Dr Sandy Litjens, coördinerend beleidsmedewerker ethiek bij het ministerie van VWS, gaf uitleg over de vraagstelling. In het regeerakkoord staat in de paragraaf over embryo's (zie kadertekst) onder meer dat het kabinet inzet op een ethische discussie en op 'onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. Het kabinet stelt hiervoor extra middelen beschikbaar met als doel een leidende rol te spelen in het internationale wetenschappelijke veld op dit gebied.'

Het ministerie van VWS wil op grond van deze paragraaf graag een onderzoeksprogramma opzetten dat een alternatief biedt voor onderzoek met 'kweekembryo's', en waarin expliciet (ook) aandacht is voor de 'ernstige erfelijke ziekten' waarvan sprake is in het regeerakkoord. Het betreft geen programma voor het stimuleren van algemeen onderzoek met iPS cellen. De embryoparagraaf uit het regeerakkoord zegt dat de mogelijkheid om onderzoek te verrichten met restembryo's blijft bestaan. Hoewel de inzet op alternatieven op zichzelf een mooi streven is, is de vraag hoe dat aansluit bij de wetenschappelijke realiteit. Litjens sprak de hoop uit dat de bijeenkomst zou leiden tot duidelijkheid in hoeverre een programma kan bijdragen aan alternatieven en waar niet.

Er ontstond discussie over de interpretatie van de termen 'erfelijk' en 'voorkómen'. Hoe zou de minister aankijken tegen onderzoek dat bijdraagt aan een effectieve behandeling van erfelijke aandoeningen, waardoor schade voorkómen of beperkt wordt? Hoe staat het met onderzoek dat gericht is op de preventie van aangeboren afwijkingen (ook als die niet het gevolg zijn van erfelijke mutaties)? Litjens moedigde de aanwezigen aan om in een open discussie met goede argumenten te komen.

## Modelsystemen voor embryo's uit iPS

Prof. dr. Niels Geijsen (Hubrecht laboratorium) ging in op nieuwe ontwikkelingen: nieuwe modelsystemen voor de vroegere embryonale ontwikkeling (blastoiden en gastruloïden) uit iPS cellen. Recente publicaties over deze modellen van Nederlandse onderzoeksteams hebben wereldwijd veel aandacht gekregen, omdat zij de mogelijkheden voor ontwikkelingsbiologisch onderzoek in potentie enorm verruimen. Het blijkt mogelijk om uit iPS-cellen een structuur te maken ('blastoid') die lijkt op een blastocyste kort voor de innesteling, bestaande uit een trofoblast en een binnenste celmassa (*inner cell mass*). De rol van deze twee structuren en hun interactie bij de vroege ontwikkeling en de innesteling (in iedere geval in de muis) kan met blastoiden in detail onderzocht worden. En omdat men uitgaat van iPS cellen, kunnen met relatief weinig inspanning grote aantallen identieke blastoiden worden gemaakt, zodat high-throughput screening onderzoek mogelijk wordt. Een high-throughput aanpak biedt bijvoorbeeld mogelijkheden voor een eerste screening van grote aantallen potentiële geneesmiddelen of genconstructen en voor het bestuderen van signaalstoffen die de embryonale ontwikkeling beïnvloeden. Bijkomend voordeel is dat er nauwelijks proefdieren voor nodig zijn.

Gastruloïden vertegenwoordigen een wat later stadium van embryonale ontwikkeling. Deze structuren stellen onderzoekers in staat de ontwikkeling van een embryo na implantatie in vitro na te bootsen. Een groot voordeel van gastruloïden is dat zowel de placenta als de aanleg van de hersenen ontbreekt, waardoor belangrijke ethische problemen worden vermeden. Bij gastruloïden is wel al

een duidelijke differentiatie en organisatie zichtbaar. Ze hebben een 'kop' en een 'staart', voorkant en

Gastruloïden kunnen gebruikt worden voor het bestuderen van:

- Ontwikkeling van de allereerste aanleg van cellen en weefsels
- Effect van omgevingsfactoren
- Genetische defecten en aandoeningen

achterkant, een verschil tussen links en rechts. De eerste aanleg (primordia) van

orgaansystemen is met specifieke biomarkers aantoonbaar. Als het mogelijk wordt om de ontwikkeling

Blastoiden bieden mogelijkheden voor het bestuderen van:

- Moleculaire interacties en vroege celspecifieke ontwikkeling
- Moleculaire en cellulaire mechanisme van implantatie
- Screening:
  - o Regulators van ontwikkeling
  - o Effect van kweekmedium
  - o Drugs en toxines

nog enkele dagen langer voort te zetten, kunnen nog meer vragen over de vroege aanleg van organen onderzocht worden. Dat is relevant voor onderzoek naar het ontstaan van sommige erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen, hetgeen mogelijk kan bijdragen aan het voorkomen van die ziekten en/of hun symptomen. Ook kan de ontwikkeling van symmetrie en asymmetrie bestudeerd worden. Op termijn kunnen gastruloïden misschien zelfs dienen als bron voor transplanteerbare cellen of weefsels.

De mogelijkheden om blastoïden en gastruloïden uit iPS cellen te maken, betekenen belangrijke doorbraken in de ontwikkelingsbiologie, waarin Nederland voorop loopt (naast centra in het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland). De modelsystemen zijn voorlopig alleen nog ontwikkeld met iPS cellen uit de muis, maar de verwachting is dat humane blastoïden en gastruloïden binnen enkele jaren ontwikkeld zullen worden. Ook verwacht Geijssen dat sommige van de huidige beperkingen (bijvoorbeeld het ontbreken van zogeheten endoderm ontwikkeling in de 'embryonale' *binnenste celmassa* van de blastoïden) met verbetering van de kweektechniek opgelost kunnen worden.

In de context van alternatieven voor kweekembryo's blijft de belangrijkste beperking dat zelfs blastoïden geen model zijn voor de allereerste dagen van de embryonale ontwikkeling, vanaf de bevruchting tot aan de blastocyste stadium. Belangrijke onderzoeksvragen, bijvoorbeeld op het gebied van ivf kweekmedia of bevruchting met sperma uit voorlopercellen (zie volgende paragraaf) hebben juist betrekking op deze essentiële eerste dagen van de embryonale ontwikkeling. Deze vragen kunnen dus niet beantwoord worden met de nieuwe modelsystemen.

### **Mogelijkheden en onmogelijkheden van modelsystemen**

In de levendige gesprekken in de werkgroepen kwamen in de eerste ronde de mogelijke toepassingen van alternatieve (liefst humane) modelsystemen aan de orde, zoals de blastoïden en gastruloïden. Men begon met een inventarisatie, voor welk onderzoek embryo's (of alternatieven) nodig zijn. Het betreft bijvoorbeeld fundamenteel onderzoek in embryologie en ontwikkelingsbiologie naar de vroege fase van de ontwikkeling van een embryo en de invloed van specifieke genen daarop. Ook onderzoek naar kiembaanmodificatie valt in deze categorie. Relevant voor de huidige klinische praktijk is het onderzoek in de klinische genetica (pre-implantatie genetische diagnostiek, PGD) en naar fertiliteitsproblemen en geassisteerde voortplanting (ivf).

In de huidige situatie leidt slechts een derde van de bijna 15.000 ivf procedures per jaar tot een voldragen zwangerschap. Onderzoek naar de implantatie is gericht op verbetering van deze resultaten. Dit onderzoek maakt momenteel gebruik van restembryo's; blastoïden bieden in de toekomst mogelijk een alternatief. Voor sommige onderzoeksvragen rond ivf en de innesteling zijn kweekembryo's echter onmisbaar. Dit betreft vooral preklinische testen van nieuwe technieken en producten zoals kweekmedia. Het kweekmedium dat gebruikt wordt gedurende de bevruchting en de eerste dagen van de ontwikkeling is van invloed op het geboortegewicht van het kind. Veel ivf-kinderen komen met een relatief laag geboortegewicht ter wereld; een laag geboortegewicht is een risicofactor voor chronische aandoeningen later in het leven, zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Dit onderzoek is dus van groot belang voor de meer dan 5000 ivf-kinderen die jaarlijks in Nederland geboren worden. Voor dit onderzoek bestaat nog geen modelsysteem dat de humane situatie voldoende benadert.

Een ander voorbeeld van een onderzoeksvraag die alleen met kweekembryo's beantwoord kan worden, betreft het latere herstel van de fertiliteit van jonge jongens die behandeld worden met intensieve chemotherapie. Stamcellen in de testikels die later sperma gaan produceren, worden weggenomen en ingevroren. Als de jongen goed geneest en de volwassen leeftijd bereikt, kunnen in de toekomst deze cellen in het laboratorium opgekweekt en teruggeplaatst worden, waardoor spermaproductie mogelijk wordt. Het preklinische onderzoek naar deze methode is al vergevorderd.

Een essentiële stap zou zijn om vast te stellen of deze spermacellen in staat zijn om een eikel te bevruchten en/of hieruit een normaal embryo ontstaat. Dit is echter in strijd met de huidige Embryowet.

Wat zouden denkbare alternatieven zijn voor kweekembryo's? Sommige vragen in het onderzoek naar de vroegste stadia van de embryonale ontwikkeling kunnen beantwoord worden met parthenoten (eicellen die zonder sperma worden aangezet tot deling) of met triploïde systemen (eicellen die bijvoorbeeld bevrucht zijn met twee spermacellen en daardoor niet levensvatbaar zijn). Er zijn aanwijzingen dat tussen iPS cellen zich soms totipotente stamcellen bevinden, die lijken op de cellen uit de 3e tot 4e dag van de embryonale ontwikkeling.

In de toekomst wordt het mogelijk om geslachtscellen te maken uit iPS cellen en daaruit een embryo tot stand te brengen, door een reguliere eikel te bevruchten met sperma uit iPS cellen (of door met regulier sperma een iPS eikel te bevruchten). Om te voorkomen dat zulk onderzoek in strijd is met de Embryowet, zouden genen in de iPS cel aangepast kunnen worden zodat de model-embryo's die hieruit voortkomen onmogelijk kunnen uitgroeien tot een mens en dus geen embryo's zijn in de zin van de wet (zie kadertekst).

Blastoïden en gastruloïden bieden kansen voor het verder bestuderen van de (latere) embryonale ontwikkeling. Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van dierlijke embryo's, bijvoorbeeld runderembryo's voor het bestuderen van gastrulatie en orgaanvorming. Onderzoekers geven aan dat ook chimera's van mens en dier perspectieven bieden, bijvoorbeeld voor onderzoek naar het kweken van menselijke organen voor transplantatie in dierlijke gastheren. Voor onderzoek naar innesteling van embryo's zijn bovendien organoïden nodig die het endometrium nabootsen.

Klinische vooruitgang, onder meer op het gebied van erfelijke ziekten, kan zeker verwacht worden van blastoïde en gastruloïde modelsystemen (gekweekt uit (humane) iPS cellen), of door het genereren van geslachtscellen uit iPS cellen. Dit onderzoek maakt het bijvoorbeeld mogelijk om uit cellen van patiënten met een erfelijke ziekte modelsystemen te ontwikkelen waarmee bekeken wordt wat de gevolgen zijn van hun specifieke mutatie op de vroege ontwikkeling. Dit lijkt op het onderzoek met organoïden uit het *personalised medicine* onderzoek. De gastruloïden zijn bruikbaar voor onderzoek naar aandoeningen waarbij de symmetrieassen in het menselijk lichaam van belang zijn, zoals aanlegstoornissen in de grote bloedvaten. De blastoïden en vergelijkbaar onderzoek aan totipotente stamcellen kunnen bijdragen aan meer inzicht in de rol van trofoblast en placenta bij de mens; er bestaat nog onduidelijkheid over de verschillen tussen mens en muis op dit gebied. Het is aannemelijk dat sommige aandoeningen ontstaan of verergeren door doorbloedingsproblemen in de placenta die te maken hebben met dieet en leefstijl van de moeder. Inzicht in de chemische prikkels die hierop van invloed zijn kan leiden tot preventie van aangeboren afwijkingen en theoretisch zelfs (epigenetische) modificatie van erfelijke afwijkingen.

### **Een leidende rol voor Nederland**

Het regeerakkoord spreekt de ambitie uit dat Nederland een leidende rol gaat spelen in het onderzoek met iPS ter voorkoming van erfelijke ziekten. Deze ambitie werd in de discussie toegespitst op het werken met embryo modelsystemen. Nederland speelt nu al een leidende rol op een aantal terreinen. Het betreft zeer competitieve vakgebieden, waarin een voorsprong snel verloren kan gaan, dus investeringen op deze terreinen zijn zeer gewenst.

Die voorsprong geldt bijvoorbeeld voor de blastoïden en gastruloïden. Ook in het translationele en klinische onderzoek op het gebied van ivf is Nederland internationaal koploper, mede dankzij het unieke gegeven dat ivf in Nederland in het basispakket zit. Door het ontbreken van commerciële

drijfveren is multicenter onderzoek bij ons gemakkelijker en gaat het om aantoonbare voordelen van vernieuwingen, geen innovaties 'voor de sier'. Koploper is Nederland ook in de klinische genetika en genetische diagnostiek, met name ook in de toepassing van genome sequencing; op het terrein van de PGD behoren we tot de betere spelers wereldwijd. We hebben verder een leidende positie in screening van gekweekte 3D-organoïden en disease modelling, op het terrein van (CRISPR) editing van iPS cellen en gametogenese.

Een vak dat in het kader van al deze ontwikkelingen om versterking vraagt is de ontwikkelingsbiologie, ooit een zwaartepunt in het Nederlandse medisch-biologische onderzoek. De ontwikkelingsbiologie biedt een kader waarbinnen alle innovatieve ontwikkelingen een plaats krijgen en helpt bij het bepalen van toekomstige prioriteiten. Nederland kan hier kracht aan onttelen, juist in de concurrentie met buitenlandse centra zoals Boston, waar het onderzoek steeds meer versplintert in deelterreinen.

Het versterken van de positie van Nederland vraagt om internationale samenwerking. Daarmee kunnen we expertise binnenhalen die hier nog ontbreekt, houden we contact met andere koplopers en bieden we jonge wetenschappers de mogelijkheid om na een aantal jaren elders ervaring opgedaan te hebben, terug te keren naar Nederlandse topinstituten. Een programma dat de vorming van netwerken en consortia stimuleert is dus gewenst.

Op nationaal niveau is uiteraard investering nodig in talent, personeel en infrastructuur. Daarbij is het ook belangrijk om beperkingen en knelpunten in kaart te brengen, zoals bijvoorbeeld de soms langdurige procedures bij medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en het feit dat sommige METC's op lokaal niveau elders goedgekeurde parapluprotocolen (bijvoorbeeld voor iPS toepassingen) nogmaals gedetailleerd willen toetsen. Hier is mogelijk een rol weggelegd voor de CCMO en/of het ministerie.

Om het maatschappelijk draagvlak te vergroten en duidelijk te maken wat de mogelijkheden en onmogelijkheden zijn van het huidige onderzoek, is ook meer publieksvoorlichting nodig. Het maatschappelijk debat moet vanuit de wetenschap gevoed worden met nuchtere feiten en aansprekende realistische toekomstverwachtingen. Daarbij is het belangrijk om ook rekening te houden met de gevoelsmatige kant. Zeker bij gevoelige onderwerpen als voortplanting, erfelijkheid en aangeboren afwijkingen bestaat er soms een kloof tussen de rationele wetenschappelijke benadering en 'wat goed voelt' voor grote delen van de bevolking.

Binnen een programma rond embryonale modelsystemen zou het dan ook verstandig zijn om budget te reserveren voor vragen op het gebied van ELSI (ethical, legal and social issues). Dit ELSI-onderzoek moet gericht zijn op de formulering van een beargumenteerd en met het oog op nieuwe ontwikkelingen houdbaar normatief kader waarin de voorwaarden worden aangegeven waarbinnen specifieke toepassingen aanvaardbaar kunnen zijn. De ontwikkeling van de nieuwe techniek en de normatieve kaders moeten vanaf het begin samen lopen. Naast een verkenning van de ELSI aspecten van de huidige mogelijkheden, kan daarbij ook alvast worden geanticipeerd op toekomstige ontwikkelingen. Wat zou bijvoorbeeld de ethische status van blastoïden worden als blijkt dat zij wel kunnen uitgroeien tot volwaardige individuen? Dit wordt onderzocht in een vierjarig project, gefinancierd door ZonMw. Zoals uit deze en andere kwesties blijkt, betreft het een veld dat volop in ontwikkeling is, zowel wat betreft de technische mogelijkheden als de ethische discussies.

### **Aanbevelingen voor een mogelijke call**

Als het ministerie van VWS in het verlengde van het regeerakkoord zou besluiten tot een programma op het gebied van embryonale modelsystemen, zijn er volgens de meeste aanwezige zeker mogelijkheden voor innovatief onderzoek dat de voorloperpositie van Nederland internationaal kan versterken en kan bijdragen aan een betere behandeling van ernstige aandoeningen, waaronder erfelijke en aangeboren aandoeningen. Uit de discussie kwamen verder enkele concrete aanbevelingen naar voren, die verwerkt zouden kunnen worden in een call van een dergelijk

programma. Het gaat om het stimuleren van:

- de vorming van multidisciplinaire/complementaire consortia, bij voorkeur met een internationale component;
- onderzoek om humane blastoïden en/of gastruloïden te maken van iPS cellen (ook uit materiaal van patiënten) voor onderzoek naar het voorkomen of behandelen van ernstige genetische aandoeningen;
- onderzoek naar de mogelijkheid om uit iPS cellen eicellen te maken die vervolgens via parthenogenese of op andere manieren (niet levensvatbare) modelsystemen voor embryo's kunnen opleveren of die bevrucht kunnen worden door sperma afkomstig uit stamcellen/voorlopercellen uit de testis;
- onderzoek naar de mogelijkheid om uit iPS cellen zaadcellen te maken;
- onderzoek naar het ontstaan van symmetrie en (pathologische) asymmetrie in de vroege embryonale ontwikkeling en de invloed van genetische afwijkingen hierop;
- onderzoek naar vragen op het gebied van ELSI (ethical, legal and social issues);
- voorlichtingscampagnes om beleidsmakers, algemeen publiek en patiëntengroepen te informeren over (aanstaande) ontwikkelingen in dit veld en de mogelijkheden en onmogelijkheden voor therapeutische en preventieve toepassingen.

## **Bijlage E Deelnemers aan de bijeenkomst nadere uitwerking stamcelonderzoek**

Prof. dr. C.A. van Blitterswijk, Universiteit Maastricht  
Dr. S.C van den Brink, Hubrecht Instituut  
Dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes, LUMC  
Prof. dr. M.C. Cornel, Amsterdam UMC  
Dr. W.J. Dondorp, Universiteit Maastricht  
Prof. dr. N. Geijsen, Hubrecht Instituut  
Prof. dr. J.H. Gribnau, Erasmus MC  
Prof. dr. G. de Haan, UMCG  
Prof. dr. R.C. Hoeben, LUMC  
Dr. L.J.W. van der Laan, Erasmus MC  
Prof. dr. E. van Leeuwen, Radboud Universiteit  
Dr. S.H.M. Litjens, ministerie van VWS  
Prof. dr. S.M. van der Maarel, LUMC  
Dr. S. Mastenbroek, Amsterdam UMC  
Dr. A.D. van der Meer, Universiteit Twente  
Dr. A.P.A. van Montfoort, KLEM  
Prof. dr. C.L. Mummery, LUMC  
Prof. dr. A.M.M. van Pelt, Amsterdam UMC  
Dr. W.M.M. Pijnappel, Erasmus MC  
Dr. N.C. Rivron, Universiteit Maastricht  
Dr. B.A.J. Roelen, Universiteit Utrecht  
Prof. dr. S. Repping, Amsterdam UMC  
Dr. I.C.M. Slaper, ZonMw  
Drs. H.J. Smid, ZonMw  
Dr. W.A.G. van Zelst-Stams, Radboud UMC

Drs. P.J. van Megchelen, redacteur en verslaglegging bijeenkomst

Contactpersonen ZonMw:  
Drs. J.J.M. Selhorst  
Dr. K.E. de Rooij  
TAS@zonmw.nl

ZonMw stimuleert  
gezondheidsonderzoek en  
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070 349 51 11  
[info@zonmw.nl](mailto:info@zonmw.nl)  
[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)