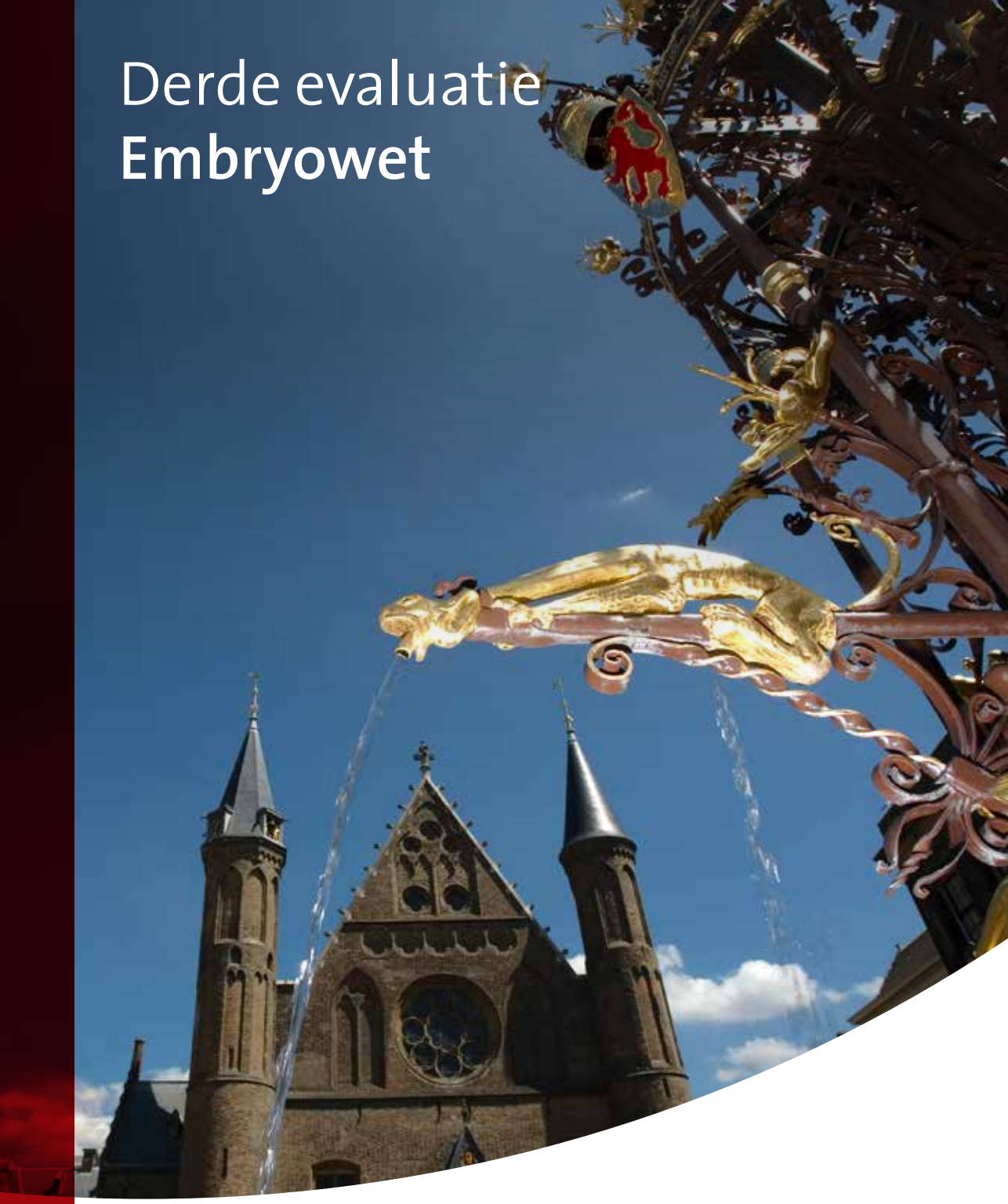
Derde evaluatie **Embryowet**



ZonMw

In de reeks evaluatie regelgeving zijn de volgende publicaties verschenen:

1 Bereidheid tot donatie van sperma bij opheffing van anonimiteitwaarborg
2 Evaluatie Wet klachtrecht cliënten zorgsector
3 Evaluatie Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
4 Evaluatie Wet medezeggenschap cliënten zorginstellingen
5 Evaluatie Wet op het bevolkingsonderzoek
6 Evaluatie Wet op de medische keuringen
7 Evaluatie Wet op bijzondere medische verrichtingen
8 Evaluatie Kwaliteitszorg zorginstellingen
9 Evaluatie Wet op de orgaandonatie
10 Evaluatie Wet bijzondere opnemingen in psychiatrische ziekenhuizen
11 Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
12 Evaluatie Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
13 Onderzoek No-fault compensatiesysteem
14 Evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
15 Tweede evaluatie Wet op de orgaandonatie
16 Onderzoek WKCZ klachtbehandeling in ziekenhuizen
17 Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
18 Evaluatie Wet op de dierproeven
19 Evaluatie Wet afbreking zwangerschap
20 Evaluatie Embryowet
21 Derde evaluatie Wet op de orgaandonatie
22 Tweede evaluatie Wet op de medische keuringen
23 Evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding
24 Tweede evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
25 Evaluatie Wet foetaal weefsel
26 Evaluatie Reclamebesluit geneesmiddelen
27 Evaluatie Zorgverzekeringswet en Wet op de Zorgtoeslag
28 Evaluatie Wet marktordening gezondheidszorg
29 Thematische Wetsevaluatie Wilsonbekwaamheid en vertegenwoordiging
30 Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
31 Sterfgevallenonderzoek 2010
32 Evaluatie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting
33 Tweede evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding
34 Thematische Wetsevaluatie Zelfbeschikking in de zorg
35 Achtergrondstudies Zelfbeschikking in de zorg
36 Evaluatie Regeling centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking in een categorie 2-geval en levensbeëindiging bij pasgeborenen
37 Tweede evaluatie Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
38 Thematische Wetsevaluatie Bestuursrechtelijk toezicht op de kwaliteit van de zorg
39 Thematische Wetsevaluatie Gedwongen zorg
40 Derde evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding

Derde evaluatie

Embryowet

Prof. dr. W.J. Dondorp [1]
Mr. dr. M.C. Ploem [2]
Prof. dr. G.M.W.R de Wert [3]
Prof. dr. M.C. de Vries [4]
Prof. mr. J.K.M. Gevers [5]

1 Socrates hoogleraar Humanisme & Ethiek van Reproductieve Genetica, GROW School for Oncology and Developmental Biology, Universiteit Maastricht
2 Afdeling Ethiek, Recht en Humaniora, Amsterdam UMC
3 Hoogleraar Biomedische Ethiek, GROW School for Oncology and Developmental Biology, Universiteit Maastricht
4 Hoogleraar normatieve aspecten van de geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
5 Emeritus hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam

Den Haag: ZonMw, februari 2021
Reeks evaluatie regelgeving: deel 50

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 hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.
Voor meer informatie over het programma Evaluatie Regelgeving kunt u contact opnemen met het secretariaat via er@zonmw.nl.

ZonMw
Laan van Nieuw Oost Indië 334
Postbus 93245
2509 AE Den Haag

T 070 349 5111
F 070 349 5100
www.zonmw.nl

150/03/2021/Jeugd, ISBN 9789057631610

Opmaak en productiebegeleiding: Piasau, Zoetermeer
(T 06 5534 7977, info@piasau.nl)

Vormgeving omslag: Katja Hilberg, Rotterdam
(T 06 1735 6488, info@katjahilberg.nl)
Fotografie Dieter Schütte

Druk: Schultenprint, Zoetermeer
(T 079 362 3612, info@schultenprint.nl)

De gebruiker mag het werk kopiëren, verspreiden en doorgeven, dan wel remixen (afgeleide werken maken), onder de volgende voorwaarden: *Naamsvermelding* (de gebruiker dient bij het werk de door de maker of de licentiegever aangegeven naam te vermelden, maar niet zodanig dat de indruk gewekt wordt dat zij daarmee instemmen met uw werk of uw gebruik van het werk), *Niet-commercieel* (de gebruiker mag het werk niet voor commerciële doeleinden gebruiken) en *Gelijk delen* (indien de gebruiker het werk bewerkt kan het daaruit ontstane werk uitsluitend krachtens dezelfde licentie als de onderhavige licentie of een gelijksoortige licentie worden verspreid) *met inachtneming van*: afstandname van rechten (de gebruiker mag afstand doen van een of meerdere van deze voorwaarden met voorafgaande toestemming van de rechthebbende), publiek domein (indien het werk of een van de elementen in het werk zich in het publieke domein onder toepasselijke wetgeving bevinden, dan is die status op geen enkele wijze beïnvloed door de licentie), overige rechten (onder geen beding worden volgende rechten door de licentie-overeenkomst in het gedrang gebracht: (i) het voorgaande laat de wettelijke beperkingen op de intellectuele eigendomsrechten onverlet; (ii) de morele rechten van de auteur en (iii) de rechten van anderen, ofwel op het werk zelf ofwel op de wijze waarop het werk wordt gebruikt, zoals het portretrecht of het recht op privacy.
Let op: Bij hergebruik of verspreiding dient de gebruiker de licentievoorwaarden van dit werk kenbaar te maken aan derden.

Inhoudsopgave

Woord vooraf 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 17
- 1.1 Achtergrond 17
- 1.2 Doel- en vraagstelling 18
- 1.3 Gevolgde aanpak 19
- 1.4 Opzet van het evaluatierapport 21

2 De embryowet 23
- 2.1 Inleiding 23
- 2.2 Beknopt overzicht van de wet 23
- 2.3 Aanpalende wetgeving 26
- 2.4 Tweede wetsevaluatie en kabinetsreactie daarop 28
- 2.5 Ontwikkelingen nadien (2013-2020) 29

3 Medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen 35
- 3.1 De definitie van ‘embryo’ 35
- 3.2 Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo’s 40
- 3.3 De veertiendagengrens 48
- 3.4 Mens-diercombinaties 51
- 3.5 Kiembaanmodificatie 54
- 3.6 Wetenschappelijk onderzoek met foetussen 58

4 Opvattingen in de samenleving 67
- 4.1 Inleiding 67
- 4.2 Onderzoek door het Rathenau Instituut 67
- 4.3 Maatschappelijke dialogen 69
- 4.4 Standpunt van patiëntenorganisaties 71

5 Ethisch perspectief 73
5.1 De definitie van ‘embryo’ 73
5.2 Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo’s 87
5.3 De veertiendagengrens 94
5.4 Mens-diercombinaties 103
5.5 Kiembaanmodificatie 116
5.6 Wetenschappelijk onderzoek met foetussen 136

6 Rechtsontwikkelingen in andere landen 145
6.1 Inleiding 145
6.2 Globaal overzicht van rechtsontwikkelingen op internationaal en Europees niveau 146
6.3 Regelgeving op nationaal niveau 150
6.4 Regelgeving in enkele specifieke landen 160

7 De Embryowet nu en in de toekomst: conclusies en aanbevelingen 191
7.1 Inleiding 191
7.2 Conclusies ten aanzien van huidig functioneren en doelbereiking van de Embryowet 191
7.3 Conclusies en aanbevelingen ten aanzien van de zes deelthema’s 194
7.4 Toekomstperspectief 206

A Samenstelling Begeleidingscommissie en Commissie evaluatie regelgeving 211
B Embryowet 213
C Geïnterviewde experts en reacties van organisaties 223
D Deelnemers online expertmeeting 15 januari 2021 225
E Afkortingen 227

Woord vooraf

Wetten worden periodiek geëvalueerd om na te gaan of de doelen die ermee worden beoogd ook werkelijk worden bereikt en of na een aantal jaren de wereld niet zo is veranderd dat aanpassingen noodzakelijk zijn. De evaluaties zoals die onder regie van ZonMw en zijn Commissie evaluatie regelgeving worden uitgevoerd dragen ertoe bij dat wet- en regelgeving gebaseerd is op rationele overwegingen en niet alleen op politieke ideologie.

Op 1 september 2002 is de Embryowet in werking getreden. Deze wet stelt vanuit het oogpunt van respect voor menselijk leven grenzen aan behandelingen met geslachtscellen en embryo's. Voor zover handelingen met geslachtscellen en embryo's op grond van deze wet niet zijn verboden, worden ze via wettelijke bepalingen aan banden gelegd. Tegelijkertijd beoogt de wet waardevol medisch-wetenschappelijk onderzoek niet onnodig te belemmeren.

Uit zowel de eerste (2006) als de tweede evaluatie (2012) van de wet bleek dat de kerndoelstelling van de wet werd bereikt. Door de onderzoekers van de laatste evaluatie werd vastgesteld dat met de klinische en wetenschappelijke vooruitgang de knelpunten sinds de eerste evaluatie eerder toe- dan afgenomen waren.

Het doel van de huidige evaluatie was opnieuw de beantwoording van de vraag of de kerndoelstelling van de wet in de praktijk nog steeds wordt gerealiseerd en of de Embryowet voldoende toekomstbestendig is ten aanzien van de medisch-wetenschappelijke en maatschappelijk ontwikkelingen.

Het evaluatieonderzoek is uitgevoerd door een samenwerkingsverband van onderzoekers van het Amsterdam UMC, de Universiteit Maastricht en het Leids Universitair Medisch Centrum onder leiding van Corrette Ploem en Wybo Dondorp.

De Commissie evaluatie regelgeving en de begeleidingscommissie die de projectgroep heeft begeleid zijn van mening dat deze multidisciplinaire projectgroep haar opdracht op een voortreffelijke manier heeft uitgevoerd. Voor u ligt een gedegen, helder geschreven rapport met veel aanknopingspunten voor aanpassingen. Extra bijzonder maakt het dat dit rapport de vijftigste publicatie in de reeks evaluatie regelgeving is. Ik spreek de wens uit dat de wetgever de weloverwogen aanbevelingen in dit rapport meeneemt in zijn overwegingen bij de herziening van de Embryowet.

Ik wil, mede namens de onderzoekers, mijn dank uitspreken aan alle personen en instanties die hebben bijgedragen aan de uitvoering van het onderzoek. Dat geldt ook voor de leden van de begeleidingscommissie die tijdens het evaluatieonderzoek als klankbord heeft gefungeerd. Een speciaal woord van dank gaat naar Ester Oldekamp, Joanne Verweij, Emma Bakker en Roos Essink voor hun bijdragen aan het onderzoek.

Didi Braat,
voorzitter CER

Samenvatting

Achtergrond en vraagstelling

De Embryowet, die in 2002 in werking trad, verbiedt bepaalde handelingen met geslachtscellen en embryo's, maar laat onder bepaalde voorwaarden ook ruimte voor terbeschikkingstelling hiervan voor de zwangerschap van een ander of voor wetenschappelijk onderzoek, al dan niet gericht op het ontstaan van een zwangerschap. Hiernaast bevat zij specifieke regels voor (medisch-ethische toetsing van) wetenschappelijk onderzoek met foetussen. Inmiddels zijn er met betrekking tot de Embryowet twee wetsevaluaties uitgevoerd (2006 en 2012). Bij zowel de eerste als de tweede evaluatie werd geconstateerd dat de belangrijkste doelstelling van de wetgever – het evenwicht tussen respect voor menselijk leven en waardigheid enerzijds en het belang van de genezing van ziekten en welzijn van minder vruchtbare paren anderzijds – wordt gerealiseerd, maar dat er tegelijkertijd knelpunten zijn die aan een optimale werkzaamheid van de wet in de weg staan.

De derde evaluatie van de wet vond plaats in 2020. Eigenlijk had zij al in 2017 moeten plaatsvinden, maar zij werd vanwege op dat moment in voorbereiding zijnde wetswijzigingen (die volgden uit de twee eerdere wetsevaluaties) enkele jaren uitgesteld.

Het doel van deze derde evaluatie was inzicht te verkrijgen in het huidige en toekomstige functioneren van de wet en hoe dat, mede gelet op regelgeving en beleid in anderen landen en de medisch-wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen, kan worden verbeterd. Daarnaast is gekeken naar de toekomstbestendigheid van de wet.
In discussies rond de Embryowet ligt het accent vaak op onderdelen van de wet die als te beperkend worden ervaren, met name in relatie tot de mogelijkheden voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek. In dit derde evaluatieonderzoek komen daarnaast ook mogelijke lacunes in de door de wetgever met de wet beoogde bescherming aan de orde, respectievelijk de vraag of op dergelijke punten aanvullende, passende regelgeving gewenst is.

De vraagstelling die aan het evaluatieonderzoek ten grondslag lag, luidde als volgt:

1 *Wordt de kerndoelstelling van de Embryowet (evenwicht tussen respect voor menselijk leven en waardigheid en het belang van de genezing van ziekten en het welzijn van minder vruchtbare paren) in de praktijk gerealiseerd?*

2 *Is de Embryowet in het licht van de medisch-wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen voldoende toekomstbestendig?*

In de evaluatie werd globaal stilgestaan bij de algemene werking van de wet, en werd uitvoeriger stilgestaan bij de volgende (zes) thema's:

a De definitie van 'embryo'
b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's
c De veertiendagengrens
d Mens-diercombinaties
e Kiembaanmodificatie
f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Deze thema's werden gekozen omdat de meeste problemen en knelpunten rond het functioneren van de Embryowet op die onderdelen betrekking hebben; deels gaat het om al langer bestaande kwesties die nog niet zijn opgelost, deels om nieuwe vragen die rijzen in verband met nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen.

Gevolgde aanpak van het onderzoek

Ethisch onderzoek

In het kader van het ethische deelonderzoek is literatuuronderzoek uitgevoerd, zijn interviews gehouden en werden vragen voorgelegd aan stakeholderorganisaties. Over alle eerdergenoemde thema's zijn afzonderlijke interviews gehouden met een aantal Nederlandse en buitenlandse experts op het gebied van de klinische embryologie, de ontwikkelingsbiologie, de reproductieve genetica en wetenschappelijk onderzoek met de foetus. Ook werd met de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) gesproken en is een aantal relevante beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen verzocht hun visie op het functioneren van de wet te geven. Aan de hand daarvan werden per deelthema eerst de relevante medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen in kaart gebracht en vond vervolgens een ethische analyse plaats. Voor zover relevant werden bij die analyse ook de uitkomsten van relevant publieksonderzoek naar opvattingen in de samenleving en die van publieke debatten betrokken.

Juridisch onderzoek

In het juridisch deelonderzoek zijn de ontwikkelingen rond de Embryowet en vergelijkbare regelgeving op internationaal niveau respectievelijk in een aantal andere landen in kaart gebracht. Daartoe is literatuur- en documentenonderzoek uitgevoerd, waarbij is gekeken naar de meest relevante parlementaire documenten, internationale jurisprudentie, (internationale) wetenschappelijke publicaties, eerder uitgevoerd onderzoek (zoals eerdere evaluaties van de Embryowet) en protocollen en richtlijnen. Bij een vijftal landen (België, Duitsland, Verenigd Koninkrijk, Spanje en Australië) is de wet- en regelgeving per deelthema onder de loep genomen om te bezien

hoe de ontwikkelingen in Nederland zich verhouden tot die in andere landen en om in de wetgeving van die landen mogelijke oplossingen te vinden voor knelpunten in onze eigen wetgeving.

Integratie ethisch en juridisch onderzoek

In de laatste fase van het evaluatieonderzoek zijn de bevindingen van het ethische en juridische onderzoek in samenhang geanalyseerd, is antwoord gegeven op hoofd- en deelvragen van de evaluatie, zijn conclusies getrokken en aanbevelingen geformuleerd. Ook is in het kader van de betreffende analyse aandacht besteed aan de toekomstbestendigheid van de wet. De onderzoekers hebben hun concept-conclusies en aanbevelingen voor nadere reflectie voorgelegd aan een groep van experts; die meeting vond op 15 januari 2021 *online* plaats; zie bijlage D voor een lijst van deelnemers.

Belangrijkste bevindingen

Algemeen functioneren van de wet

In de twee eerdere evaluaties van de Embryowet is geconcludeerd dat de wet in algemene zin goed functioneerde en dat de CCMO haar toetsende rol bij wetenschappelijk onderzoek met embryo's en de foetus op adequate wijze vervulde. Dit derde evaluatieonderzoek geeft op dit punt geen ander beeld. Vraag is wel of met een behoorlijke wetsuitvoering ook het kerndoel van de wet – bescherming van menselijk leven/menselijke waardigheid in een evenwichtige afweging met andere belangen – wordt bereikt. Het evaluatieonderzoek wijst uit dat dit in toenemende mate niet het geval is. Om te beginnen zijn er specifieke onderdelen van de wet, zoals bijvoorbeeld het verbod tot het maken van onderzoeksembryo's, waarop de wet te veel bescherming (aan ongeboren leven) biedt en te weinig rekening houdt met andere belangen, zoals het kunnen uitvoeren van belangrijk wetenschappelijk onderzoek (zie ook de deelthema's hieronder). Inmiddels dient zich – ten gevolge van de wetenschappelijke ontwikkelingen – ook een tweede probleem aan, namelijk dat er handelingen met embryo's en bijzondere menselijke cellen mogelijk zijn waarvan het onduidelijk is of die onder de bescherming van de wet (zouden moeten) vallen. Gevolg hiervan is niet alleen rechtsonzekerheid, maar mogelijk ook een beschermingstekort. Het gaat in deze overigens niet om een exclusief Nederlands probleem; ook in andere landen is de wetgeving als gevolg van voortgaande wetenschappelijke ontwikkelingen op meerdere punten onduidelijk of lacuneus (geworden). Daarbij dringen zich onvermijdelijk de nodige interpretatievragen op, inclusief de hierboven genoemde vraag hoe men de bestaande wetgeving moet toepassen: restrictief (verbieden wat niet expliciet is toegestaan) of liberaal (toelaten wat niet uitdrukkelijk verboden is).

Functioneren van de wet op deelthema's

a De definitie van 'embryo'
   De definitie van 'embryo' in de Embryowet luidt: "cel of geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens". Deze formulering, hoewel goed te begrijpen in het licht van de wens om ook embryo's ontstaan langs andere weg dan via bevruchting (zoals kloonschaap 'Dolly') onder de reikwijdte van de definitie te brengen, is niet zonder problemen. Het uitsluiten van niet-

levensvatbare embryo's (en foetussen) lijkt niet in overeenstemming met de bedoeling van de wet. Bovendien vereist de definitie extensieve interpretatie om überhaupt te kunnen worden toegepast, en is ze ook dan niet in staat op nieuwe onderzoeksterreinen zoals dat van embryo-achtige structuren (ELS) aan te geven wat wel en niet als embryo moet worden beschouwd. De conclusie is dat de huidige definitie van 'embryo' in de zin van artikel 1, onder c, van de Embryowet moet worden aangepast. Het rapport bevat een tentatief voorstel voor een nieuwe definitie die aan beide problemen tegemoet komt.

b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

In eerdere evaluaties van de Embryowet werd al aanbevolen het door de wetgever als tijdelijk bedoelde verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek (artikel 24, onderdeel a) op te heffen. De daarvoor indertijd aangevoerde argumenten gelden nog steeds. Het belang van het bedoelde onderzoek voor de beoordeling van de veiligheid van nieuwe, maar ook van al bestaande voortplantingstechnieken staat buiten kijf. Uit recent publieksonderzoek (Rathenau Instituut) en de over dit onderwerp gevoerde maatschappelijke dialoog blijkt dat in de samenleving zeer verschillend over mogelijke opheffing van het verbod wordt gedacht. De bij een aanzienlijke groep bestaande bezwaren lijken voor een belangrijk deel te berusten op bezorgdheid over een hellend vlak naar het mogelijk maken van door hen als ongewenst beschouwde reproductieve technieken zoals voortplanting met 'kunstmatige geslachtscellen' en kiembaanmodificatie. Die zorgen verdienen een plek in discussies over de vraag of, dan wel onder welke voorwaarden, die technieken aanvaardbaar zouden kunnen zijn, maar vormen geen reden voor het handhaven van het verbod in artikel 24, onderdeel a.

c De veertiendagengrens

Wereldwijd is in wetten of richtlijnen vastgelegd dat menselijke embryo's niet langer in kweek gehouden mogen worden dan veertien dagen vanaf de bevruchting. In de Embryowet is deze bepaling opgenomen in artikel 24, onderdeel e. In de praktijk was het tot nu niet mogelijk menselijke embryo's langer dan hoogstens een week in kweek te houden. Daarin lijkt nu verandering te komen. Over het grote belang van onderzoek in de periode tot aan achtentwintig dagen na de bevruchting, ook wel aangeduid als 'black box', bestaat in wetenschappelijke kring consensus. Nu de mogelijkheid van onderzoek naar het post-implantatie embryo binnen bereik lijkt te komen, rijst de vraag of het opschuiven van de veertiendagengrens aanvaardbaar kan zijn. Het evaluatieonderzoek heeft uitgewezen dat de aan die grens ten grondslag liggende overwegingen eerder pragmatisch dan moreel inhoudelijk van aard waren. Voor een latere grens zijn, naar het zich laat aanzien, sterkere morele gronden aan te voeren. Binnen ons land is een bredere reflectie op deze kwestie wenselijk, bij voorkeur via advisering door de Gezondheidsraad, waarbij zoveel mogelijk relevante perspectieven worden betrokken en ook de vraag naar het maatschappelijk draagvlak wordt verdisconteerd.

d Mens-diercombinaties

Artikel 25, onderdeel a en b, van de Embryowet stelt voorwaarden aan onderzoek met mens-diercombinaties die ofwel zijn ontstaan door bevruchting (hybriden) ofwel door het samenbrengen van menselijke en dierlijke embryonale cellen (chimaeren). De discussie gaat sinds enige jaren over twee specifieke mens-diercombinaties die thans buiten het bereik van de

Embryowet vallen, namelijk mens-diercybriden: ontstaan door het plaatsen van de kern van een menselijke cel in de ontkernde eicel van een dier, en zogenoemde hiPSC-chimaeren: ontstaan door het injecteren van menselijke pluripotente stamcellen in een dierlijk embryo. Een mogelijk criterium om te bepalen welke mens-diercombinaties onder de embryowetgeving zouden moeten vallen, is te vinden in de in 2008 geamendeerde Britse Embryowet: "embryo's die zowel menselijk als dierlijk DNA bevatten, maar waarin het dierlijk aandeel niet overheerst". Aansluiting bij deze benadering zou een logische plek geven aan 'cybriden' als één van de mogelijke mens-diercombinaties die onder de Embryowet te reguleren valt. Bovendien maakt deze benadering duidelijk waarom dat laatste juist niet geldt voor met het oog op ziektemodellen of als bron van transplantatieorganen tot wasdom te brengen hiPSC-chimaeren: dat zijn dierlijke embryo's met een (afgezien van het daarin te kweken doelorgaan) hoogstens geringe bijdrage van menselijke cellen.

e Kiembaanmodificatie

De Embryowet bevat in artikel 24, onderdeel g, een verbod op reproductieve kiembaanmodificatie. Het verbod was aanvankelijk bedoeld als een tijdelijk moratorium. Dat dit later is omgezet in een verbod voor onbepaalde tijd hing samen met Europese regelgeving. De introductie van CRISPR/Cas varianten heeft de afgelopen jaren geleid tot een herleving van de al decennia geleden extensief gevoerde ethische en juridische discussie over de aanvaardbaarheid van kiembaanmodificatie in de context van voortplanting. Het belangrijkste voordeel (indien veilig en effectief) is dat dit een duidelijke verbetering oplevert van de mogelijkheden om mensen met een hoog reproductief risico in staat te stellen een gezond kind te krijgen. De in de literatuur naar voren gebrachte bezwaren lijken onvoldoende overtuigend voor een categorisch verbod. Derhalve wordt aanbevolen het verbod in artikel 24, onderdeel g, Embryowet te heroverwegen. Aangezien opheffing niet goed mogelijk lijkt zonder wijziging van de toekomstige Europese Verordening inzake Geneesmiddelenonderzoek ('Clinical Trials Regulation'; CTR), wordt bepleit discussie hierover tijdig in Europees verband aan de orde te stellen. Intussen is het belangrijk dat de overheid duidelijk maakt dat het verbod in artikel 24, onderdeel g, Embryowet, geen op zich zelf staande belemmering voor preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van reproductieve kiembaanmodificatie impliceert.

f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Er zijn geen grote problemen bij toepassing van de relevante bepalingen van de Embryowet op wetenschappelijk onderzoek met foetussen. Drie punten verdienen niettemin aandacht. In de eerste plaats leidt de formulering van artikel 3.3 tot onduidelijkheid over de vraag door welke toetsingscommissie onderzoek bij de foetus getoetst moet worden. De onderzoekers stellen een wetswijziging voor die bewerkstelligt dat al het onderzoek waarbij de toestand van de foetus 'naar verwachting wordt gewijzigd' centraal (door de CCMO) wordt getoetst. In de tweede plaats blijkt schade aan het nageslacht standaard van de dekkingsomvang van de proefpersonenverzekering te worden uitgesloten, wat in deze context ongewenst is. Aanbevolen wordt om na te gaan hoe dit kan worden voorkomen. Ten slotte maken ontwikkelingen op het terrein van onder meer stamcel- en gentherapie het nodig om artikel 20, eerste lid, van de Embryowet aan te passen. In ieder geval moet worden voorkomen dat de uitleg van de voorwaarde dat het (therapeutische) onderzoek bij de foetus "niet kan worden uitgesteld tot na

de geboorte", een belemmering opwerpt voor onderzoek dat naar redelijke verwachting tot een betere prognose voor het toekomstige kind zal leiden dan behandeling na de geboorte.

Toekomstperspectief

Met de hiervoor voorgestelde aanpassingen lijkt de Embryowet vooralsnog voldoende te kunnen worden geactualiseerd. Daarmee kan de wet ook in de nabije toekomst een centrale rol blijven vervullen waar het de bescherming van de vroegste vormen van menselijk leven betreft. Verwante onderwerpen die niet onder dat hoofddoel vallen – zoals zeggenschap over en toetsing van menselijk lichaamsmateriaal dat geen embryo of geslachtscel in de zin van de wet is, en de toepassing van biotechnologie bij dieren en de bescherming van het welzijn van dieren– kunnen een plek krijgen in daartoe bestaande of voorgenomen wetgeving, waarbij ook te denken valt aan de aangekondigde Wet zeggenschap lichaamsmateriaal. Op de langere termijn is er echter meer nodig om de toekomstbestendigheid van de wet te verzekeren. Het gaat er dan vooral om dat de wet 'flexibeler' en minder 'technologie-afhankelijk' wordt gemaakt, waarbij onder meer te denken is aan het opnemen van (meer) delegatiebepalingen in de wet zodat de wet meer het karakter krijgt van een 'kaderwet' en het versterken van het procedurele element (toezicht en toetsing) in de wet. Verder blijft het uiteraard van belang de samenleving – via publieksonderzoek en -dialogen – te betrekken bij discussies over de inhoud van de wet en de betekenis van nieuwe ontwikkelingen in dat verband. Heeft de wetgever het belang daarvan inmiddels onderkend, zij mag niet uit het oog verliezen dat de belangrijkste verantwoordelijkheid voor de inhoud van wetgeving nog altijd op haar (democratisch gekozen) schouders rust.

Aanbevelingen

Aanbeveling 1 (wetgever)

Vervang de definitie van 'embryo' in artikel 1, onderdeel c, door een nader te specificeren definitie van 'menselijk embryo' waarin a) het klassieke scenario van bevruchting en daarop volgende ontwikkeling tot in de postimplantatiefase als uitgangspunt wordt genomen en b) vervolgens duidelijk wordt gemaakt dat langs andere weg ontstane biologische entiteiten met een menselijk genoom die dezelfde ontwikkeling (zij het niet noodzakelijk vanaf het allereerste begin) initiëren en doorlopen, ook onder de definitie vallen, en c) wordt aangegeven op grond van welk criterium dat tevens geldt voor embryo's met een gemengd menselijk en dierlijk genoom.

Tentatieve invulling:

"Embryo: a) resultaat van bevruchting van een menselijke eicel door een menselijke zaadcel, in alle stadia van de daardoor in gang gezette ontwikkeling tot aan de geboorte, dan wel b) iedere langs andere weg tot stand gekomen afzonderlijke biologische entiteit met een menselijk genoom die de sub a) bedoelde ontwikkeling, al dan niet vanaf het ééncellig stadium, repliceert, dan wel c) een embryo als bedoeld sub b) dat zowel menselijk als dierlijk DNA bevat, maar waarin het dierlijk aandeel niet overheerst."

Aanbeveling 2 (wetgever)

Voeg aan artikel 1 een nader te specificeren definitie van embryo-achtige structuren (ELS) toe.

Tentatieve invulling:

"Embryo-achtige structuur: mede uit pluripotente stamcellen ontstane zichzelf organiserende structuur die de ontwikkeling van een al dan niet compleet door bevruchting ontstaan meercellig embryo, of bepaalde deelprocessen van die ontwikkeling, geheel of gedeeltelijk nabootst."

Aanbeveling 3 (wetgever)

Stel een notificatieplicht in voor alle onderzoek waarbij handelingen met ELS worden verricht en bepaal dat uitsluitend ELS-onderzoek waarbij wordt beoogd de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen, door de CCMO moet worden getoetst. Bepaal dat op onderzoek in die categorie de bepalingen van de Embryowet van (overeenkomstige) toepassing zijn.

Aanbeveling 4 (wetgever)

Maak een einde aan het als tijdelijk moratorium bedoelde verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet op het doen ontstaan van menselijke embryo's voor andere doeleinden dan het laten ontstaan van een zwangerschap.

Aanbeveling 5 (wetgever)

Zie af van een smallere invulling van toegestane onderzoeksterreinen voor onderzoek met speciaal tot stand gebrachte embryo's. Voor alle onderzoek met menselijke embryo's dient de in artikel 10, onderdeel a, Embryowet geformuleerde voorwaarde te gelden dat "redelijkerwijs aannemelijk [moet zijn] dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap".

Aanbeveling 6 (onderzoeksveld/ KLEM)

Onderzoek de mogelijkheden voor het opstellen van prioriteringscriteria voor wetenschappelijk onderzoek waarvoor uitsluitend langs invasieve weg verkregen eicellen beschikbaar zijn.

Aanbeveling 7 (VWS)

Vraag de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van het opschuiven van de veertiendagengrens tot mogelijk achtentwintig dagen.

Aanbeveling 8 (wetgever)

Vervang de huidige 'uitgeklede' formulering van de veertiendagengrens in artikel 24, onderdeel e, en artikel 25, onderdeel b, Embryowet door een formulering die expliciet aangeeft waar het tellen moet beginnen en die bovendien verwijst naar het mogelijk al eerder zichtbaar worden van de primitiefstreep als ingebouwde rem.

Aanbeveling 9 (wetgever)

Ga na of aansluiting bij het concept van 'human admixed embryos' in de Britse HFE-Act (2008) een bruikbare benadering vormt voor het reguleren van mens-diercombinaties in de Embryowet, waaronder mens-diercybriden. Omdat het hier gaat om embryo's (zie aanbeveling 1) geldt voor onderzoek met dergelijke mens-diercombinaties de veertiendagengrens. Verder zou, net als in het huidige artikel 25, onderdeel b, Embryowet een verbod op plaatsing in een menselijke of dierlijke baarmoeder in de beoogde regeling moeten worden opgenomen.

Aanbeveling 10 (wetgever)

Zie af van regulering van voor met het oog op ziektemodellen of als bron van transplantatieorganen tot wasdom te brengen hiPSC-chimaeren onder de Embryowet. Waarborg de toetsing van onderzoek naar en toezicht op gebruik van dergelijke chimaeren in de voor de toepassing van biotechnologie bij en het welzijn van dieren relevante wetgeving, en stel daarvoor zo nodig nadere regels op. Daarbij valt te denken aan een verbod op het gebruik van niet-menselijke primaten als 'gastdier', en wellicht ook aan de voorwaarde dat een bijdrage van menselijke cellen aan de dierlijke hersenontwikkeling moet worden uitgesloten.

Aanbeveling 11 (wetgever, VWS)

Zet de benodigde stappen om het categorische verbod op reproductieve kiembaanmodificatie in artikel 24, onderdeel g, Embryowet te vervangen door voorwaardelijke toelating. Voor zover Europese regelgeving daarvoor een obstakel vormt, dient het wegnemen van die belemmering in Europees verband te worden aangekaart.

Aanbeveling 12 (VWS)

Onderstreep het belang van preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van reproductieve kiembaanmodificatie, ook als het verbod in artikel 24, onderdeel g, Embryowet, vooralsnog van kracht blijft.

Aanbeveling 13 (wetgever)

Verander artikel 3.3 van de Embryowet zodanig dat in de toekomst al het onderzoek waarbij de toestand van de foetus naar verwachting wordt gewijzigd door de CCMO wordt getoetst.

Aanbeveling 14 (wetgever, VWS)

Zet de benodigde stappen om artikel 4, tweede lid, Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (2015) zodanig aan te passen dat de daar geformuleerde uitsluitingsbepaling niet meer van toepassing is op onderzoek dat valt onder paragraaf 5 van de Embryowet.

Aanbeveling 15 (wetgever)

Voorkom dat artikel 20, eerste lid, van de Embryowet, meer in het bijzonder de uitleg van de woorden: “en dat niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte”, een belemmering opwerpt voor onderzoek dat mede is gericht op (het aantonen van) de meerwaarde van prenatale behandeling boven behandeling na de geboorte. Dit zou kunnen door aan het slot van het wetsartikel toe te voegen: “, of dat bij uitstel tot na de geboorte, naar redelijke verwachting, tot een minder goede prognose leidt”.

1

Inleiding

1.1 Achtergrond

De Embryowet, die in 2002 in werking trad, verbiedt bepaalde handelingen met geslachtscellen en embryo's, maar laat onder bepaalde voorwaarden ook ruimte voor terbeschikkingstelling hiervan voor de zwangerschap van een ander of voor wetenschappelijk onderzoek, al dan niet gericht op het ontstaan van een zwangerschap. Hiernaast bevat deze wet specifieke regels voor (medisch-ethische toetsing van) wetenschappelijk onderzoek met foetussen. Inmiddels zijn er met betrekking tot de Embryowet twee wetsevaluaties uitgevoerd (2006 en 2012).[1] Bij zowel de eerste als de tweede evaluatie werd geconstateerd dat de belangrijkste doelstelling van de wetgever – het evenwicht tussen respect voor menselijk leven en waardigheid enerzijds en het belang van de genezing van ziekten en welzijn van minder vruchtbare paren anderzijds – wordt gerealiseerd, maar dat er tegelijkertijd knelpunten zijn die aan een optimale werkzaamheid van de wet in de weg staan. Enkele daarvan werden via een wetswijziging van 10 juli 2013 gerepareerd.[2]

Medio 2018 gaf de minister van VWS opnieuw opdracht tot evaluatie van de Embryowet. Deze derde evaluatie van de wet had eigenlijk al in 2017 moeten plaatsvinden,[3] maar werd door de toenmalige minister van VWS (minister Schippers) enkele jaren uitgesteld. Zij achtte dat zinvol omdat de door haar voorgenomen wetswijzigingen naar aanleiding van de tweede evaluatie toen nog in voorbereiding waren. Zij was onder andere voornemens om ''enige ruimte te bieden aan het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek''.[4] Om op die punten tot goede voorstellen te kunnen komen, wilde de minister eerst de advisering van de Raad van State afwachten. Van concrete stappen in die richting kwam het, mede door het aflopen van de zittingstermijn van het toenmalige kabinet, niet meer. De opvolgende bewindspersoon van VWS (minister De Jonge) pakte de draad aan het begin van zijn ministerschap weer op. Hij liet in een brief van december 2017 aan de Tweede Kamer weten dat het kabinet "(...) grote waarde hecht aan maatschappelijk draagvlak, ethische reflectie en inzet op alternatieven (...)" en dat tegen die achtergrond het door zijn voorganger Schippers beoogde wetsvoorstel niet zou worden ingediend.[5] Er werd wel een beperkte wetswijziging in gang gezet die

1 Zie artikel 32 Embryowet.

2 *Stb.* 2013, 306.

3 Ibid.

4 *Kamerstukken II* 2016/17, 30486, nr. 13.

5 *Kamerstukken II* 2017/18, 34775 XVI, nr. 46, p. 6.

moest voorzien in de mogelijkheid van geslachtskeuze bij een risico op een ernstige erfelijke aandoening met een ongelijke geslachtsincidentie bij het kind, zoals Leber erfelijke optische neuropathie (LHON) en erfelijke borstkanker.[6] Dat voorstel werd in maart 2019 bij de Tweede Kamer aanhangig gemaakt;[7] via het betreffende wetsvoorstel beoogt de regering ook te regelen dat het gebruik van restmateriaal (embryo's en geslachtscellen) voor kwaliteitsbewaking in fertiliteitsklinieken op grond van de Embryowet is toegestaan (dit is nu niet geregeld).

1.2 Doel- en vraagstelling

Het doel van deze derde evaluatie is inzicht te verkrijgen in het huidige en toekomstige functioneren van de wet en hoe dat, mede gelet op regelgeving en beleid in andere landen en de medisch-wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen, kan worden verbeterd. In discussies rond de Embryowet ligt het accent vaak op onderdelen van de wet die als te beperkend worden ervaren, met name in relatie tot de mogelijkheden voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek. In dit derde evaluatieonderzoek komen daarnaast ook mogelijke lacunes in de door de wetgever met de wet beoogde bescherming aan de orde, respectievelijk de vraag of op dergelijke punten aanvullende, passende regelgeving gewenst is.

De vraagstelling die aan het evaluatieonderzoek ten grondslag ligt, luidt:

1 wordt de kerndoelstelling van de Embryowet (evenwicht tussen respect voor menselijk leven en waardigheid en het belang van de genezing van ziekten en het welzijn van minder vruchtbare paren) in de praktijk gerealiseerd?
2 is de Embryowet in het licht van de medisch-wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen voldoende toekomstbestendig?

Zoals gebruikelijk bij vervolg-wetsevaluaties wordt in deze derde evaluatie globaal stilgestaan bij de algemene werking van de wet. Het onderzoek wordt met name benut om, in het kader van de tweeledige hoofdvraagstelling, in te zoomen op een zestal 'deelthema's'.

Die thema's zijn:

a de definitie van 'embryo';
b het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's;
c de veertiendagengrens;
d mens-diercombinaties;
e kiembaanmodificatie;
f wetenschappelijk onderzoek met foetussen.

Een duidelijke focus op deze thema's heeft als reden dat de meeste hieraan gerelateerde problemen en knelpunten die uit de voorafgaande evaluatieonderzoeken naar voren kwamen nog niet zijn opgelost, en dat vragen over de toekomstbestendigheid van de wet ook met name aan die thema's

6 Het betreffende wetsvoorstel werd op 1 juli 2020 door het parlement aangenomen; zie *Stb.* 2020, 229.

7 Kamerstuk 35173.

raken. Bij het behandelen van de thema's wordt gelet op de relevante wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen, de ethische reflectie daarop in relevante debatten in binnen- en buitenland, en gekeken hoe die thema's in andere landen onderwerp van regelgeving zijn (geworden).

1.3 Gevolgde aanpak

In het kader van het evaluatieonderzoek, dat in de periode 1 december 2019-31 januari 2021 werd uitgevoerd, vonden de volgende deelonderzoeken plaats.

Ethisch onderzoek

In het kader van het ethische deelonderzoek is literatuuronderzoek uitgevoerd, zijn interviews gehouden en werden vragen voorgelegd aan stakeholderorganisaties. Aan de hand daarvan vond per deelthema een ethische analyse plaats.

Thema's a t/m e

Met betrekking de thema's a tot en met e is door de onderzoekers van de Universiteit Maastricht een uitvoerige literatuurstudie gedaan om zowel de actuele stand van de wetenschap in kaart te brengen, als die van het daarover gevoerde (inter)nationale ethische debat. Over sommige van die thema's wordt dat debat al veel langer gevoerd, bijvoorbeeld over kiembaanmodificatie of het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek, bij andere thema's staat het pas sinds kort op de kaart, uitgelokt door nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen. Dat betreft met name het eerste thema, waar het gaat om de implicaties van onderzoek met embryo-achtige structuren voor de vraag wat we eigenlijk onder een embryo verstaan en hoe dat begrip, ook gelet op de beschermingsdoelstelling, moet worden gedefinieerd. Vooral voor het thema van de veertiendagengrens was het ook nodig begripshistorisch onderzoek te doen.[8] Tevens zijn uitkomsten van relevant publieksonderzoek naar opvattingen in de samenleving en die van publieke debatten, voor zover gevoerd, in het onderzoek betrokken.
Over alle thema's zijn door de Maastrichtse onderzoekers afzonderlijke interviews gehouden met een aantal Nederlandse en buitenlandse experts op het gebied van de klinische embryologie, de ontwikkelingsbiologie en de reproductieve genetica. Tevens is een interview gehouden met de CCMO (samen met de onderzoekers werkend op thema f) en zijn over alle thema's van de wetsevaluatie schriftelijke vragen voorgelegd aan relevante beroepsorganisaties (KLEM, NVOG) en patiëntenverenigingen (Freya, VSOP).

8 Dit is uitgevoerd door Roos Essink BSC/BA, masterstudent filosofie.

Voor het thema 'wetenschappelijk onderzoek met foetussen' is door de onderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum[9] allereerst nagegaan welk onderzoek met foetussen op dit moment plaatsvindt in Nederland, en welk onderzoek (alleen) in het buitenland.[10] Ook is onderzocht welke wetenschappelijke ontwikkelingen er op het gebied van foetale therapie in binnen- en buitenland te verwachten zijn (en of de huidige wet aan deze ontwikkelingen in de weg staat).
Voorts is aan een aantal onderzoekers en de CCMO (via interviews) gevraagd naar hun ervaringen met het functioneren van de Embryowet ten aanzien van onderzoek met de foetus. Met onderzoekers is vooral gesproken over hun ervaringen met de toepassing van de in paragraaf 5 Embryowet neergelegde bepalingen en het doorlopen van de toetsingsprocedures bij de CCMO. Beschermen de voorwaarden van de wet de positie van de zwangere vrouw respectievelijk die van de foetus voldoende? Ook is nagegaan in hoeverre onderzoekers door deze voorwaarden belemmeringen ervaren bij het opstellen of goedgekeurd krijgen van onderzoeksprotocollen, en hoe zij omgaan met protocollen waarvan niet direct duidelijk is of ze onder de Embryowet of (alleen) de WMO vallen. De geïnterviewde onderzoekers waren afkomstig uit een academisch centrum dat zich bezighoudt of zich bezig wil gaan houden met foetale therapie en wetenschappelijk onderzoek bij de foetus.[11] Ook aan de CCMO is gevraagd tegen welke problemen zij in de toetsingspraktijk aanloopt. Levert bijvoorbeeld het afsluiten van een verzekering ten behoeve van de foetus problemen op?

Juridisch onderzoek

In het juridisch deelonderzoek zijn door de onderzoekers van het Amsterdam UMC de ontwikkelingen rond de Embryowet en vergelijkbare regelgeving op internationaal niveau en in een aantal andere landen in kaart gebracht. Daartoe is literatuur- en documentenonderzoek uitgevoerd, waarbij is gekeken naar de meest relevante parlementaire documenten, internationale jurisprudentie, (internationale) wetenschappelijke publicaties, eerder uitgevoerd onderzoek (zoals eerdere evaluaties van de Embryowet) en protocollen en richtlijnen. Bij een vijftal landen (België, Duitsland, Verenigd Koninkrijk, Spanje en Australië) is de wet- en regelgeving – eveneens per deelthema – gedetailleerd onder de loep genomen.[12] Doel van deze rechtsvergelijkende studie was om een globaal beeld te krijgen van de ethische reflecties en maatschappelijke discussies in deze landen, van het beleid dat

9 Vanuit het LUMC waren bij het evaluatieonderzoek betrokken: mr. Ester Oldekamp (interviews en analyse), dr. Joanne Verweij, gynaecoloog-perinatoloog (wetenschappelijke ontwikkelingen) en drs. Emma Bakker, ANIOS gynaecologie (wetenschappelijke ontwikkelingen).

10 Foetale interventies zijn noodzakelijkerwijs ook interventies bij de zwangere vrouw. In de Engelstalige literatuur wordt derhalve vaak gesproken over 'maternal-fetal interventions', omdat elke foetale interventie gevolgen heeft voor de gezondheid van de zwangere en noodzakelijkerwijs haar lichamelijke integriteit. Voor het leesgemak spreken we in dit document kortweg van foetale interventie en foetaal onderzoek.

11 Er is met 6 gynaecoloog-perinatologen, 1 arts-onderzoeker en 1 verpleegkundige-onderzoeker gesproken. De interviews vonden online plaats aan de hand van een topic-list.

12 Bij de landenkeuze werd aangesloten bij de vorige (tweede) evaluatie van de Embryowet (2012) waarin ook de wet- en regelgeving van België, Duitsland en het VK werd bestudeerd. Op die manier kon worden nagegaan welke ontwikkelingen zich in de afgelopen acht jaar in die landen hebben voorgedaan en in hoeverre dat tot aanpassing van de geldende wettelijke kaders heeft geleid.

daar ter zake is gevoerd en van het type regelgeving dat aldaar tot stand is gekomen: specifiek of niet; 'gelaagd' of niet; meer procedureel of meer inhoudelijk; meer/minder restrictief et cetera.

Integratie ethisch en juridisch onderzoek

In de laatste fase van het evaluatieonderzoek zijn de bevindingen van het ethische en juridische onderzoek in samenhang geanalyseerd, is antwoord gegeven op hoofd- en deelvragen van de evaluatie, zijn conclusies getrokken en aanbevelingen geformuleerd. Ook is in het kader van de betreffende analyse aandacht besteed aan de toekomstbestendigheid van de wet. De onderzoekers hebben hun concept-conclusies en aanbevelingen voor nadere reflectie voorgelegd aan een groep van experts; die meeting vond op 15 januari 2021 *online* plaats; zie bijlage E voor een lijst van deelnemers.

1.4 Opzet van het evaluatierapport

De opzet van het rapport is als volgt. Na de inleiding volgt eerst een hoofdstuk over de Nederlandse Embryowet (hoofdstuk 2). Hierin wordt de inhoud van de wet – op hoofdlijnen – weergegeven, ingegaan op aanpalende wetgeving en aandacht geschonken aan de (parlementaire) ontwikkelingen rond de wet sinds de vorige evaluatie (2012). In de rest van het rapport wordt zoveel mogelijk de onderverdeling in (de zes) deelthema's aangehouden. In hoofdstuk 3 volgt een beschrijving van de medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen. Hoofdstuk 4 geeft een beknopt overzicht van de opvattingen in de samenleving, zoals die zijn af te leiden uit onderzoek van het Rathenau Instituut en in de periode 2019-2020 gehouden maatschappelijke dialogen. Vervolgens worden het ethisch perspectief (hoofdstuk 5) en het rechtsvergelijkend perspectief (hoofdstuk 6) behandeld. Ten slotte worden in hoofdstuk 7 conclusies getrokken en aanbevelingen voor wetswijziging gedaan; die richten zich niet alleen op het functioneren van de huidige wet, maar ook op de bestendigheid van de wet in de verdere toekomst.

2

De Embryowet

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt – ter nadere inleiding van wat in de volgende hoofdstukken aan de orde komt – stilgestaan bij de belangrijkste elementen van de Embryowet zoals die sedert 2002 in ons land geldt.[13] Daarbij wordt niet alleen aandacht geschonken aan de Embryowet zelf, maar ook aan de wettelijke regelingen die aan de Embryowet raken of daarmee (kunnen) overlappen, de zogenoemde aanpalende wetgeving.[14]
Aansluitend op het – beknopt gehouden – overzicht van de Embryowet en aanpalende wetgeving worden de uitkomsten van de vorige (tweede) evaluatie van de Embryowet (2012) samengevat, alsmede de reactie van het kabinet daarop (2013). Tot slot worden de belangrijkste ontwikkelingen sindsdien geschetst.

2.2 Beknopt overzicht van de wet

Achtergrond van de totstandkoming van de Embryowet waren de toenemende mogelijkheden om handelingen te verrichten met menselijke embryo's (en de geslachtscellen waaruit zij zijn samengesteld), zowel voor klinische als voor wetenschappelijke doeleinden. Die ontwikkeling riep vragen op over de morele en juridische status van het embryo en over de noodzaak zulke handelingen via wetgeving aan bijzondere regels te onderwerpen. Volgens de considerans van de Embryowet is deze tot stand gekomen omdat ''het uit een oogpunt van respect voor het menselijk leven wenselijk is bepaalde handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's te verbieden, te regelen onder welke voorwaarden andere handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's ter verbetering van de medisch zorg toelaatbaar zijn en regelen te stellen met betrekking tot de zeggenschap over geslachtscellen en embryo's''.
In die formulering klinkt door dat het bij de betreffende regels om een afweging gaat: terwijl de wet uitgaat van de noodzaak de menselijke waardigheid te beschermen en respect voor het menselijk leven te waarborgen,[15] leggen ook andere belangen gewicht in de schaal, zoals het welzijn van het

13 Voluit: Wet van 20 juni 2002, houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's.

14 Aan de internationale context van de Embryowet zal aandacht worden besteed in hoofdstuk 6 (par. 6.2).

15 Ofschoon de regering in de MvT niet met zoveel woorden over *de doelstelling* van de Embryowet spreekt, wordt uit de toelichting wel duidelijk dat respect voor de menselijke waardigheid en voor menselijk leven in het algemeen bij de vormgeving van de wet belangrijke uitgangspunten zijn (geweest); zie *Kamerstukken II* 2000/01, 27423, nr. 3, p. 5.

toekomstige kind, het voorkomen en genezen van ziekten een aandoeningen, en het welzijn van onvruchtbare paren. Om die laatste belangen te bevorderen moest er ruimte zijn voor wetenschappelijk onderzoek, maar vanwege het respect voor het menselijk leven kon die ruimte niet onbeperkt zijn. Belangrijke overwegingen bij totstandkoming van de wet waren verder dat de gemaakte afwegingen op voldoende draagvlak in de samenleving moesten berusten en dat zij een zekere bestendigheid zouden hebben in relatie tot de voortgang op medisch-wetenschappelijk gebied.
Het is niet gemakkelijk aan zulke uiteenlopende overwegingen recht te doen. Zoals al opgemerkt in de tweede evaluatie, is de Embryowet dan ook een ingewikkelde wet geworden, niet alleen voor wat betreft de achterliggende overwegingen maar ook qua vorm en inhoud. Het moeizaam bereikte evenwicht maakt(e) het evenmin gemakkelijk de wet te veranderen: de weinige wetswijzingen waarvan na 2002 sprake is geweest betroffen eerder bij- dan hoofdzaken en zelfs het als tijdelijk bedoeld verbod op het speciaal kweken van embryo's voor onderzoek bleek in de praktijk permanenter dan aanvankelijk gedacht.

De reikwijdte van een wet wordt doorgaans bepaald door de definities van de kernbegrippen in de allereerste artikelen. In de Embryowet is in dat verband de definitie van het begrip 'embryo' van cruciaal belang; dat wordt in de wet (artikel 1, onderdeel c) omschreven als ''cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens.'' De definitie van 'geslachtcellen' luidt: "menselijke zaad- en eicellen" (artikel 1, onderdeel b). Verder bevatten de eerste vier artikelen van de wet (die tezamen de paragraaf 'algemene bepalingen' vormen) onder meer de verplichting voor instellingen waar handelingen met embryo's worden verricht, een instellingsprotocol op te stellen; dat protocol behoeft advies van een erkende medisch ethische toetsingscommissie, en moet ter kennis worden gebracht van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Minister van VWS. Voor wetenschappelijk onderzoek met embryo's dient een onderzoeksprotocol te worden opgesteld; uitvoering daarvan is pas mogelijk na goedkeuring door de CCMO.
De tweede paragraaf van de wet (de artikelen 5-9) heeft als titel 'regels betreffende de zeggenschap over geslachtscellen en embryo's'. Behalve voor de eigen zwangerschap mogen geslachtscellen en (rest)embryo's door betrokken 'donoren' ter beschikking worden gesteld voor de zwangerschap van een ander of voor wetenschappelijk onderzoek. Aan de terbeschikkingstelling, aan de aan betrokkenen te verstrekken informatie, en de door hen te verlenen toestemming, stelt de wet bepaalde eisen. Zo moet de terbeschikkingstelling schriftelijk zijn. Wanneer voor het verkrijgen van geslachtscellen sprake is van een invasieve ingreep, gelden extra voorwaarden. Na het verstrijken van de termijn waarvoor zij ter beschikking zijn gesteld respectievelijk na overlijden moeten geslachtscellen en embryo's worden vernietigd, tenzij zij zijn gedoneerd voor ander gebruik, of de overledene heeft ingestemd met gebruik na overlijden.

De daaropvolgende drie paragrafen van de wet (artikelen 10-23) hebben achtereenvolgens betrekking op wetenschappelijk onderzoek met embryo's waarmee géén zwangerschap tot stand wordt gebracht respectievelijk met embryo's waarbij dat wél wordt beoogd, en op onderzoek met foetussen (embryo's die zich in het lichaam van de vrouw bevinden, daaronder begrepen weefsels die de zwangerschap ondersteunen). Het eerstgenoemde soort onderzoek kan reeds plaatsvinden als het aannemelijk is dat het zal leiden tot vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap. Voor de andere twee soorten onderzoek gelden strengere eisen. Alle drie de vormen van

onderzoek moeten niet op een andere, minder ingrijpende manier kunnen plaatsvinden.
De strengste voorwaarden zijn verbonden aan onderzoek met foetussen. Dat mocht volgens artikel 20 aanvankelijk alleen plaatsvinden als het kon bijdragen aan de diagnostiek, de voorkoming of de behandeling van ernstige aandoeningen bij de betreffende foetus (en het niet kon worden uitgesteld tot na de geboorte). Bij de wetswijziging van 10 juli 2013 (naar aanleiding van de eerste evaluatie van de wet) is bepaald dat het bedoelde onderzoek ook mogelijk is zonder dat het ten goede komt aan de betreffende foetus, mits het wel aan andere foetussen ten goede kan komen en de bezwaren en risico's voor de betreffende foetus en de zwangere vrouw minimaal zijn.
Met betrekking tot de genoemde vormen van onderzoek worden ten slotte nadere eisen gesteld inzake het verkrijgen van een positief oordeel over het onderzoeksprotocol, de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van degenen die daarvoor geslachtscellen of embryo's ter beschikking hebben gesteld, en de aan hen te verstrekken informatie respectievelijk de van hen te verkrijgen toestemming.

Laten de tot nu toe genoemde bepalingen van de wet bepaalde handelingen met geslachtscellen en embryo's toe, zij het onder bepaalde voorwaarden en beperkingen, in de zesde paragraaf (artikelen 24-27) worden ook een aantal handelingen verboden. Een verbod geldt allereerst voor het speciaal tot stand brengen van een embryo (of het gebruiken van speciaal tot stand gebrachte embryo's) voor een ander doel dan het realiseren van een zwangerschap. Volgens de wet is dat verbod tijdelijk en kan het op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip worden opgeheven (artikel 33 lid 2); zoals hierboven aan gegeven is van die mogelijkheid echter tot op heden geen gebruik gemaakt.

Daarnaast is het verboden:

- geslachtscellen en embryo's te gebruiken voor andere doelen dan waarvoor zij ter beschikking mogen worden gesteld of zonder dat zij voor het betreffende doel ter beschikking zijn gesteld;
- een embryo zich buiten het moederlichaam langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen;
- handelingen uit te voeren gericht op de geboorte van genetisch identieke individuen (het zogenoemd reproductief kloneren);
- het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen opzettelijk te wijzigen alvorens daarmee een zwangerschap tot stand te brengen;
- een menselijke en een dierlijke geslachtscel samen te brengen met het oog op het doen ontstaan van een meercellige hybride;
- een uit menselijke en dierlijke dan wel alleen menselijke embryonale cellen tot stand gebrachte chimaer zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in te brengen in een mens of een dier;
- een embryo in te brengen in een dier of een dierlijk embryo in te brengen in een mens;
- handelingen te verrichten om het geslacht van een toekomstig kind te kunnen kiezen tenzij ter voorkoming van een ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoening bij het kind;[16]
- voor verstrekking van ter beschikking gestelde geslachtscellen en embryo's aan derden meer te vragen dan een vergoeding van de kosten.

16 Ingevolge de laatste wetswijziging van de Embryowet (op 30 juni 2020 aangenomen door de Eerste Kamer) is geslachtskeuze inmiddels ook toegestaan als het risico bestaat op een ernstige erfelijke aandoening met een ongelijke geslachtsincidentie bij het kind en beoogd wordt dat risico te verkleinen.

2.3 Aanpalende wetgeving

Het wettelijk kader dat betrekking heeft op handelingen met geslachtscellen en embryo's bestaat in feite uit een complex van regelingen. Daarbinnen neemt de Embryowet met zijn specifieke invalshoek (het uit respect voor menselijk leven voorzien in bijzondere rechtsbescherming voor het embryo en de constituerende bestanddelen daarvan) een centrale plaats in. Dat neemt niet weg dat ook andere wettelijke regelingen van belang zijn voor verzameling, bewaring en gebruik van geslachtscellen en embryo's. Zij raken aldus aan de Embryowet en kunnen daarmee ook potentieel overlappen (in de zin dat op een bepaald aspect verschillende regels van toepassing zijn). Er kunnen drie raakvlakken met de Embryowet worden onderscheiden: wetenschappelijk onderzoek; nader gebruik van lichaamsmateriaal; en veiligheid en kwaliteit van zorg.

In de eerste evaluatie van de Embryowet (2006) is een uitvoerig overzicht gegeven van de samenhang met andere regelingen op de genoemde punten; [17] in de tweede evaluatie (2012) is daarnaar verwezen.[18] Het van die regelingen in het eerste evaluatierapport geschetste beeld is in hoofdzaak nog steeds relevant, zij het dat op onderdelen sprake is van (beperkte) wijzigingen.

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Voor wat betreft wetenschappelijk onderzoek is uiteraard de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wmo) van belang. Van samenloop met de Embryowet is sprake als onderzoek plaatsvindt met foetussen; daarbij wordt immers ook de zwangere vrouw onderworpen aan handelingen. Niettemin is in dat geval de Embryowet van toepassing. Als het onderzoek bij de zwangere vrouw plaatsvindt, geldt daarentegen de Wmo; dat is anders als dat onderzoek ook onderzoek bij de foetus is: dan moet worden aangenomen dat de procedure van de Embryowet weer vóórgaat. Al in de eerste evaluatie is de vraag opgeworpen of in de praktijk wel steeds goed te onderscheiden is wanner sprake is van onderzoek bij de foetus, wanneer bij de zwangere, en wanneer bij beide. Die vraag is nog steeds relevant (zie daarover verder hoofdstuk 5).
Geslachtscellen en embryo's zijn te beschouwen als (bijzonder) lichaamsmateriaal. Er zijn ook andere wetten die op specifiek lichaamsmateriaal betrekking hebben, in het bijzonder de Wet orgaandonatie (organen en weefsels bij leven of post mortem) en de Wet foetaal weefsel (bestanddelen van een niet meer in leven zijnde vrucht na abortus). De reikwijdte van beide wetten ten opzichte van de Embryowet is goed afgebakend.

Wet(svoorstel) zeggenschap lichaamsmateriaal

Inmiddels is – in aanvulling op de enkele bepaling in de Wgbo over gebruik van anoniem lichaamsmateriaal – ook een algemene wet over nader gebruik van lichaamsmateriaal in voorbereiding: 'Wet zeggenschap lichaamsmateriaal' (Wzl).[19] Met de betreffende regeling, waarvan

17 E.T.M. Olsthoorn-Heim, G. de Wert e.a., *Evaluatie Embryowet*, Den Haag: ZonMw 2006, p. 37-44.

18 H.B. Winter, W. Dondorp e.a., *Evaluatie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting*, Den Haag: ZonMw 2012, p. 41.

19 Zie de in de zomer van 2017 verschenen consultatieversie van de Wzl; https://www.internetconsultatie.nl/zeggenschaplichaamsmateriaal/details. Zie daarover ook M.C. Ploem, 'Conceptwetsvoorstel 'zeggenschap lichaamsmateriaal': nog niet goed doordacht', *TvGR* 292-309.

het voorstel naar verwachting in het eerste kwartaal van 2021 bij het parlement zal worden ingediend, wil de wetgever een einde maken aan de tot nu toe bestaande onduidelijkheid over het algemene juridische kader betreffende handelingen met lichaamsmateriaal. Het wetsvoorstel heeft ten opzichte van (al bestaande) bijzondere wetgeving, zoals de Embryowet en de Wet foetaal weefsel, een aanvullende werking. De wet geeft het minimumniveau van autonomie en zeggenschap aan in relatie tot terbeschikkingstelling, bewaring en gebruik van lichaamsmateriaal voor met name wetenschappelijk onderzoek en geneeskundige doeleinden. Omdat de Embryowet – ten aanzien van bewaring en gebruik van geslachtscellen en embryo's – soortgelijke normen bevat, is een goede afstemming tussen beide wetten van belang. Het in de Embryowet neergelegde zeggenschapsregime derogeert aan dat van de Wzl daar zij op dat punt iets striktere eisen bevat. Terbeschikkingstelling van geslachtscellen en embryo's dient *om niet* te geschieden, is op verzoek van de 'donor' gebonden aan de eis van *specifieke* informatieverstrekking[20] en behoeft diens *schriftelijke* toestemming.[21] De aanvullende betekenis van de Wzl bestaat er vooral uit dat zij aspecten regelt die in de Embryowet geen plaats hebben gekregen, zoals de plicht om een 'beheerreglement' op te stellen waarin afspraken en waarborgen rond bewaring en gebruik van geslachtscellen en embryo's zijn vastgelegd[22] en de plicht om wetenschappelijk onderzoek met – op grond van artikel 5 en 6 Embryowet – opgeslagen geslachtscellen door een medisch-ethische toetsingscommissie (in dit geval de CCMO) te laten toetsen.[23]

Op instellingen waarin sprake is van handelingen met geslachtscellen en embryo's is uiteraard ook de algemene kwaliteitswetgeving (zoals de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg[24] en

20 Zie artikel 6 lid 3 Embryowet: 'Bij de terbeschikkingstelling *kan de betrokkene te kennen geven* dat slechts wetenschappelijk onderzoek met de desbetreffende geslachtscellen mag worden verricht nadat hij is ingelicht over het doel van het onderzoek en daar uitdrukkelijk toestemming voor heeft gegeven (*cursivering auteurs*). '

21 Zie artikel 5 lid 2 Embryowet: 'De terbeschikkingstelling kan slechts schriftelijk en om niet worden gedaan en niet dan nadat [de betrokkene] (...) (...) is ingelicht over de aard en het doel ervan. De betrokkene kan voor zover de geslachtscellen nog niet zijn gebruikt, de terbeschikkingstelling te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, herroepen.

22 Hierbij kan in elk geval gedacht worden aan zaken als algemene informatieverstrekking en privacybescherming. Zou de inhoud van het beheerreglement overigens samenvallen met (een deel van de inhoud van) het Embryowetprotocol (zie artikel 2), dan kan het reglement achterwege worden gelaten. Voor opstelling van het beheerreglement is de 'beheerder' verantwoordelijk, of wel de natuurlijke of rechtspersoon die de geslachtscellen of embryo's (en daaraan gerelateerde gegevens) bewaart en die beslist over gebruik en uitgifte van het materiaal voor bepaalde doelen, waaronder research.

23 In verband met de totstandkoming van de Wzl zal in de Embryowet worden bepaald dat een onderzoeksprotocol met (eerder) voor wetenschappelijk onderzoek beschikbaar gestelde geslachtscellen niet door de METC (zoals in beginsel uit de Wzl volgt), maar de CCMO moet worden getoetst. Die eis geldt thans overigens al voor onderzoek met restembryo's of waarbij embryo's tot stand worden gebracht (zie par. 3 en 4 Embryowet). Overigens is terbeschikkingstelling en bewaring van geslachtscellen sec voor globale onderzoeksdoelen (om die voor toekomstige studies te kunnen gebruiken) niet toetsingsplichtig. De Wzl lijkt daarin geen verandering te brengen tenzij voor terbeschikkingstelling een invasieve ingreep bij de betrokkene noodzakelijk is: in dat geval dient zij door een METC te worden beoordeeld die afweegt of het belang van terbeschikkingstelling in evenredige verhouding staat tot de risico's en bezwaren van de ingreep, mede gelet op de omstandigheden waarin de betrokkene verkeert.

24 Wat betreft de Wet BIG wordt het als een knelpunt gezien dat artikel 36 lid 13 van deze wet bepaalt dat '[t]ot het verrichten van handelingen ten aanzien van menselijke geslachtscellen en embryo's, gericht op het anders dan op natuurlijke wijze tot stand brengen van een zwangerschap' alleen artsen bevoegd zijn, terwijl dergelijke handelingen in de praktijk ook door anderen worden uitgevoerd.

de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg) van toepassing. Daarnaast is meer specifieke wetgeving van belang. In dat verband is allereerst te noemen de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal; die wet heeft mede betrekking op geslachtscellen, bestanddelen van een embryo en embryonale stamcellen bestemd voor gebruik bij een geneeskundige behandeling. Daarnaast is van belang de Wet bijzondere medische verrichtingen die onder meer (stam)celtransplantatie en pre-implantatie genetische diagnostiek vergunningsplichtig maakt en een moratorium bevat ten aanzien van xenotransplantatie. Ten aanzien van de genoemde wetten hebben zich sedert de vorige evaluaties geen ontwikkelingen voor gedaan die van wezenlijke betekenis zijn voor toepassing van de Embryowet.

2.4 Tweede wetsevaluatie en kabinetsreactie daarop[25]

De algemene conclusie van het rapport inzake de tweede wetsevaluatie was dat de belangrijkste doelstelling van de wetgever – het evenwicht tussen respect voor het menselijk leven en waardigheid enerzijds en het belang van de genezing van ziekten en welzijn van minder vruchtbare paren – wordt gerealiseerd. In dit opzicht wijken de bevindingen van de tweede evaluatie niet af van de eerste. De focus binnen de tweede evaluatie lag echter vooral op de in de eerste evaluatie geconstateerde problemen alsmede nieuwe knelpunten en problemen gelet op de ontwikkelingen in de praktijk van de voortplantingsgeneeskunde en het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ten aanzien daarvan werd vastgesteld dat de met de uitvoering van de wet samenhangende knelpunten sedert de eerste wetsevaluatie eerder toe- dan afgenomen zijn.
Een van die nieuwe ontwikkelingen betrof de mogelijkheid eicellen in te vriezen voor later gebruik. Volgens de auteurs betekent dat in elk geval dat de wettelijk verplichte instellingsprotocollen geactualiseerd moeten worden. Overigens wordt aanbevolen de in artikel 2 Embryowet neergelegde protocolplicht te vervangen door de plicht het door de beroepsgroep te actualiseren Modelreglement te implementeren in de kwaliteitssystemen van de instelling. Andere ontwikkelingen betreffen onder meer het beschikbaar komen van een nieuwe methode van preconceptionele geslachtskeuze, leidend tot de aanbeveling het categorische verbod op geslachtskeuze om niet-medische redenen in artikel 26, onderdeel 1, te heroverwegen. Ook bepleiten de onderzoekers de afbakening tussen toegestane (medische) en niet toegestane (niet medische) vormen van geslachtskeuze opnieuw te doordenken, alsmede de uitzonderingsbepaling van artikel 26 lid 2 Embryowet te verruimen zodat die meer in het algemeen betrekking heeft op situaties waarin geslachtskeuze is gemotiveerd door de wens gezondheidsproblemen bij het nageslacht te voorkomen.
Een belangrijke doorbraak sinds de eerste wetsevaluatie is het verkrijgen van pluripotente stamcellen door 'directe programmering' van lichaamscellen. Onderzoek met deze zogenoemde humane geïnduceerde pluripotente stamcellen (humane iPS-cellen; hiPSC) is minder moreel gevoelig dan het gebruik van embryonale stamcellen (humane ES-cellen; hESC) (die overigens nog steeds voor onderzoek nodig zijn) en bieden zicht op belangrijke nieuwe toepassingen in de toekomst. Een daarvan is het tot stand brengen van hiPSC-chimaeren, onder meer met het oog op het kweken van patiëntspecifieke transplantatieorganen in dieren. Onduidelijk is of artikel 25, onderdeel b, Embryowet, met name het verbod om een mens-dierchimaer in een (menselijke of) dierlijke baarmoeder te plaatsen, zich verzet tegen de ontwikkeling van deze technologie. De vraag is of hiPSC-

25 Zie behalve het evaluatierapport van 2012 ook: M.C. Ploem, W.J. Dondorp e.a., 'De Embryowet opnieuw geëvalueerd', *TvGR* 2014, p. 178-191.

chimaeren om te beginnen wel onder dat verbod vallen. Voor het onderzoek is het belangrijk dat de wetgever daarover helderheid verschaft, aldus het rapport van de tweede wetsevaluatie.
Andere punten die verduidelijking behoeven betreffen de definities van 'embryo' en 'geslachtscellen' in artikel 1 van de wet. Volgens de auteurs is het wenselijk de omschrijving van 'embryo' te verruimen, zodat ook niet-levensvatbare embryo's onder de wet worden gebracht (eventueel in combinatie met een verschil in normering voor handelingen met levensvatbare versus niet-levensvatbare embryo's). De aanbevolen heroverweging van de definitie van 'geslachtscellen' houdt verband met de mogelijke toekomstige ontwikkeling van artificiële gameten.
Overigens is dit laatste (het doen ontstaan van geslachtscellen uit hiPSC)[26] volgens de auteurs opnieuw een voorbeeld van een techniek waarvan de introductie in de klinische praktijk niet denkbaar is zonder grondig preklinisch onderzoek met speciaal voor onderzoek tot stand gebrachte embryo's. Ze herhalen daarom een belangrijke aanbeveling van de eerste evaluatie op dit punt, namelijk om het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek ex artikel 24, onder a, Embryowet (waarvoor artikel 33 lid 2 al een voorziening bevat) op te heffen. Ook het verbod van het langer dan veertien dagen doorkweken van embryo's zou in de toekomst een belemmering voor belangrijk wetenschappelijk onderzoek kunnen zijn. Met het oog daarop bepleiten de auteurs een anticiperend ethisch en juridisch onderzoek naar de kracht van de argumenten voor de veertiendagengrens respectievelijk naar eventuele alternatieven daarvoor.
Medio 2013 verscheen het standpunt van het kabinet op de evaluatie.[27] Blijkens die reactie wordt een aantal aanbevelingen niet overgenomen. Dat geldt bijvoorbeeld voor de voorgestelde aanpassing van de protocolplicht (artikel 2) en van het strikte verbod op geslachtskeuze in artikel 26 lid 1 Embryowet. Wel wordt de aanbeveling tot verruiming van artikel 26 lid 2 overgenomen, althans in de zin dat men ruimte wil scheppen voor geslachtskeuze ter voorkoming van dragerschap van een ernstige geslachtsgebonden aandoening.
Voor wat betreft de hiPSC-chimaeren zal de wet zodanig worden aangepast dat het verbod ook geldt voor chimaeren die mede zijn ontstaan uit dat soort cellen. Het kabinet laat verder bij monde van de minister van VWS weten dat het geen aanleiding ziet het verbod op het doen ontstaan van menselijke embryo's voor andere doelen dan zwangerschap (artikel 24, onderdeel a, Embryowet) op te heffen: er zouden geen actuele ontwikkelingen zijn die dat noodzakelijk maken. Dat geldt ook voor de aanbeveling in het evaluatierapport om de definities van 'embryo' en 'geslachtscellen' aan te passen respectievelijk te verduidelijken en voor de aanbeveling onderzoek te laten doen naar de houdbaarheid van de veertiendagengrens voor de ontwikkeling van embryo's respectievelijk mogelijke alternatieven voor die grens. Wel liet de minister van VWS weten dat zij zou laten onderzoeken of er inmiddels veelbelovende ontwikkelingen waren die door het verbod op het tot stand brengen van embryo's worden belemmerd.

2.5 Ontwikkelingen nadien (2013-2020)

Het in de kabinetsreactie op het evaluatierapport aangekondigde onderzoek naar het (verbod op het) speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek is uitgevoerd. In het in 2015 verschenen onderzoeksrapport wordt – net als in de eerdere evaluatierapporten – geconcludeerd dat fundamenteel onderzoek naar de vroege ontwikkeling van menselijke embryo's alsmede preklinisch

26 In dit rapport gebruiken we daarvoor de term '*in vitro* gametogenese' (IVG).

27 *Kamerstukken II* 2012/13, 30486, nr. 5.

onderzoek naar de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken door het in artikel 24, onderdeel a, neergelegde verbod belemmerd wordt.[28] Daarop stuurde de toenmalige minister van VWS Schippers in mei 2016 een brief aan de Tweede Kamer met de boodschap dat zij daar iets aan wilde doen. Het voornemen van de minister hield in de betreffende wetsbepaling zodanig te verruimen dat het onder voorwaarden zou worden toegestaan menselijke embryo's te creëren voor wetenschappelijk onderzoek op drie nader omschreven gebieden, te weten onvruchtbaarheid, kunstmatige voortplantingstechnieken en erfelijke of aangeboren aandoeningen. Daarbij werd echter wel de restrictie gemaakt dat het zou moeten gaan om onderzoek ''dat direct relevant (is) voor de klinische toepassing''.[29] De verruiming gold niet voor onderzoek dat niet aan dat criterium voldeed zoals – aldus de brief – transplantatiegeneeskunde en fundamenteel onderzoek. Alles bijeengenomen had de in de brief aangekondigde verruiming slechts een beperkt karakter.[30] Niettemin heeft ook dit beperkte voornemen niet tot een aanpassing van de Embryowet geleid.

Na het verschijnen van het tweede evaluatierapport is in 2013 een (in 2011 bij het parlement ingediende) wetswijziging tot stand gekomen op punten die al in het kabinetsstandpunt van 2006 naar aanleiding van de eerste wetsevaluatie waren aangekondigd.[31] Tot de daarin opgenomen wijzigingen behoren het laten vervallen van de voor IVF-instellingen geldende verplichting het door hen op te stellen protocol ter kennis te brengen van de CCMO en de minister van VWS, de aan de CCMO opgelegde plicht jaarlijks aan de minister te rapporteren over nieuwe ontwikkelingen en de verplichting voor hulpverleners om invasieve ingrepen voor het verkrijgen van geslachtscellen ten behoeve van de zwangerschap van een ander ('eiceldonatie') te laten beoordelen door een medisch-ethische toetsingscommissie. Daarnaast omvat de wetswijziging een versoepeling van de bepalingen inzake onderzoek met foetussen, in die zin dat er ruimte wordt gecreëerd voor onderzoek dat niet aan de foetus zelf ten goede kan komen (mits het onderzoek aan de zorg voor andere foetussen kan bijdragen, de bezwaren en risico's voor foetus en vrouw minimaal zijn en het niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte).
Een volgende (beperkte) wijziging van de wet – aangekondigd in de Nota medische ethiek van 6 juli 2018 – is op 30 juni 2020 tot stand gekomen. Het betreft enerzijds introductie van de mogelijkheid om ter beschikking gestelde geslachtscellen en embryo's (die niet meer zullen worden gebruikt voor het doel waarvoor ze ter beschikking zijn gesteld) te gebruiken ten behoeve van kwaliteitsbewaking in de fertiliteitszorg, anderzijds verbreding van de uitzondering op het verbod van geslachtskeuze in de zin dat geslachtskeuze ook mogelijk wordt als die plaatsvindt ter verkleining van het risico op een ernstige erfelijke aandoening met een ongelijke geslachtsincidentie bij het kind.[32]

---

28 J. Eeuwijk, K. Kochems e.a., *Onderzoek naar speciaal kweken. Een onderzoek in opdracht van et ministerie van VWS*, Rotterdam: Pallas 2015.

29 *Kamerstukken II* 2015/16, 29323, nr. 101.

30 Zie hierover W.J. Dondorp, M.C. Ploem & GM.W.R. de Wert, 'Het kabinetsvoorstel tot verruiming van de Embryowet: een halve stap vooruit', *TvGR* 2016, p. 536-544 en M.C. Ploem, W.J. Dondorp & G.M.W.R de Wert, 'Embryo's maken voor onderzoek: eerst niet, nu wel?', *Ned Tijdschr Geneeskd* 2017-4, p. 10-11.

31 Wet van 10 juli 2013 tot wijziging van de Embryowet in verband met de evaluatie van deze wet, *Stb.* 2013, 306.

32 Niet aangenomen is een bij de behandeling van het betreffende wetsvoorstel ingediende motie van de leden Ploumen en Ellemeet inhoudende een versoepeling van het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoeksdoeleinden (*Kamerstukken II* 2019/20, 35173, 10).

Behalve bovengenoemde wetswijzigingen zijn er sinds de vorige wetsevaluatie twee adviezen van de Gezondheidsraad verschenen die voor de (verdere ontwikkeling van de) embryowetgeving van belang zijn.
Het eerste advies is door de Gezondheidsraad en de Commissie genetische modificatie (COGEM) gezamenlijk uitgebracht en heeft betrekking op de maatschappelijke, ethische en juridische aspecten van kiembaanmodificatie.[33] Door recente medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen is het in principe mogelijk geworden het DNA van embryo's gericht te veranderen ('gene-editing'); wel zijn er nog veel onzekerheden ten aanzien van de veiligheid en effectiviteit van deze techniek. De nieuwe mogelijkheden roepen tal van vragen en dilemma's op. Die worden in het advies besproken. Het is belangrijk, aldus het advies, dat overheid, wetenschap, medische professionals en samenleving gezamenlijk bepalen hoe de besluitvorming over kiembaanmodificatie verder vorm krijgt. Daarvoor biedt het advies een handreiking. Omdat voor nader onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van reproductieve kiembaanmodificatie met de nieuwe technieken speciaal tot stand te brengen onderzoeksembryo's nodig zijn, wordt voorts bepleit om het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoeksdoeleinden op te heffen.
Het tweede advies verscheen in 2019.[34] Daarin gaat de Gezondheidsraad in op de toenemende mogelijkheden om onderzoek te doen met zogenoemde mens-diercombinaties waarbij (delen van) menselijke en dierlijke cellen samen worden gebracht, bijvoorbeeld ten behoeve van onderzoek naar vroege embryonale ontwikkeling. Het advies is in het bijzonder gericht op twee vormen daarvan: mens-diercybriden (waarbij de kern van een menselijke cel wordt ingebracht in een ontkernde dierlijke cel) en hiPSC-chimaeren (waarbij menselijke iPS-cellen worden ingebracht in een dierlijk embryo). De raad meent dat deze en andere, nog te ontwikkelen entiteiten moeilijk te positioneren zijn binnen het ons vertrouwde, binaire denken over de bescherming van mens dan wel dier. Aanbevolen wordt om de individuele beoordeling (van de morele aanvaardbaarheid) van onderzoek met controversiële biotechnologische ontwikkelingen zoals mens-diercombinaties en soortgelijke entiteiten vast te leggen in een toekomstbestendige brede regeling voor (onder meer) mens-diercombinaties. Het alternatief – het onderbrengen van mens-diercybriden en hiPSC-chimaeren in de Embryowet – had niet de voorkeur van het merendeel van de commissie die het advies heeft uitgebracht.

Behalve de Gezondheidsraad stelde ook de Raad van State in de periode vanaf 2012 relevante adviezen op. Noemenswaard is in de eerste plaats een advies uit 2016 over onder andere de aanbeveling in de tweede wetsevaluatie tot opheffing van het speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's ex art 24, onderdeel a, Embryowet. De Raad heeft op dit punt een duidelijke boodschap aan het zittende kabinet: "er [is] op dit moment in het licht van het genoemde en onderzochte wetenschappelijk onderzoek onvoldoende aanleiding (...) om het verbod op het speciaal kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek in algemene zin voor de genoemde terreinen op te heffen."[35]

33 COGEM/Gezondheidsraad, *Ingrijpen in het DNA van de mens. Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*, Den Haag: COGEM/Gezondheidsraad 2017.

34 Gezondheidsraad, *De regulering van cybriden en chimaeren*, Den Haag: Gezondheidsraad 2019.

35 Raad van State, Advies van 4 november 2016 inzake het Voorstel van wet houdende wijziging van de Embryowet in verband met de aanpassing van het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek en enkele andere wijzigingen naar aanleiding van de tweede evaluatie (...) (gepubliceerd in *Stcrt* 2018, nr. 42606), p. 8. In reactie hierop maakte de regering duidelijk

Daarnaast is te wijzen op een recent advies van de Raad waarin hij (op verzoek van het ministerie van VWS) ingaat op de 'regulering van cybriden en chimaeren'.[36] Het advies vormt een reactie op het hierboven genoemde advies van de Gezondheidsraad over hetzelfde onderwerp. De Raad vindt het nog te vroeg om "[o]p dit gevoelige terrein waar in beginsel complexe medisch-ethische afwegingen gemaakt moeten worden (...) (...) te volstaan met een [brede] regeling die uitsluitend in algemene waarborgen voorziet, bijvoorbeeld in de vorm een externe commissie die mogelijk onderzoek beoordeelt en aan wie de te maken medisch-ethische afwegingen wordt overgelaten". De Raad adviseert wel nadere regulering van mens-diercybriden en hiPSC-chimearen door in de Embryowet aansluiting te zoeken bij de voor chimearen reeds in de Embryowet opgenomen verbodsbepalingen. Ofschoon het aldus de Raad "(...) nog zeer onzeker is of synthetische embryo-achtige entiteiten die tot stand worden gebracht met menselijke iPS-cellen ontwikkelpotentie hebben, ligt het, gelet op de overwegingen die ten grondslag lagen aan de ontwikkelingsgrens van veertien dagen (...) vooralsnog in de rede deze [hiPSC-chimaeren] eveneens onder die reikwijdte te brengen. Daarmee worden toekomstige, nog onzekere ontwikkelingen op dit terrein vooralsnog begrensd. Tegelijkertijd staan dergelijke verboden de huidige ontwikkelingen in het onderzoek in Nederland, voor zover thans te overzien, niet in de weg."[37]

In het najaar van 2020 reageerde de regering op de adviezen van de Gezondheidsraad en de Raad van State.[38] Kern van haar reactie is dat zij nog steeds de noodzaak van nadere regulering van mens-diercybriden en hiPSC-chimaeren ziet, maar zich tegelijkertijd realiseert dat het nog te vroeg is om hiertoe concrete stappen te zetten. Daarom heeft zij besloten "ambtelijk opdracht [te] (...)geven om een en ander nader uit te werken in samenwerking met de relevante veldpartijen. Zodoende kan een volgend kabinet op basis van alle benodigde informatie definitief beslissen over de aard van de regulering." Elementen die in de visie van de regering nadere aandacht behoeven zijn de aard van het onderzoek dat bij ruimte voor uitvoering gebaat is, de precieze reikwijdte van de regeling (met welke ontwikkelingen moet rekening worden gehouden?), de vormgeving van een gedegen, 'kaderend en toegespitst toetsingskader' (dat voortbouwt op bestaande toetsingskaders) en de rol/het belang van de maatschappelijke dialoog binnen het reguleringsvraagstuk.[39]

Ter afsluiting aandacht voor de in 2018 verschenen Nota medische ethiek,[40] en de in 2019 verschenen Voortgangsrapportage medische ethiek.[41] Hieronder worden (onder meer in aansluiting op het Gezondheidsraad advies van 2017) maatschappelijke discussies aangekondigd over handelingen met embryo's. In dat kader worden vijf specifieke thema's genoemd: het speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's, aanpassen van het DNA van embryo's, geslachtskeuze bij dragerschap van

---

dat zij indiening van het wetsvoorstel tot verruiming van de Embryowet vooralsnog niet wenselijk achtte. Zie Nader Rapport n.a.v. Advies van de Raad van State, 9 juli 2017, *Stcrt* 2018, 42606.

36 Raad van State, Advies van 6 december 2019 inzake Verzoek om voorlichting betreffende de regulering van cybriden en chimaeren (gepubliceerd op website van 23 september 2020).

37 Ibid, p. 10.

38 Brief van de Minister van VWS aan de Tweede Kamer van 22 september 2020. *Kamerstukken II* 2020/21, 34990, nr. 8.

39 In dat laatste verband wijst de regering erop dat zich onder leiding van het Rathenau Instituut een consortium heeft gevormd dat deze dialoog wil faciliteren. Zie ibid, p. 7.

40 Brief van de Minister van VWS aan de Tweede Kamer van 6 juli 2018.

41 Brief van de Minister van VWS aan de Tweede Kamer van 3 juli 2019.

ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoeningen, het kweken van menselijke organen in dieren, en het tot stand brengen van embryo-achtige structuren voor het doen van onderzoek. Bedoeld zijn gedachtewisselingen waarin verschillende waarden, perspectieven, argumenten en wegingen aan het licht komen. Inmiddels heeft in het voorjaar van 2020 een dergelijke publieksdialoog plaatsgevonden over het eerste thema, het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek (zie daarover verder hoofdstuk 4).

3

Medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen

Ter inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de zes thema's van dit evaluatierapport vanuit het perspectief van de medische wetenschap. Voor elk van de thema's schetsen we kort de actuele stand van de wetenschappelijke ontwikkeling voor zover relevant voor de Embryowet. We doen dat op basis van de literatuur en de gesprekken die we voor deze evaluatie hebben gehouden met experts (uit Nederland, België en Verenigd Koninkrijk) op de desbetreffende wetenschapsgebieden.

3.1 De definitie van 'embryo'

Een voor de Embryowet belangrijk nieuw onderzoeksterrein op het gebied van de ontwikkelingsbiologie betreft het construeren van zichzelf organiserende 'embryomodellen' uit onder meer pluripotente stamcellen. Om te onderstrepen dat er geen bevruchting of geslachtscellen aan te pas komen wordt ook wel gesproken van 'synthetische embryo's'.[42] Maar of het wel of niet embryo's zijn is nu juist voorwerp van discussie. Sommige auteurs spreken van 'embryoids', maar die term kan leiden tot verwarring met embryoid bodies: aggregaten van pluripotente stamcellen waarin wel differentiatie, maar geen embryo-achtige zelforganisatie te herkennen valt. In dit rapport hanteren we de term die ook gehanteerd wordt door de *International Society for Stem Cell Research,* namelijk 'embryo-like structures'. We korten dat af als ELS en spreken dus verder van ELS-onderzoek.[43]

Een belangrijke drijfveer voor de ontwikkeling van ELS is dat het een alternatief zou kunnen opleveren voor onderzoek met menselijke embryo's.[44] Dat is om twee redenen van belang. In de eerste plaats vanwege de schaarste aan menselijke embryo's voor onderzoek. Als dat onderzoek in plaats van met

42 Synthetisch in dezelfde betekenis als in 'synthetische biologie'. In hun bespreking van de implicaties van het maken van dergelijke structuren met menselijke cellen gebruiken de auteurs van een veel geciteerd artikel de term "synthetic human entities with embryo-like features (SHEEFs)". J. Aach, J. Lunshof e.a., 'Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features', *eLife* (6) 2017 p. e20674.

43 Voor een recente bespreking van zowel de wetenschappelijke als de ethische aspecten van het onderzoek met ELS, zie A.M. Pereira Daoud, M. Popovic e.a., 'Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate', *Hum Reprod Update* (26) 2020 p. 779-798. Deze publicatie komt mede voort uit het door ZonMw gefinancierde project: *Synthetic embryos: an ethical reflection* (project nr 731020004).

44 ZonMw. *Verkenning pluripotent stamcelonderzoek*. Den Haag: ZonMw 2018.

embryo's gedaan kan worden met ELS, is dat schaarsteprobleem uit de wereld: ELS kunnen naar behoefte worden geproduceerd. In de tweede plaats omdat embryo-onderzoek, vanwege de ethische gevoeligheid daarvan, aan regels gebonden is die grenzen stellen aan wat onderzoekers wel en niet mogen doen. Een belangrijke beperking is de veertiendagengrens, die onderzoek naar de embryonale ontwikkeling in de postimplantatiefase onmogelijk maakt. Met ELS zou dat onderzoek wel gedaan kunnen worden. Daarmee zou de wetenschap belangrijke nieuwe inzichten kunnen verwerven in de vroege menselijke ontwikkeling, met nuttige medische toepassingen als te verwachten gevolg, zonder dat de samenleving bang hoeft te zijn dat dit ten koste gaat van de bescherming van menselijke embryo's[45].

De gedachte dat zich hier een 'win-win' scenario kan aftekenen ligt ten grondslag aan het door het kabinet gestimuleerde PSIDER-programma van ZonMw,[46] waarin geld is vrijgemaakt om in de komende zes jaar aan de verdere ontwikkeling van humane ELS bij te dragen, als mogelijk alternatief voor onderzoek met embryo's. Overigens is het een misvatting dat er dan in de toekomst helemaal geen onderzoek met menselijke embryo's meer nodig zou zijn. Voor onderzoek naar de bevruchting en de direct daarop volgende ontwikkelingsstadia biedt onderzoek met ELS geen soelaas. Daarvoor blijft gelden dat zulk onderzoek alleen mogelijk is met daarvoor speciaal tot stand te brengen menselijke embryo's (zie par. 3.2). Bovendien veronderstelt dat 'win-win' scenario wel dat de desbetreffende ELS géén menselijke embryo's zijn. Want anders gelden de aan embryo-onderzoek gebonden voorwaarden, inclusief de veertiendagengrens ook voor dit nieuwe onderzoeksterrein. In hoofdstuk 5 zal worden nagegaan hoe onderzoek met ELS zich verhoudt tot de definitie van 'embryo' in artikel 1, onderdeel c, Embryowet: 'cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens'. Hieronder geven we een kort overzicht van de stand van de wetenschap, gebaseerd op de literatuur en voor deze evaluatie gehouden interviews.

Verschillende soorten ELS

Het meeste onderzoek met ELS is tot nu met dierlijke cellen gedaan, vooral van de muis. Er zijn verschillende varianten tot stand gebracht, waaronder de volgende.

Blastoïden

Zogenoemde blastoïden zijn modellen van het aan de implantatiefase voorafgaande blastocyststadium. In 2018 berichtten onderzoekers uit Maastricht (MERLN-Instituut) en Utrecht (Hubrecht Instituut) dat het onder bepaalde kweekcondities in microwell-platen bijeenbrengen van embryonale stamcellen en trofoblaststamcellen van de muis leidde tot een proces van coöperatieve organisatie waarin die cellen zich vormden tot structuren die zowel morfologisch als in termen van genactiviteit lijken op muizenblastocysten op dag 3.5.[47] Injectie daarvan in een natuurlijke muizenblastocyst liet zien dat die blastoïden kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van zowel het uiteindelijke embryo als de extra-embryonale weefsels zoals de placenta. Plaatsing in de baarmoeder van een schijnzwangere muis leidde tot veranderingen in het baarmoederslijmvlies die horen bij de

45 N. Rivron, M. Pera e.a., 'Debate ethics of embryo models from stem cells', *Nature* (564) 2018 p. 183-185.

46 Programma *Pluripotent Stem cells for Inherited Diseases and Embryonic Research (PSIDER)*. Den Haag: ZonMw 2019.

47 N.C Rivron, J. Frias-Aldeguer e.a., 'Blastocyst-like structures generated solely from stem cells', *Nature* (557) 2018 p. 106-111.

voorbereiding van de innesteling van het embryo in de baarmoeder, maar verdere ontwikkeling bleef daarna uit, waarschijnlijk door het zich niet goed vormen van de cellen van het primitieve endoderm. Verschillende groepen werken aan de verbetering van deze ELS, onder meer door gebruik te maken van kweekcondities waarin zogenoemde extended pluripotent stem cells (EPSC) worden verkregen, die het vermogen hebben om aan zowel de embryonale als de extra-embryonale cellijnen bij te dragen.[48]

ET en ETX-embryo's

Dit zijn modellen van muizenembryo's in het postimplantatiestadium die de vroege gastrulatiefase nabootsen, dat is de fase die begint met het verschijnen van de primitiefstreep, waarin het embryo zijn gelaagde structuur krijgt (ectoderm, mesoderm, endoderm) en waarin de lichaamsassen (kop-staart, voor-achter) zich vormen. Deze ELS worden gekweekt in een driedimensionele matrix. Ook hiervoor werd aanvankelijk gebruik gemaakt van een combinatie van embryonale stamcellen en trofoblaststamcellen (ET-embryo's), in een latere versie uitgebreid door toevoeging van endodermstamcellen (ETX-embryo's).[49]

Gastruloïden

Gastruloïden zijn modellen waarin de gastrulatie en de samenhang tussen de daarin plaatsvindende cel-specialisatieprocessen en vormveranderingen worden bestudeerd. Deze modellen zijn uitsluitend verkregen uit onder de juiste kweekcondities tot gastrulatie aangezette pluripotente stamcellen en bouwen in die zin voort op het al langer bestaande onderzoek met zogenoemde 'embryoid bodies'. Het onderzoek op dit gebied is voor een belangrijk deel gedaan door onderzoekers uit Utrecht (Hubrecht Instituut)[50] in samenwerking met collega's uit Cambridge (UK). Door met onder meer tomo-sequencing (waarmee de DNA-activiteit op specifieke plekken kan worden bepaald) te vergelijken tussen muizenembryo's en muizengastruloïden kon worden vastgesteld dat alle embryonale celtypes op de juiste plaats aanwezig zijn, behalve die van de hersenen en de placenta, die allebei geheel ontbreken. Ook deze modellen worden voortdurend verbeterd. Terwijl in de eerste versie de zogenoemde 'somieten': weefselblokjes die de voorlopercellen van de ruggenwervels en spieren bevatten niet werden gevormd, is dat inmiddels wel gelukt.[51] In het voorjaar van 2020 liet dezelfde groep weten erin te zijn geslaagd ook uit menselijke stamcellen gastruloïden te hebben

48 R. Li, C. Zhong e.a., 'Generation of blastocyst-like structures from mouse embryonic and adult cell cultures', *Cell* (179) 2019 p. 687–702; E.J. Vrij, Y. Scholte op Reimer e.a., 'Chemically-defined induction of a primitive endoderm and epiblast-like niche supports post-implantation progression from blastoids', *bioRxiv* 12 April 2019; B. Sozen, A.L. Cox e.a., 'Self-Organization of Mouse Stem Cells into an Extended Potential Blastoid', *Dev Cell* (51) 2019 p. 698-712.e8.

49 B. Sozen, G. Amadei e.a., 'Self-assembly of embryonic and two extra-embryonic stem cell types into gastrulating embryo-like structures', *Nat Cell Biol* (20) 2018 p. 979-989.

50 S.C. van den Brink *From stressed satellite cells to mouse and human gastruloids. Applications of single-cell and spatial transcriptomics*, Diss Universiteit Utrecht, november 2020.

51 S. C. van den Brink, A. Alemany e.a., 'Single-cell and spatial transcriptomics reveal somitogenesis in gastruloids', *Nature* (582) 2020 p. 405-409.

kunnen maken, waarvoor andere kweekomstandigheden nodig waren dan bij muizen.[52] Net als gastruloïden van de muis bevatten deze humane gastruloïden geen hersencellen en ook ontbreken de cellen die de extra-embryonale weefsels zouden moeten vormen. Op grond van vergelijking met bestaande afbeeldingen van menselijke embryo's (Carnegie Collectie) kon worden ingeschat dat het ontwikkelingsstadium van deze humane gastruloïden overeenkomt met dat van menselijke embryo's van ongeveer 19-20 dagen vanaf de bevruchting. Blootstelling aan stoffen waarvan bekend is dat ze bij de mens tot aangeboren afwijkingen kunnen leiden, had ook bij deze gastruloïden een verstoorde ontwikkeling tot gevolg. Ze kunnen dus (onder meer) worden gebruikt voor de bestudering van de effecten van giftige stoffen op de vroege menselijke ontwikkeling.

Humane 2D-ELS

Overigens is door een andere onderzoeksgroep de term 'gastruloids' ook gebruikt voor in micropatronen verkregen tweedimensionele structuren waarin kolonies van humane pluripotente stamcellen radiale patronen vormen die zich organiseren in overeenstemming met de ruimtelijke ordening van de kiemlagen in het gastrulerende embryo, en waarin zich ook een (eveneens radiale) primitiefstreep aftekent.[53]

PASE

De post-implantation amniotic sac embryoids (PASE) zijn eveneens humane ELS. Ze zijn net als de beide laatstgenoemde modellen alleen afgeleid uit pluripotente stamcellen en niet in staat tot het vormen van de extra-embryonale weefsels. Het gaat hier om het modelleren van de processen rond de vorming van de vruchtzak.[54]

ELS of embryo's?

Geen van de hier besproken ELS kan zich langer dan een paar dagen *in vitro* ontwikkelen. Zelfs de meest complete ELS (blastoids -gesteld dat daar een humane variant van kan worden ontwikkeld) missen belangrijke elementen die nodig zijn voor verdere ontwikkeling als embryo's. Sommige ELS zijn ook helemaal niet bedoeld om meer te doen dan het modelleren van een specifiek deelproces. Dat geldt bijvoorbeeld voor PASE maar ook voor de huidige generatie gastruloïden. In het 'ethics statement' bij het recente artikel waarin over de eerste humane gastruloïden wordt bericht, schrijven de auteurs dat die ELS "are non-intact, non-autonomous, and non-equivalent to *in vivo* human embryos, and do not have human organismal potential".[55]

52 N. Moris, K. Anlas e.a., 'An in vitro model of early anteroposterior organization during human development', *Nature* (582) 2020 p. 410-415.

53 A. Warmflash, B. Sorre e.a., 'A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells', *Nat Methods* (11) 2014 p. 847–854; M.F. Pera, G. de Wert e.a., 'What if stem cells turn into embryos in a dish?' *Nat Methods* (12) 2015 p. 917-919.

54 Y. Shao, K. Taniguchi e.a., 'A pluripotent stem cell-based model for post-implantation human amniotic sac development', *Nat Commun* (8) 2017 p. 208.

55 Deze formulering verwijst naar de criteria in de richtlijn van de ISSCR (2016).

Al met al is er op dit moment geen aanleiding om te denken dat ELS-onderzoek moet worden gezien (en dan ook gereguleerd) als embryo-onderzoek. Maar dat kan veranderen. In een publicatie die vooruitloopt op nieuwe richtlijnen van de International Society for Stem Cell Research, wordt opgemerkt: "we can envision that cell culture methodologies could be refined to a point where the models capture key features of early mammalian development with sufficient fidelity to minimize differences from the conceptus itself. When applied to human cells, such refinements will greatly enhance the power of the models but will also elevate ethical concerns over the conduct of the research".[56] Dat is precies de spanning waar deze ontwikkeling toe leidt: de onvolkomenheden van de huidige modellen maken die in moreel opzicht 'onschuldig'; pogingen om die modellen te verbeteren, zodanig dat ze dichter in de buurt komen van een perfecte replica van het menselijk embryo, maken de technologie moreel beladen. De vraag rijst dan immers wat nog het verschil is tussen ELS en embryo's.

Als ELS (ooit) zodanig verbeterd kunnen worden dat het onderscheid met door bevruchting ontstane embryo's niet goed meer te maken is, wil dat niet zeggen dat ELS onderzoek fundamenteel problematisch is, maar wel lijkt dan verdedigbaar dat het onder dezelfde voorwaarden behoort te vallen als embryo-onderzoek (waaronder begrenzing door de huidige veertiendagen grens of een daarvoor in de plaats te stellen alternatief). Ook dan blijft ELS-onderzoek overigens als belangrijk voordeel houden boven onderzoek met door bevruchting ontstane embryo's dat ELS in grote aantallen van identieke exemplaren kunnen worden geproduceerd en zich dus veel beter lenen voor het beantwoorden van allerlei onderzoeksvragen.

Behalve voor embryo-onderzoek zouden geperfectioneerde ELS in theorie ook voor voortplanting kunnen worden gebruikt. In de dan te voeren discussie over de aanvaardbaarheid daarvan zal moeten worden verdisconteerd dat het om een vorm van kloneren zou gaan. ELS ontstaan immers niet via bevruchting (waarbij het DNA van twee haploïde geslachtscellen wordt gerecombineerd) maar uit tot de vorming van ELS aangezette stamcellen met een diploïde genoom. Iedere ELS is genetisch gesproken een 'kloon' van ofwel het individu uit wiens lichaamscellen de geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) tot stand zijn gebracht welke gebruikt zijn voor construeren van de ELS in kwestie, ofwel, als daarvoor gebruik is gemaakt van embryonale stamcellen (ESC), van het embryo waaruit die stamcellen afkomstig zijn. De discussie over reproductief kloneren, die onder meer geleid heeft tot het verbod in artikel 24, onderdeel f van de Embryowet[57], kan met ELS trouwens nog een nieuwe dimensie krijgen (of misschien gaat het eerder om het oprakelen van een oude fascinatie), juist vanwege de mogelijkheid om desgewenst grote hoeveelheden identieke klonen te produceren, en die door middel van kiembaanmodificatie van gewenste eigenschappen te voorzien. Dat 'Boys from Brazil' scenario lijkt overigens niet erg realistisch, al was het maar vanwege al die baarmoeders die er (vooralsnog?) voor nodig zouden zijn om ze op de wereld te zetten.

56 I. Hyun, M. Munsie e.a., 'Toward Guidelines for Research on Human Embryo Models Formed from Stem Cells', *Stem Cell Reports* (14) 2020 p. 169-174 (169).

57 Voortplanting met ELS zou in veruit de meeste gevallen verboden zijn onder deze bepaling, namelijk in alle gevallen waarin gebruik gemaakt zou worden met uit hiPSC geconstrueerde ELS, en waar het zou gaan om uit hESC geconstrueerde ELS in die gevallen waarin dat zou leiden tot de geboorte van twee of meer genetisch identieke individuen.

Sommige wetenschappers die wij spraken benadrukten dat het veld er niet vanzelfsprekend naar streeft om een perfecte replica van het volledige menselijk embryo te produceren. Immers, voor het beantwoorden van specifieke onderzoeksvragen, gericht op een beter begrip van bepaalde ontwikkelingsbiologische processen, is dat helemaal niet nodig. Dat in de huidige gastruloiden geen hersencellen worden gevormd en dat de extra-embryonale weefsel ontbreken hoeft niet te worden gezien als een beperking van het nut van dat model, het hangt er maar van af voor welke onderzoeksvragen je het wilt gebruiken. Dat het onderzoek met die gastruloïden precies vanwege die ingebouwde beperkingen uit de buurt kan blijven van moreel beladen en met allerlei voorwaarden omgeven embryo-onderzoek, wordt door de betrokken onderzoekers juist ook als een voordeel gezien. Waarom problemen opzoeken als dat niet nodig is?

Dat neemt niet weg dat de groei van de kennis op dit terrein tot gevolg zal hebben dat het produceren van meer dan een slechts gedeeltelijk model toch wel binnen het bereik van de mogelijkheden komt. En dan zal duidelijk moeten zijn hoe onderzoek met dergelijke ELS zich verhoudt tot de voor embryo-onderzoek geldende regels. Zoals ook blijkt uit het rechtsvergelijkend overzicht in Hoofdstuk 6 is dat een lastige vraag die mede tegen de achtergrond van uiteenlopende definities van wat als embryo moet worden beschouwd, verschillend wordt beantwoord.

3.2 Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

De Embryowet bevat een verbod op het doen ontstaan van embryo's voor andere doelen dan het tot stand brengen van een zwangerschap (artikel 24, onderdeel a). Dit betekent dat voor wetenschappelijk onderzoek uitsluitend na IVF afgestane restembryo's mogen worden gebruikt, uiteraard onder de daarvoor geldende voorwaarden. Het maken van 'onderzoeksembryo's', dat wil zeggen: embryo's die tot stand zijn gebracht met als oogmerk ze te gebruiken als onderzoeksmateriaal, is verboden. Overigens zag de wetgever geen principiële redenen voor dat verbod. In de memorie van toelichting wordt gezegd dat het maken van embryo's voor onderzoek weliswaar een 'grotere inbreuk' op respect voor menselijk leven impliceert dan het gebruik van restembryo's, maar ook dat dit moet worden afgewogen tegen legitieme belangen die kunnen zijn gediend met wetenschappelijk onderzoek dat niet met restembryo's kan worden gedaan.[58] Dat desondanks voor een verbod is gekozen, had vooral te maken met de vrees anders internationaal te veel uit de pas en in eigen land te veel voor de samenleving uit te lopen. Daarbij ging het om een nadrukkelijk als tijdelijk bedoeld verbod: oorspronkelijk was de bedoeling dat het besluit tot opheffing al binnen 'ten hoogste vijf jaar' na inwerkingtreding van de wet zou worden genomen. Dat is niet gebeurd en sindsdien staat het verbod en hoe het daarmee verder moet, centraal in alle discussies over de toekomst van de Embryowet.[59] Een van de terugkerende thema's in dat verband is wat de precieze gevolgen zijn van het verbod in artikel 24, onderdeel a. Welke onderzoeksvragen kunnen als gevolg daarvan (in Nederland) niet beantwoord worden, en hoe belangrijk zijn die? De ethische discussie over het maken van menselijke embryo's voor onderzoek komt aan de orde in paragraaf 5.2.

58 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27423, nr. 3, p. 6.

59 W. Dondorp & G. de Wert, 'The Role of Religion in the Political Debate on Embryo Research in the Netherlands' In: M. Weiberg-Salzmann & U. Willems (eds), *Religion and Biopolitics* Springer, 2019 p. 257-279.

Fundamenteel ontwikkelingsbiologisch onderzoek

In de eerste plaats betreft dit uiteraard alle fundamenteel wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's in de vroegste stadia van hun ontwikkeling. Onderzoek gericht op beter begrip van de bevruchting of van de embryonale ontwikkeling gedurende de eerste klievingsdelingen is niet mogelijk met restembryo's of ELS, omdat die de genoemde ontwikkelingsstadia al voorbij zijn. Ook valt hier te denken aan onderzoek door middel van 'somatic cell nuclear transfer' (SCNT), gericht op beter begrip van (onder meer) de epigenetische effecten van celreprogrammering.[60] SCNT is een vorm van klonering waarbij embryo's tot stand worden gebracht.

Het belang van fundamenteel onderzoek is groot.[61] De kennis die er mee wordt verworven maakt allerlei vormen van toegepaste wetenschap eerst mogelijk, onder meer op het terrein van de geneeskunde. Maar welke uitkomsten van fundamenteel onderzoek op die manier nuttig zullen zijn, valt niet van te voren te voorspellen. Bovendien heeft het verwerven van fundamentele kennis een intrinsieke waarde die als zodanig boven mogelijke praktische toepassingen uitgaat, omdat het gaat om een activiteit die past in het menselijk streven om de wereld en zichzelf beter te begrijpen.

Soms wordt van een bepaalde toepassing veel verwacht, maar blijkt de weg daarheen toch weerbarstiger. Dat gold bijvoorbeeld voor het idee van 'therapeutisch kloneren': een toepassing van SCNT met als doel het verkrijgen van humane embryonale stamcellen (ES-cellen) als bron voor transplantatiemateriaal met hetzelfde weefseltype als dat van de patiënt. Niet alleen bleek het moeilijker dan gedacht om bruikbare ES-cellen uit via SCNT ontstane menselijke embryo's te verkrijgen[62], ook is een alternatieve route naar hetzelfde doel in zicht gekomen, namelijk met behulp van zogenoemde 'induced pluripotent stem cells' (iPS-cellen), verkregen door 'directe reprogrammering' van somatische cellen. Volgens het rapport van de tweede wetsevaluatie zou het echter onjuist zijn daaruit te concluderen dat het eerdergenoemde fundamentele onderzoek met SCNT niet belangrijk meer is. Juist om het potentieel van humane iPS-cellen (hiPSC) beter te begrijpen en zicht te krijgen op de voorwaarden voor veilige toepassingen in de praktijk, blijft het nodig ze te vergelijken met via SCNT verkregen humane ES-cellen (hESC).[63]

Onderzoek naar de veiligheid van nieuwe en bestaande voortplantingstechnieken

Een tweede vorm van wetenschappelijk onderzoek die door het verbod wordt geraakt is onderzoek naar de veiligheid van nieuwe en bestaande technieken in de voortplantingsgeneeskunde. Voor dit onderzoek kunnen vaak diermodellen worden gebruikt, maar die zijn maar tot op zekere hoogte informatief. Afhankelijk van de precieze aard van de techniek in kwestie, kan onderzoek met menselijke embryo's aanvullende informatie verschaffen over de mogelijke risico's voor het nageslacht. Ook voor dit onderzoek zijn restembryo's meestal niet bruikbaar, omdat die bij hun

60 C. Gouveia, C. Huyser e.a., 'Lessons Learned from Somatic Cell Nuclear Transfer', *Int J Mol Sci* (21) 2020 p. 2314.

61 Ingrid Robeijns, 'De waarden van wetenschap', column *Website De Jonge Akademie*, KNAW 7 juni 2010.

62 Dat is pas voor het eerst gelukt in 2013: M. Tachibana, P. Amato e.a., 'Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer', *Cell* (153) 2013 p. 1228-1238.

63 M. Boiani. 'Cloned human ES cells: a great leap forward, and still needed?', *Mol Hum Reprod* (19) 2013 p. 629-633.

beschikbaar komen voor wetenschappelijk onderzoek het stadium al voorbij zijn waarin de desbetreffende technieken worden uitgevoerd. Ook onderzoek met ELS biedt hier geen alternatief, aangezien die niet via bevruchting ontstaan en latere stadia in de embryonale ontwikkeling modelleren.

Het belang van onderzoek met menselijke embryo's voor dit doel is al vóór de totstandkoming van de EW onderstreept door de Gezondheidsraad in zijn advies over voortplantingsgeneeskunde en embryo-onderzoek (1998). Volgens het advies[64] zou de introductie van nieuwe voortplantingsgeneeskunde veel meer dan tot dan toe het geval was volgens een evidence-based model moeten verlopen, waarin preklinisch onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van nieuwe technieken een vast onderdeel zou moeten zijn.[65] Daarbij zou het nadrukkelijk ook om veiligheidsonderzoek met (waar nodig speciaal voor dat doel tot stand te brengen) menselijke embryo's moeten kunnen gaan, namelijk in die gevallen waarin dat zou kunnen leiden "tot een verdere reductie van de na dieronderzoek overblijvende onzekerheid ten aanzien van de vraag of de stap naar de kliniek verantwoord is." Deze voorzichtige formulering laat zien dat de Raad zich realiseerde dat de toegevoegde waarde van zulk onderzoek niet bij voorbaat en in alle gevallen zeker was. Maar hij wees erop dat het verbod (in wat toen nog een wetsvoorstel was) het bij voorbaat onmogelijk zou maken om zulk onderzoek te doen, ook in gevallen waarin dat wel degelijk belangrijke informatie over de veiligheid van een nieuwe techniek zou kunnen opleveren.

Inmiddels heeft de al vroeg door de Gezondheidsraad bepleite evidence-based benadering van innovatie op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde veel bijval gekregen van gezaghebbende stemmen in het veld. De European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) kwam in 2007 met gelijkluidende aanbevelingen.[66] Diverse experts hebben sindsdien net als de Gezondheidsraad en ESHRE gepleit voor een ideaalmodel van introductie en evaluatie bestaande uit een reeks van stappen: preklinisch onderzoek met dieren en menselijke embryo's, praktijkevaluatie, monitoring en follow-up.[67] Daarmee wordt afstand genomen van de 'trial and error' benadering die kenmerkend is voor innovatie in de voortplantingsgeneeskunde: nieuwe technieken worden op goed

64 Gezondheidsraad. *IVF: afrondende advisering. Pre-implantatie genetische diagnostiek, Onderzoek gericht op verbetering van IVF, Onderzoek met menselijke embryo's, Nabeschouwing,* Den Haag: Gezondheidsraad 1998, p. 77- 83.

65 Volgens het advies is "de introductie van kunstmatige voortplantingstechnieken in ons land niet helemaal bevredigend verlopen. Het belangrijkste kritiekpunt van de commissie betreft het overslaan van stappen in het onderzoekstraject: dierexperimenteel onderzoek, preklinisch onderzoek met embryo's, gerandomiseerde trials met patiëntengroepen, en follow-up onderzoek bij de kinderen". Gezondheidsraad 1998, p. 82.

66 "Research on embryos may be useful to study the influence of different factors and interventions on the development and growth of the embryo, epigenetic processes, genetic health, etc. If so, such experiments are necessary to verify the consequences of any alteration of the normal process of fertilization and embryo development. Some kinds of research will be possible using surplus embryos, while other types of research may require the creation of embryos". G. Pennings, G. de Wert G e.a., 'ESHRE Task Force on Ethics and Law 13. The welfare of the child in medically assisted reproduction', *Hum Reprod* (22) 2007 p. 2585–2588 (2587).

67 A. van Steirteghem. 'What next for assisted reproductive technology? A plea for an evidence- based approach' *Hum Reprod* (23) p. 2615-2616; J. Harper, M.C. Magli e.a., 'When and how should new technology be introduced into the IVF laboratory?', *Hum Reprod* (27) 2012 p. 303–313; D.R Brison, S.A. Roberts e.a., 'How should we assess the safety of IVF technologies?', *Reprod Biomed Online* (27) 2013 p. 710–721; V. Provoost, K. Tilleman K e.a., 'Beyond the dichotomy: a tool for distinguishing between experimental, innovative and established treatment', *Hum Reprod* (29) 2014 p. 413–417.

geluk in de praktijk geïntroduceerd en als ze goed lijken te werken en de ermee verwekte kinderen bij geboorte gezond zijn en zich normaal ontwikkelen, worden ze door andere centra overgenomen en krijgen ze een plek in het standaardarsenaal van behandelingsmogelijkheden. Hoewel dat tot nu toe is goed is gegaan (er zijn geen grote ongelukken gebeurd), is de laatste jaren wel meer bekend geworden over subtiele gezondheidsverschillen tussen via IVF-technologie en langs natuurlijke weg verwekte kinderen. Daarbij gaat het niet alleen om een grotere kans op aangeboren afwijkingen en een lager geboortegewicht, maar ook om groeiende aanwijzingen voor een verhoogd risico op onder meer chronische metabole aandoeningen later in het leven.[68] Een nog onopgehelderde vraag is tot op welke hoogte die verschillen zijn toe te schrijven aan de gebruikte procedures en wat het mogelijke aandeel is van onderliggende pathologie in de patiëntenpopulatie.

Als onderdeel van het bepleite ideaalmodel van verantwoorde introductie is het belang van preklinisch veiligheidsonderzoek met menselijke embryo's in de periode sinds het advies van de Gezondheidsraad alleen maar toegenomen. Voor de destijds bestaande reserves over het nut van zulk onderzoek is minder aanleiding. Er is veel meer inzicht in de epigenetische effecten van manipulaties in de vroege embryonale ontwikkeling[69] en er zijn technieken beschikbaar gekomen om dergelijke effecten op 'single cell' niveau te bestuderen.[70] Wat de precieze betekenis daarvan is voor de gezondheid op lange termijn van kinderen die met de desbetreffende technieken zijn verwekt is daarmee nog niet altijd meteen duidelijk. Om daar al voorafgaand aan de introductie van een nieuwe techniek (en niet pas als uitkomst van eveneens noodzakelijke follow-up studies) meer over te kunnen zeggen is voorgesteld altijd ook preklinisch onderzoek te doen in een multigenerationeel muismodel met specifieke gezondheidstests in verschillende stadia van de levensloop.[71] Dit past in een geïntegreerde benadering van elkaar aanvullende vormen van (preklinisch) onderzoek gericht op een beter inzicht in de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken.[72]

De bovengenoemde steun voor deze benadering bij onder meer de Europese beroepsvereniging betekent overigens niet dat de methode van 'trial and error', waarmee eerder IVF, ICSI, het invriezen van embryo's , enz. naar de kliniek zijn gebracht, nu verlaten is. De voortplantingsgeneeskunde is wereldwijd vooral een commerciële bedrijfstak waar gigantische bedragen rondgaan en waar innovatie door onderling concurrerende centra vooral wordt gezien als een manier om het eigen marktaandeel te verstevigen.[73] In die context is het niet verwonderlijk dat tijdrovend en duur onderzoek naar effectiviteit en veiligheid niet hoog op de agenda staat. Met als gevolg dat

68 M. Chen & L.K. Heilbronn. 'The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART)', *J Dev Orig Health Dis* (8) 2017 p. 388-402.

69 T. Roseboom 'Developmental plasticity and its relevance to assisted human reproduction', *Hum Reprod* (33) 2018 p. 546-552; J. Huntriss, A.H. Balen e.a., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Epigenetics and Reproductive Medicine*. RCOG Scientific Impact Paper No. 57, 2018.

70 D.R. Brison, S.A. Roberts & S.J. Kimber, 'How should we assess the safety of IVF technologies?', *Reprod Biomed Online* (27) 2013 p. 710–721.

71 C.L. Mulder, J.B. Serrano e.a., 'A practical blueprint to systematically study life-long health consequences of novel medically assisted reproductive treatments', *Hum Reprod* (33) 2018 p.784–792.

72 V. Jans, *From lab to fertility clinic. The welfare of the child and the ethics of introducing new reproductive technologies*, Diss Universiteit Maastricht. November 2020.

73 Tamar Stelling, 'Kinderwens? Laat je niet gek maken door de ivf industrie' *De Correspondent*, 19 september 2018.

voortdurend nieuwe technieken, of varianten van technieken, of aanvullingen op technieken (zogenoemde 'add-ons') in de kliniek worden gebracht waarvoor geen wetenschappelijke evidentie bestaat, maar die aan IVF-patiënten worden verkocht, vaak tegen hoge aanvullende bedragen, met de belofte dat ze daarmee hun kans op succes aanzienlijk vergroten.[74] Onbewezen 'add-ons' maken de behandeling nodeloos duurder voor patiënten (en daarmee nog onbereikbaarder voor velen), maar komen vaak ook met aanvullende belasting en risico's, waaronder mogelijke risico's voor het te verwekken kind. Een veelbesproken voorbeeld van zo'n onbewezen en mogelijk riskante add-on is de zogenoemde 'eicelverjongingstherapie' die in verschillende varianten door centra in diverse landen wordt aangeboden aan vrouwen bij wie IVF eerder mislukte vanwege een slechte eicelkwaliteit.[75] Een van die varianten komt neer op een vorm van 'indication creep'[76]: de nog experimentele mitochondriale vervangingstherapie (MRT), aanvankelijk ontwikkeld voor een specifieke, zeer kleine patiëntengroep waarbinnen na toepassing van deze techniek nog nauwelijks kinderen geboren zijn[77], wordt inmiddels op verschillende plekken in de wereld ingezet op de commercieel interessante markt van paren bij wie veroudering van de eicellen een verklaring voor eerder mislukte IVF zou kunnen zijn.

Nederland bevindt zich ten opzichte van deze ontwikkelingen in zoverre op een eiland dat een commerciële voortplantingsgeneeskunde hier niet of nauwelijks bestaat. Voor patiënten betekent dit dat ze met de uitwassen van de 'fertiliteitsindustrie' gelukkig niet geconfronteerd worden. Maar zolang het 'trial and error' model bepalend blijft voor hoe nieuwe technieken in de praktijk gebracht worden, is onvermijdelijk dat ook hier technieken aan het behandelingsarsenaal worden toegevoegd waaraan niet of nauwelijks preklinisch veiligheidsonderzoek is voorgegaan, maar waarmee inmiddels in het buitenland aanzienlijke aantallen kinderen zijn verwekt waarmee het goed lijkt te gaan.[78]

---

74 In een recente gezamenlijke verklaring van ESHRE en diverse Britse beroepsverenigingen en organisaties op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde worden hierover grote zorgen uitgesproken: "a combination of patient expectation, market forces and a recasting of the professional-patient relationship in an online information age appears to be driving the supply of, and demand for, treatment add-ons." Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA). *Fertility regulator calls for clinics to be more open about treatment add-ons*. Persbericht website HFEA, 12 September 2019.

75 Bij een eerdere variant van deze techniek, die al in de jaren negentig is uitgeprobeerd, werden daarvoor mitochondriën uit donoreicellen in de eicel van de patiënte geïnjecteerd. Bij de recent toegepaste 'Augment' procedure wordt gebruik gemaakt van mitochondriën verkregen uit veronderstelde eicel-voorlopercellen van de vrouw zelf, die daarvoor een ovariumbiopsie moet ondergaan. Er zijn ook centra die hebben laten weten de nog experimentele mitochondriale vervangingstherapie voor eicelverjonging te gebruiken. E. Labarta, M.J. de Los Santos e.a., 'Mitochondria as a tool for oocyte rejuvenation', *Fertil Steril* (111) 2019 p. 219-226.

76 Het toepassen van een voor een bepaalde indicatie ontwikkelde behandeling voor een andere indicatie, zonder adequate rechtvaardiging in termen van de balans van voor- en nadelen bij die nieuwe toepassing.

77 De evidence-based aanpak waarmee in het Verenigd Koninkrijk (Newcastle) aan de ontwikkeling van deze techniek ten behoeve van hulp bij voortplanting aan vrouwen met een homoplasmische mitochondriale aandoening, heeft nog niet tot gerapporteerde geboorten geleid. Wel zijn er kinderen geboren na toepassing van MRT in Mexico en Oekraïne. T. Ishii & Y. Hibino 'Mitochondrial manipulation in fertility clinics: regulation and responsibility', *Reprod Biomed Soc Online* (5) 2018 p. 93–109.

78 Aldus ook de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM) in haar reactie op voor deze evaluatie voorgelegde vragen: "Regelmatig worden nieuwe technieken in het buitenland toegepast zonder dat er onderzoek gedaan kon worden of gedaan werd naar veiligheid en onderliggende mechanismen. De KLEM is van mening dat het essentieel is dat dit onderzoek in Nederland plaats kan vinden en om een veilige introductie niet af te laten hangen van informatie uit het buitenland. Hierbij is van belang de unieke situatie van IVF zorg in Nederland te benoemen. In het buitenland is vaak sprake van perverse financiële prikkels doordat

Cryopreservatie van eicellen is een goed voorbeeld. Al in het advies van de Gezondheidsraad (1998) en ook in het rapport van de eerste wetsevaluatie (2006) wordt deze techniek genoemd als een potentieel belangrijke aanvulling op de bestaande mogelijkheden van medische hulp bij voortplanting, maar wel één die vanwege mogelijke risico's voor het nageslacht niet zonder adequaat preklinisch onderzoek zou mogen worden ingevoerd. In het rapport van de tweede wetsevaluatie (2012) wordt geconcludeerd dat dit inmiddels wel is gebeurd. De vitrificatiemethode is met name in Italië in de praktijk uitgeprobeerd om nieuwe wetgeving te omzeilen die het invriezen van embryo's verbood. De resultaten waren gunstig en de (korte termijn) gegevens over de gezondheid van de kinderen geruststellend, en al snel werd de techniek wereldwijd toegepast, onder meer om vrouwen die hun vruchtbaarheid dreigen te verliezen (bijvoorbeeld als gevolg van een kankerbehandeling) uitzicht te geven op de mogelijkheid om later alsnog eigen kinderen te krijgen. Maar een voorbeeld van verantwoorde innovatie kan het niet worden genoemd.

Voorbeelden van nieuwe technieken die nu of binnen afzienbare tijd op de drempel staan van mogelijke introductie in de klinische praktijk zijn: de eerder genoemde mitochondriale vervangingstherapie (MRT), voortplanting met in het laboratorium gekweekte zaad- of eicellen (ten behoeve van mannen of vrouwen die een kankerbehandeling hebben ondergaan en voor wie daarom testis of ovariumweefsel is ingevroren), voortplanting met uit pluripotente stamcellen verkregen geslachtscellen, en reproductieve kiembaanmodificatie. Hoewel experts het er over eens zijn dat het onverantwoord zou zijn deze stuk voor stuk potentieel riskante technieken zonder adequaat preklinisch onderzoek, waaronder onderzoek met menselijke embryo's, naar de kliniek te brengen, is de vraag of dat geen vrome wens zal blijven.[79]

Door Nederlandse experts is er op gewezen dat ons land, juist vanwege zijn niet-commerciële voortplantingsgeneeskunde, bij uitstek in staat is om het voortouw kunnen nemen in de noodzakelijke beweging naar een evidence-based praktijk waarin mogelijk zinvolle maar potentieel riskante nieuwe technieken niet zonder adequaat preklinisch onderzoek naar de kliniek worden gebracht, en vervolgens geëvalueerd op basis van een systematische registratie van uitkomsten en follow-up studies. Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's is daarbij volgens hen

---

toevoegingen aan behandelingen voor veel geld aan patiënten aangeboden worden, waarvan de effectiviteit niet bewezen is. Klinieken hebben direct financieel baat bij verkoop van deze additionele behandelingen en hebben er géén baat bij dat onderzoek aantoont dat deze behandeling niet effectief is. In Nederland bestaat dit systeem niet en worden bestaande en nieuwe technieken op wetenschappelijke wijze onderzocht op effectiviteit en veiligheid."

79 In een editorial laat emeritus hoogleraar voortplantingsgeneeskunde Richard Sharpe (Edinburgh) weten daar somber over te zijn. De belangen en motieven achter wat hij noemt de 'reproductive drive', namelijk de wanhopigheid van mensen die koste wat kost een kind willen en de behoefte van commerciële centra om met een nieuwe techniek te kunnen scoren en geld verdienen, "makes it likely that new ART techniques will continue to be introduced without prior preclinical studies, so that nothing will change until ART finds its own 'thalidomide'. R.M. Sharpe 'Of mice and men: long-term safety of assisted reproduction treatments', *Hum Reprod* (33) 2018 p. 793-796. Hij voegt hier aan toe: "We cannot keep 'riding our luck' in ART, especially because it concerns the health and wellbeing of future generations. As ever more techniques are introduced into ART, we have a moral duty to make their use evidence-based and safety first, so that whatever else is achieved we first 'do no harm'". Sharpe's boodschap is dat als we die uitkomst willen voorkomen, een cultuurverandering nodig is.

een belangrijke hindernis.[80] Het maakt de verantwoorde introductie van potentieel riskante nieuwe technieken afhankelijk van wat er op dat gebied wel of niet in het buitenland gebeurt. Kiembaanmodificatie is een goed voorbeeld. Dank zij de door onder meer Britse onderzoekers in preklinisch embryo-onderzoek aan het licht gebrachte risico's, is nog eens onderstreept dat de stap naar de kliniek voorlopig absoluut onverantwoord zou zijn (zie ook 3.5).[81]

Te laat, te vroeg, of in het buitenland?

In het politieke debat over het verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet wordt het belang van preklinisch embryo-onderzoek voor de verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingstechnieken niet als zodanig betwist. Op de eerst door de Gezondheidsraad en later in de beide wetsevaluaties genoemde voorbeelden van nieuwe technieken die niet zonder zulk onderzoek naar de kliniek zouden mogen worden gebracht, kwamen weliswaar afhoudende reacties van de desbetreffende bewindspersonen, maar steeds op grond van de stelling dat het voor preklinisch onderzoek naar die specifieke techniek te laat of te vroeg was. *Te laat* omdat de techniek in kwestie al in de praktijk werd gebracht (bijvoorbeeld: eicelcryopreservatie), of juist *te vroeg* omdat de stap naar de kliniek nog niet acuut voor de deur stond (bijvoorbeeld: mitochondriale vervangingstherapie). In beide gevallen was er geen reden voor opheffing van het verbod.[82] Ook het voorstel van het vorige kabinet (in een brief van de Minister van VWS aan voorzitter van de Tweede Kamer) om ruimte te maken voor een beperkte opheffing van het verbod[83], en het afwijzende advies daarop van de Raad van State[84], focussen op de vraag of specifieke technieken voldoende dicht bij klinische toepassing zijn om het maken van ruimte voor veiligheidsonderzoek met daarvoor speciaal tot stand te brengen menselijke embryo's te rechtvaardigen. Volgens de brief van de Minister was dat voor een aantal technieken het geval[85], wat door de Raad van State werd weersproken. Volgens diens advies is er op grond van "de stand van het onderzoek (...) op dit moment onvoldoende feitelijke aanleiding (...) om het verbod op het speciaal kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek in algemene zin voor de in het voorstel genoemde terreinen op te heffen." Voor de enige techniek die volgens de Raad van State al wel dicht genoeg bij klinische toepassing is (MRT), hoeft het onderzoek dat nodig is voor een verantwoorde introductie "niet noodzakelijk in Nederland plaats te vinden. Dat gebeurt elders al goed en zorgvuldig".[86]

Deze manier van kijken naar de discussie over de noodzaak tot opheffing van het verbod (het is ofwel te laat of te vroeg en anders kan het misschien ook in het buitenland) lijkt voorbij te gaan aan de dynamiek van de hierboven geschetste ontwikkelingen. Dat opheffing van het verbod voor preklinisch

80 Klinisch embryoloog Sebastiaan Mastenbroek in: Tweede Kamer. Vaste Commissie voor VWS. Verslag van een rondetafelgesprek. *Kamerstukken II* 2017/18, 30486, nr. 18, p. 16. Zie ook: S. Mastenbroek & S. Repping 'Laat het verbod op embryokweek los', *NRC* 3 december 2018.

81 Emily Mullin, 'Scientists Edited Human Embryos in the Lab, and It Was a Disaster. The experiment raises major safety concerns for gene-edited babies', *OneZero* 16 June 2020.

82 *Kamerstukken II* 2012-2013, 30486, nr. 5.

83 *Kamerstukken II*, 2015–2016, 29323, nr. 101.

84 Raad van State 2018.

85 De minister baseerde zich op het rapport van een opdracht van het Ministerie van VWS uitgevoerd onderzoek: Eeuwijk e.a. 2015.

86 Raad van State 2018, p. 7.

onderzoek naar al ingevoerde technieken 'te laat' komt betekent precies wat daarmee wordt gezegd, namelijk dat het verbod de mogelijkheid om de desbetreffende technieken anders dan via 'trial and error' in te voeren, in de weg heeft gestaan. Dat opheffing 'te vroeg' zou komen, kan alleen maar leiden tot nieuwe gevallen van 'te laat', en daarmee tot bestendiging van de dynamiek van 'trial and error'.

Overigens lijkt de beoordeling van de Raad van State, dat behalve MRT geen van de in het voorstel van het vorige kabinet genoemde ontwikkelingen al dicht genoeg bij klinische toepassing zou zijn om aanleiding te vormen voor opheffing van het verbod, niet juist. Volgens betrokken onderzoekers geldt dit in ieder geval niet voor het onderzoek naar het *in vitro* kweken van functionele zaadcellen uit gebiopteerd testisweefsel ten behoeve van overlevers van jeugdkanker. Bij muizen en ratten is dit gelukt[87] en men is bezig met het zoeken naar de juiste kweekomstandigheden voor de ontwikkeling van humane zaadcellen.[88] Naar verwachting kan deze techniek binnen hoogstens enkele jaren naar de kliniek worden gebracht.[89] Als dat niet gebeurt via zorgvuldig preklinisch veiligheidsonderzoek in een land als Nederland, zal het elders gebeuren via de genoemde route van 'trial and error'. Het is volgens deze onderzoekers dus zeker niet te vroeg om mede met het oog op de verantwoorde introductie van deze techniek, het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's te heroverwegen. Dat geldt trouwens ook voor het onderzoek naar de *in vitro* ontwikkeling van eicellen uit ovariumweefsel.[90]

Het alternatief van het *in vivo* ontwikkelen van zaadcellen na autologe transplantatie van het eerder gebiopteerde weefsel of daaruit verkregen stamcellen (voor patiënten zonder een groot risico op re-introductie van kankercellen)[91] staat trouwens nu al op het punt in de kliniek te worden geïntroduceerd. Nederlandse onderzoekers die met ZonMw-subsidies aan de ontwikkeling van deze techniek werken, geven aan dat ze door het verbod in art 24, onderdeel a, van de Embryowet voor een lastig dilemma staan. De verantwoorde route naar de kliniek zou volgens hen moeten lopen via de tussenstap van preklinisch embryo-onderzoek. Maar dat is verboden, terwijl de niet verantwoorde route van directe toepassing bij patiënten zonder enige voorwaarde of belemmering is toegestaan.[92]

---

87 T. Sato, K. Katagiri e.a. 'In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes', *Nature* (471) 2011 p. 504-507; A. Reda, M. Hou e.a., 'In vitro differentiation of rat spermatogonia into round spermatids in tissue culture', *Mol Hum Reprod* (22) 2016 p. 601-612.

88 J.M.D. Portela, C.M. de Winter-Korver e.a., 'Assessment of fresh and cryopreserved testicular tissues from (pre)pubertal boys during organ culture as a strategy for in vitro spermatogenesis', *Hum Reprod* (34) 2019 p. 2443-2455.

89 Persoonlijke mededeling Ans van Pelt, hoogleraar translationele biologie, Amsterdam UMC.

90 Persoonlijke mededeling Susana Chuva de Sousa Lopes, hoogleraar ontwikkelingsbiologie LUMC. Zie: M. McLaughlin, D.F. Albertini e.a., 'Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system', *Mol Hum Reprod* (24) 2018 p. 135-142.

91 H.M. Picton, C. Wyns e.a., on behalf of the ESHRE Task Force On Fertility Preservation In Severe Diseases, 'A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys', *Hum Reprod*, (30) 2015 p. 2463–2475.

92 Persoonlijke mededeling Ans van Pelt. Idem Sjoerd Repping in: Tweede Kamer. Vaste Commissie voor VWS. Verslag van een rondetafelgesprek. Kamerstukken II 2017/18, 30486, nr. 18, p. 18.

Veiligheid en effectiviteit van bestaande IVF-behandelingen

Belangrijk is ten slotte dat het verbod niet alleen preklinisch veiligheidsonderzoek naar nieuwe technieken in de weg staat, maar ook onderzoek met menselijke embryo's ter verbetering van de veiligheid en effectiviteit van technieken die allang hun weg naar de reguliere praktijk gevonden hebben. Een voorbeeld is onderzoek naar verbetering van de voor IVF gebruikte kweekmedia. Uit eerder Nederlands onderzoek was al bekend dat de keuze voor het ene of het andere kweekmedium gevolgen heeft voor de succeskans van de behandeling, maar ook leidt tot verschil in geboortegewicht bij de kinderen die vervolgens geboren worden, met onvermijdelijke gezondheidseffecten op langere termijn.[93] Met subsidie van ZonMw hebben Amsterdamse onderzoekers een kweekmedium ontwikkeld dat het meest lijkt op de in de baarmoeder waargenomen omstandigheden op het moment van innesteling van een embryo. Voordat men dit nieuwe (buiten commerciële aanbieders om samengestelde) kweekmedium in de IVF-praktijk wil uitproberen, zou men de effecten op menselijke embryo's willen onderzoeken. Dat kan tot op zekere hoogte met restembryo's (hoewel hun mindere kwaliteit ze al bij voorbaat minder geschikt maakt voor dit soort onderzoek), maar dan alleen voor de laatste stadia van de *in vitro*-kweek periode. Om veiligheid en effectiviteit van kweekmedia al vanaf de bevruchting te kunnen onderzoeken, zou het nodig zijn daarvoor embryo's speciaal tot stand te brengen. [94]

In reactie op haar voor deze evaluatie voorgelegde vragen benadrukt ook de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM) dat het verbod in artikel 24, onderdeel a, van de Embryowet niet alleen een belemmering vormt voor preklinisch veiligheidsonderzoek naar mogelijke nieuwe voortplantingstechnieken, maar tevens belangrijk onderzoek in de context van de bestaande IVF-praktijk in de weg staat. Zij noemt als voorbeelden: onderzoek naar de impact van omgevingsfactoren tijdens de vroege ontwikkeling van het embryo op de latere ontwikkeling van het kind; onderzoek naar de oorzaken van chromosoomafwijkingen bij via IVF ontstane embryo's; onderzoek gericht op beter begrip van mechanismen voor intergenerationele epigenetische overerving.

3.3 De veertiendagengrens

In de tweede wetsevaluatie is aandacht gevraagd voor wetenschappelijke ontwikkelingen die hebben geleid tot internationale discussie over de zogenoemde 'veertiendagengrens': het wereldwijd in wetgeving opgenomen verbod op het langer dan veertiendagen dagen na de bevruchting buiten het menselijk lichaam in kweek houden van menselijke embryo's (artikel 24, onderdeel e, Embryowet). Dat wetenschappelijk onderzoek met langer doorgekweekte embryo's, tot in de derde en vierde week van de ontwikkeling, nieuwe medisch relevante kennis over de vroege organogenese zou kunnen

93 S.H. Kleijkers, E. Mantikou e.a., 'Influence of embryo culture medium (G5 and HTF) on pregnancy and perinatal outcome after IVF: a multicenter RCT', *Hum Reprod* (31) 2016 p. 2219-30.

94 Persoonlijke mededeling Sebastiaan Mastenbroek, klinisch embryoloog AmsterdamUMC. Zie ook: Aafke van Montfoort, Sebastiaan Mastenbroek in: Tweede Kamer. Vaste Commissie voor VWS. Verslag van een rondetafelgesprek. Kamerstukken II 2017/18, 30486, nr. 18, p. 5, 11.

opleveren is altijd onderkend[95], maar in de praktijk was het niet mogelijk menselijke embryo's langer dan hoogstens een week in kweek te houden. Nu daar verandering in lijkt te komen, rijst de vraag of het mogelijk grote belang van het bedoelde onderzoek reden zou kunnen zijn de veertiendagengrens ter discussie te stellen.[96]

Black Box

De huidige kennis over het vroege menselijk postimplantatie embryo is gebaseerd op wetenschappelijke collecties, met name die van het Carnegie Instituut in Washington, waar vanaf het begin van de vorige eeuw specimina van menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek zijn verzameld. Die waren gevonden bij vrouwen die een baarmoederverwijderingsoperatie ondergingen na een daaraan op verschillende tijdstippen voorafgaande conceptie. Uit die collectie is veel informatie verkregen over het verloop van de vroege ontwikkeling van menselijke embryo's (zogenoemde 'Carnegie stages'), maar inzicht in de precieze ontwikkelingsprocessen, waaronder de interactie tussen morfologische en genetische factoren levert dat niet op. Voor informatie die niet uit wetenschappelijke collecties valt af te leiden, blijft de periode tot aan ongeveer achtentwintig dagen een 'black box', door de ontoegankelijkheid van het embryo in die periode en het feit dat er pas daarna abortusmateriaal beschikbaar is dat voor wetenschappelijk kan worden gebruikt.[97] Kennis van de processen die plaatsvinden in die 'black-box'-periode kan behalve groter inzicht in de vroege menselijke ontwikkeling, informatie opleveren die van belang is voor een beter begrip van het hoge mislukkingspercentage van de implantatie bij menselijke embryo's en andere oorzaken van zwangerschapsverlies[98], inzicht in het ontstaan van ontwikkelingsdefecten bij menselijke embryo's in de fase van de vroege organogenese, en kennis over de biologie van verschillende soorten stamcellen, die kan bijdragen aan de ontwikkeling van vormen van regeneratieve geneeskunde.[99]

Onderzoek tot aan veertien dagen

Een mogelijk (gedeeltelijk) alternatief voor onderzoek met menselijke embryo's naar wat er in die eerste achtentwintig dagen gebeurt, is onderzoek met embryo's van niet-menselijke primaten. Recent werd gemeld dat het onderzoekers is gelukt om embryo's van makaken tot 20 dagen *in vitro* te kweken en dat die embryo's de sleutelstappen ('key events') van de gastrulatiefase bij primaten *in*

95 R. Williamson. 'Research needs and the reduction of severe congenital disease'. In: CIBA foundation. Embryo research: yes or no? London, Tavistock Publications, 1986; G. de Wert. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: I. de Beaufort & H. Dupuis (red), *Handboek Gezondheidsethiek*, Van Gorcum 1988, p. 426-465.

96 I. Hyun, A. Wilkerson & J. Johnston. 'Embryology policy: Revisit the 14-day rule', *Nature* (533) 2016 p.169-171; Nuffield Council on Bioethics, *Human Embryo Culture*, London: Nuffield Council on Bioethics 2017; S. Chan, 'How and why to replace the 14-day rule' *Curr Stem Cell Rep* (4) 2018 p. 228-234; J.B. Appleby & A.L. Bredenoord, 'Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule?', *EMBO Mol Med* (10) 2018, p. e9437; K. Williams & M.H. Johnson, 'Adapting the 14-day rule for embryo research to encompass evolving technologies', *Reprod Biomed Soc Online* (10) 2020 p. 1-9

97 Steve Connor, 'Inside the 'black box' of human development', *The Guardian* 5 June 2016.

98 N.S. Macklon, J.P Geraedts & B.C. Fauser, 'Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss', *Hum Reprod Update* (8) 2002 p. 333-43.

99 Magdalena Zernicka-Goetz. 'A need to expand our knowledge of early development' In: Nuffield Council on Bioethics 2017, p. 50, 53.

vivo, succesvol recapituleerden.[100] Deze bevindingen lijken aannemelijk te maken dat het ook mogelijk moet zijn menselijke embryo's zich langer *in vitro* te laten ontwikkelen. In de tweede wetsevaluatie kon dat vermoeden alleen nog alleen worden ondersteund door publicaties in muizenonderzoek. Inmiddels zijn er ook publicaties van onderzoek met menselijke embryo's waarin in ieder geval de stap van één naar twee weken kon worden gezet. Britse en Amerikaanse onderzoeksgroepen hebben, op basis van die eerdere muizenstudies, kweeksystemen ontwikkeld voor het *in vitro* bestuderen van wat bij menselijke *in vivo* embryo's de implantatiefase is, in de tweede week na de bevruchting.[101] In deze studies werden menselijke embryo's doorgekweekt tot een ontwikkelingsduur van dertien dagen, waarna het onderzoek werd stopgezet. Ongeveer dertig procent van de embryo's voldeden aan de mede op basis van 'Carnegie' opgestelde criteria die wijzen op het doorlopen van een normale ontwikkeling.[102]

Hoewel in sommige persberichten wordt gesuggereerd dat de veertiendagengrens op dit moment al een belemmering vormt voor belangrijk wetenschappelijk onderzoek, is dat te veel gezegd. Uit de genoemde publicaties valt zeker niet af te leiden dat het in kweek houden van de embryo's gemakkelijk nog een heel aantal dagen had kunnen worden voortgezet als het niet bij dertien dagen had moeten worden afgebroken. Wetenschappers die wij spraken onderstreepten dat de stap van één naar twee weken al groot is en dat in die periode nog veel onderzoek te doen valt dat nodig is om een volgende stap succesvol te kunnen zetten.[103]

ELS-onderzoek als alternatief en complement

In een review van het onderzoek op dit gebied, benadrukken twee bij het zojuist genoemde onderzoek betrokken auteurs de samenhang tussen het onderzoek met ELS naar ontwikkelingsprocessen in de postimplantatiefase en onderzoek met tot na veertien dagen door te kweken menselijke embryo's. Enerzijds kan onderzoek met ELS (bij de muis en bij de mens) als een alternatief dienen voor onderzoek met menselijke embryo's na veertiendagen, en heeft het zelfs allerlei voordelen: ontbreken van schaarste, toegankelijkheid voor genetische manipulatie en de mogelijkheid om gedetailleerd onderzoek te doen naar specifieke variabelen en elementen. Aan de andere kant zal voor het ijken van die modellen toch ook onderzoek met 'natuurlijke' embryo's nodig zijn: "it is important to keep in mind that mimicking embryogenesis in vitro using stem cells generates simplified models of the real embryo, which do not recapitulate the whole complexity of developing organisms. Hence, to

100 Y. Niu, N. Sun e.a., 'Dissecting primate early post-implantation development using long-term in vitro embryo culture', Science (366) 2019 p. eaaw5754.

101 A. Deglincerti, G.F. Croft, e.a., 'Self-organization of the in vitro attached human embryo', *Nature* (533) 2016 p. 251–254; M.N. Shahbazi, A. Jedrusik e.a., 'Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues,' *Nat Cell Biol* (18) 2016 p. 700–708.

102 M.N. Shahbazi & M. Zernicka-Goetz, 'Deconstructing and reconstructing the mouse and human early embryo', *Nature Cell Biology* (20) 2018 p. 878-887.

103 Dat is ook de boodschap van de onderzoekers zelf. Zie Magdalena Zernicka-Goetz in: J.B. Hurlbut, I. Hyun e.a., 'Revisiting the Warnock rule', *Nat Biotechnol* (35) 2017 p. 1029-1042, 1030.

comprehend the development of form and function, constructing synthetic embryos will complement deconstructing natural ones".[104]

De vraag of de veertiendagengrens ook voor ELS-onderzoek moet gelden en zo ja, of die grens daar dan wel grip op heeft, komt aan de orde in hoofdstuk 5.

3.4 Mens-diercombinaties

Een overzicht van wetenschappelijk onderzoek met combinaties van menselijk en dierlijk celmateriaal is te vinden in de daarover in 2019 door de KNAW opgestelde rapportage.[105]

De KNAW onderscheidt mens-diercombinaties op genetisch en cellulair niveau. Op genetisch niveau valt te denken aan toepassing van genetische modificatie, zoals bijvoorbeeld gebeurt om voor xenotransplantatie te gebruiken dierlijke weefsels te vermenselijken, zodat ze minder vatbaar zijn voor afstotingsverschijnselen. Ook de zogenoemde mens-diercybriden vallen in deze categorie. Voor 'cybride' hanteert de KNAW als definitie: "een diploïde kern van een cel geplaatst in de cytoplast van een andere cel"[106]. Daardoor ontstaat een cel met DNA afkomstig van twee verschillende cellen: nucleair DNA van de cel die de diploïde kern heeft geleverd; mitochondrieel DNA (mtDNA) afkomstig van de cel die de cytoplast heeft ingebracht. Bij de in de context van de Embryowet bediscussieerde mens-diercybriden gaat het om een menselijke diploïde celkern geplaatst in een ontkernde dierlijke eicel zodat via een vorm van 'interspecies SCNT' een embryo ontstaat waarvan, bij verdere ontwikkeling, alle cellen menselijk DNA in de kern hebben en dierlijk mtDNA in de mitochondriën (de organellen die de energiehuishouding van de cel reguleren). Hybriden, ten slotte, ontstaan door genetische recombinatie van DNA afkomstig uit geslachtscellen van twee verschillende soorten. Er ontstaat dan een kruising met een genoom dat noch tot de ene noch tot de andere soort behoort (bijvoorbeeld: 'muilezel').
Op cellulair niveau valt behalve aan xenotransplantatie te denken aan doen ontstaan van interspecies chimaeren. Een chimaer wordt door KNAW gedefinieerd als "een komposiet organisme dat al vóór de geboorte bestaat uit celpopulaties afkomstig van meerdere bevruchte eicellen of cellen die daarvan afkomstig zijn"[107] Chimaeren binnen dezelfde soort kunnen spontaan ontstaan, bijvoorbeeld als twee embryo's met elkaar fuseren, maar interspecies chimaeren alleen in het laboratorium, bijvoorbeeld door aggregatie van embryo's van twee verschillende soorten, of het inbrengen van embryonale cellen van de ene soort in een embryo van de andere. Dat zijn de mens-dierchimaeren waar de wetgever aan dacht bij het opstellen van artikel 25, onderdeel b, van de Embryowet. Maar zoals later onderzoek heeft laten zien, kan een interspecies chimaer ook worden gevormd door pluripotente stamcellen (ESC dan wel iPSC) van de ene soort in een embryo van de andere te injecteren. In de discussie over de Embryowet staat die laatste variant centraal, met als kernvraag hoe dergelijke chimaeren zich tot de Embryowet verhouden. De KNAW maakt onderscheid tussen primaire en secondaire chimaeren. Van primaire chimaeren is sprake als beide celpopulaties al in het embryonale

104 Shahbazi & Zernicka-Goetz 2018, p. 884.

105 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), *Factsheet mens-diercombinaties*, Amsterdam: KNAW 2019. Deze rapportage werd opgesteld ten behoeve van advisering door de Gezondheidsraad: Gezondheidsraad 2019.

106 Alle onderdelen van de cel behalve de kern vormen samen de cytoplast. KNAW 2019, p. 12.

107 KNAW 2019, p. 13.

stadium samen zijn gebracht. Secondaire chimaeren ontstaan als dat in een later stadium, tijdens de foetale ontwikkeling, gebeurt.

Belang van voor de Embryowet mogelijk relevant onderzoek met mens-diercombinaties

Al in het rapport van de tweede wetsevaluatie kon worden geconcludeerd dat de in eerdere discussies (zie par. 5.4) geopperde toepassing van mens-diercybriden als bron van patiëntspecifieke (autologe) embryonale stamcellen niet realistisch is.[108] Het KNAW-rapport maakt duidelijk dat ook overigens het wetenschappelijke belang van onderzoek met mens-diercybriden beperkt is: "Vooralsnog lijkt er dus geen grote, belangrijke rol te zijn voor cybriden waarbij menselijke celkernen worden gecombineerd met ontkernde zygoten [of eicellen] van dieren".[109] Dat geldt nog sterker voor hybriden. Daarvan geldt dat "het zeer onwaarschijnlijk is dat ze een rol van betekenis kunnen vervullen bij onderzoek en toepassingen, met uitzondering van celkweekstudies".[110] Onderzoek met primaire mens-dier chimaeren (waaronder hESC en hiPSC-chimaeren) "kan een belangrijke bijdrage leveren aan ons inzicht in de embryologische ontwikkeling van de mens en aan het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden voor ernstige aandoeningen."[111]

Met de techniek van Interspecies Blastocyst Complementation (IBC)[112] beoogt men menselijke organen in hESC of hiPSC-chimaeren tot ontwikkeling te brengen. Er is veel aandacht, in de pers maar ook bij het beleid[113], voor de mogelijke toepassing van IBC als bron van transplantatieorganen[114], maar, zoals ook het KNAW-rapport benadrukt, dat is niet de enige belangrijke toepassing waaraan te denken valt. Het kan ook gaan om het laten groeien van menselijke organen als *in vivo* ziektemodellen, in aanvulling op laboratoriumonderzoek met organoïds[115]. Specifieke

108 Winter e.a. 2012, p. 190.

109 "Het onderzoeksveld richt zich voornamelijk op cybriden van somatische cellen, waarbij de nadruk bovendien nog ligt op mens-menscybriden teneinde inzicht te krijgen in de bijdragen van de mitochondriale genen aan ernstige ziekten die zich zowel vroeg als laat in het leven kunnen manifesteren. Het betreft dan vrijwel uitsluitend onderzoek met gekweekte weefselcellen." KNAW 2019, p. 33.

110 KNAW 2019, p. 13.

111 KNAW 2019, p. 38.

112 De term 'blastocyst complementation' duidt op het invullen van een door genetische modificatie in het ontvangende dierlijke embryo aangebrachte ontwikkelingsniche door de geïnjecteerde hESC of iPSC. Voor een toegankelijke uitleg, zie het achtergrondhoofdstuk bij de in opdracht van VWS geschreven essays over deze technologie. H. Jochemsen, W. Dondorp & G. de Wert. *Menselijke organen kweken in dieren. Een ethische discussie.* Den Haag: VWS 2017.

113 Zie het focus van de over deze technologie door de minister van VWS aangekondigde maatschappelijke dialoog. Voortgangsrapportage medische ethiek 2020, *Kamerstukken II* 2019–2020, 34990, nr. 7.

114 Bij gebruik van patiëntspecifieke hiPSC zou het om afstotingsvrije organen kunnen gaan. Daarmee zou deze techniek niet alleen een bijdrage kunnen leveren aan het terugbrengen van het tekort aan transplantatieorganen, maar tevens kunnen leiden tot een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven van mensen die afhankelijk zijn van een transplantieorgaan. Zie: D. Shaw, W. Dondorp e.a., 'Creating human organs in chimaera pigs: an ethical source of immunocompatible organs?', *J Med Ethics* (41) 2015 p. 970-974.

115 A.L. Bredenoord, H. Clevers & J.A. Knoblich 'Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology', *Science* (355) 2017 p. eaaf9414.

aanlegstoornissen bij de ontwikkeling van een orgaan zijn in een laboratoriummodel moeilijk na te bootsen. Met op IBC-gebaseerde *in vivo* modellen van de organogenese van menselijke organen zouden dergelijke aanlegstoornissen beter na te bootsen en te bestuderen zijn, uiteraard ook met het oog op de ontwikkeling van effectieve behandelingsmethoden en het testen van geneesmiddelen. Bij gebruik van patiëntspecifieke hiPSC krijgen deze IBC-modellen het karakter van een vorm van 'personalised medicine'.[116]
Overigens onderstreept het KNAW-rapport dat er nog grote barrières zijn bij de ontwikkeling van deze techniek.[117] Een van de problemen betreft de constatering dat humane pluripotente stamcellen minder geschikt lijken om chimaervorming tot stand te brengen in een embryo van een andere soort dan die van muizen en ratten, de diersoorten waarmee het concept van IBC werd ontwikkeld. In vergelijking met de 'naïeve' ESC van knaagdieren, zijn die van primaten al iets meer ontwikkeld: ze zijn 'primed for differentiation'.[118] Vandaar dat in het KNAW-rapport wordt onderstreept dat om verder te komen, het eerst nodig zal zijn om de kweekomstandigheden voor hESC en hiPSC te verbeteren met het oog op het induceren en behouden van de 'naïeve' pluripotente staat van deze celtypen.[119] Een stap in deze richting lijkt te zijn gezet met de recente melding dat embryonale mens-muischimaeren zijn verkregen waarin de bijdrage van menselijke cellen aanzienlijk hoger was (vier procent) dan in eerdere publicaties.[120] Dit lijkt te laten zien dat een betekenisvolle integratie van menselijke cellen in een dierlijke blastocyst mogelijk is, maar (zoals wetenschappers die wij spraken onderstreepten) dat wil nog niet zeggen dat de voor IBC noodzakelijke functionele chimaervorming in de verdere ontwikkeling van het postimplantatie embryo binnen bereik is.[121]

Mens-diercombinaties in ELS-onderzoek

Zoals in 3.1 is beschreven, zijn gastruloïden geen volledige modellen van menselijke embryo's. Niet alleen de cellen van de placenta ontbreken, maar ook die van de hersenen. In het discussiehoofdstuk van haar recente proefschrift schrijft Susanne van den Brink dat het wellicht mogelijk is om de ontbrekende hersenstructuur aan te vullen met de van de muis.[122] Daarmee zou een meer compleet model kunnen worden verkregen zonder het in moreel opzicht mogelijk meer gevoelig te maken, wat wellicht het geval zou kunnen zijn bij een gastruloïde met menselijk hersenweefsel. Gevaagd naar de ratio achter dit scenario liet de auteur ons weten dat de verschillende weefsels in de embryonale ontwikkeling elkaar nodig hebben: "zonder de darm kan er geen correct hart gevormd worden, en zonder hersenen verloopt de ontwikkeling van weefsels die in de buurt van de hersenen zitten niet

116 J. Wu, H.T. Greely e.a., 'Stem cells and interspecies chimaeras', *Nature* (540) 2016 p. 51-59, 56.

117 Zie ook het achtergrondhoofdstuk bij de in opdracht van VWS geschreven essays over deze technologie. Jochemsen, Dondorp & De Wert 2017.

118 Wu e.a., 2016, p. 52.

119 KNAW 2019, p. 20.

120 Z. Hu, H. Li e.a., 'Transient inhibition of mTOR in human pluripotent stem cells enables robust formation of mouse-human chimeric embryos', *Sci Adv* (6) 2020 p. eaaz0298.

121 Kort voor de afronding van dit rapport verscheen een publicatie waaruit blijkt dat de oorzaken van het lage chimerische vermogen van de pluripotente stamcellen van primaten complexer zijn dan tot nu toe gedacht. I. Aksoy, C. Rognard e.a., 'Apoptosis, G1 Phase Stall, and Premature Differentiation Account for Low Chimeric Competence of Human and Rhesus Monkey Naive Pluripotent Stem Cells', *Stem Cell Reports* (16) 2021 p. 56-74.

122 Van den Brink 2020, p. 144.

goed. Deze beïnvloeding gebeurt deels via uitscheiding van signaalstoffen waarmee weefsels met elkaar communiceren".[123] Ook voor de ruimtelijke positionering is dat samenspel belangrijk: "de hersenen zijn relatief groot in dit embryonale ontwikkelingsstadium, en zonder hersenen is er een "gat", waardoor andere weefsels die in het hoofd zitten op de verkeerde plek terecht komen. (...) Een gastruloïde model zonder hersenen kan daarom niet goed gebruikt worden om de embryonale ontwikkeling van het hoofd te bestuderen."

Overigens ontbreekt de hersenstructuur tot nu toe ook in muizengastruloïden. Wel zijn er preliminaire data uit recent Zwitsers onderzoek die suggereren dat het mogelijk is om de kweekcondities bij het maken van muizengastruloïden zodanig te veranderen dat ook hersenvorming ontstaat[124]. Als dat wordt bevestigd, kan het een aanknopingspunt zijn voor het construeren van het door Van den Brink bedoelde scenario van een gemengde mens-dier gastruloïde: "In zo'n model zou het "gat" waar normaal gesproken de hersenen zitten opgevuld worden met muizen-hersencellen, terwijl de rest van de hoofd-weefsels uit menselijke cellen bestaan. In zo'n model komen de menselijke hoofd-weefsels hopelijk wel op de juiste plek terecht; zo'n mixed model zou daarom mogelijk wel gebruikt kunnen worden om de menselijke embryonale ontwikkeling van het hoofd te bestuderen. En dat zou weer informatie op kunnen leveren over geboorteafwijkingen in bijvoorbeeld de ontwikkeling van de ogen of oren."

3.5 Kiembaanmodificatie

Nadat al vele decennia werd gespeculeerd over het gericht aanbrengen van veranderingen (modificaties) in het DNA van organismen, is genetische modificatie de laatste jaren in een stroomversnelling gekomen. Oorzaak daarvan is de introductie van een nieuwe techniek, de zogenoemde CRISPR/Cas9 ('genome editing'), die inmiddels ook al weer tal van varianten kent.[125] Met CRISPR/cas-varianten kunnen stukjes DNA worden herkend, verwijderd, vervangen en toegevoegd, te vergelijken met de 'zoek-en-vervang'-functie van een tekstverwerkingsprogramma. Genetische modificatie is met 'genoom-editing' gemakkelijker en efficiënter geworden dan met eerder daartoe gebruikte technieken.

CRISPR/cas kent tal van toepassingen en zal naar verwachting steeds vaker worden ingezet in bijvoorbeeld de landbouw, de veeteelt en, wellicht, bij de bestrijding van insectenplagen en van via (besmette) insecten overgebrachte ziekten als malaria. Van meet af aan is ook gedacht aan toepassing bij de mens. Van belang hierbij is het onderscheid tussen somatische genetische modificatie en kiembaanmodificatie (KM). Somatische genetische modificatie is het aanbrengen van genetische veranderingen in lichaamscellen en in pluripotente stamcellen voor zover die niet worden gedifferentieerd tot geslachtscellen – deze veranderingen worden dus niet doorgegeven aan het nageslacht. Denk vooral aan somatische gentherapie bij patiënten. De verwachtingen ter zake zijn hooggespannen, zeker nu de eerste klinische trials gestart zijn. KM daarentegen is het aanbrengen van genetische veranderingen in cellen die horen tot de kiembaan, dat wil zeggen: stamcellen of

123 Citaten uit correspondentie met toestemming Suzanne van den Brink, ontwikkelingsbioloog Hubrecht Instituut, Utrecht.

124 M.U. Girgin & M.P Lutolf. 'Gastruloids generated without exogenous Wnt activation develop anterior neural tissues', *bioRxiv* 10 Oct 2020.

125 J. Doudna & S. Sternberg, *A crack in creation. The new power to control evolution,* London: The Bodley Head 2017.

voorlopercellen van geslachtscellen (gameten), zaad- en eicellen, en het embryo. Deze veranderingen kunnen aan het nageslacht worden doorgegeven. Voor de Embryowet is natuurlijk vooral KM van belang.
Bij KM is nog een ander onderscheid belangrijk: enerzijds KM (met CRISPR/Cas9, etc.) van *kern*-DNA, dat wil zeggen het DNA dat zich bevindt in de celkern, en anderzijds ingrijpen in *mitochondriaal* DNA (mtDNA), dat zich bevindt in de mitochondria in de cellen (dus buiten de celkern), via ofwel de zogenoemde 'mitochondrial replacement therapy' (MRT) ofwel CRISPR/Cas. In het onderstaande worden deze toepassingen en de stand van zaken en toekomstverwachtingen ter zake kort toegelicht.

KM van kern-DNA

Wat betreft de 'timing' van KM zijn er in principe drie opties: 1) genoom-editing van stamcellen of voorloper-cellen van de gameten, voorafgaand aan de bevruchting; 2) genoom-editing van de zygote (de net bevruchte eicel/het eencellig embryo). 3) genoom-editing kort daarna, bij het meercellig pre-implantatie embryo.[126] De laatstgenoemde methode heeft vooralsnog op voorhand niet de voorkeur omdat hierbij (nog) niet kan worden gegarandeerd dat de aangebrachte verandering in alle cellen van het embryo terecht komt. Met andere woorden: er moet rekening gehouden worden met het risico van mozaïcisme, waarbij er naast een gemodificeerde een niet-gemodificeerde cellijn bestaat. Deze zogenoemde geringere efficiëntie kan desastreuze effecten hebben voor de gezondheid van het toekomstige kind. Dierexperimentele studies hebben inmiddels aangetoond dat KM (middels genoom-editing) in het stadium van de zygote haalbaar is. In een muismodel kon via dit type KM bijvoorbeeld de spierziekte van Duchenne bij de pups worden voorkomen.[127] Inmiddels vindt ook preklinisch onderzoek plaats met humane embryo's – en is KM bij de mens ook enkele keren in de kliniek toegepast (het beruchte experiment van Jiangkui He).

Al enkele jaren geleden bleek uit onderzoek met menselijke embryo's dat genoom-editing bij de mens waarschijnlijk een betrekkelijk lage efficiëntie heeft (zie eerder) en aanzienlijke of zelfs grote schade veroorzaakt - al werden in die wat oudere studies niet de meest geavanceerde CRISPR/Cas-varianten gebruikt. Echter, recent onderzoek toont aan dat ook geavanceerder editing-varianten grote schade veroorzaken. Daarbij gaat het zowel om 'off target' schade, waarbij op andere dan de beoogde plekken in het genoom veranderingen worden veroorzaakt, als om 'on target' schade, waarbij in de buurt van de aangebrachte verandering schade ontstaat. Terwijl onderzoekers de laatste tijd regelmatig berichtten dat het risico op 'off target' schade met de nieuwste CRISPR/Cas-varianten kleiner is dan werd aangenomen en wellicht zelfs helemaal kan worden geëlimineerd (eventueel met inzet van pre-implantatie genetische screening om eventuele schade te identificeren en onverhoopt beschadigde embryo's uit te sluiten van plaatsing in de baarmoeder), blijkt uit verschillende recente studies dat het risico op 'on target' schade juist (veel) groter is dan veelal werd aangenomen.[128] In

126 G. de Wert, B. Heindryckx e.a., European Society of Human Genetics and the European Society of Human Reproduction and Embryology. 'Responsible innovation in human germline gene editing: Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE', *Eur J Hum Genet* (26) 2018 p. 450-470.

127 C. Long, J.R. McAnally e.a. 'Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9-mediated editing of germline DNA', *Science* (345) 2014 p. 1184-1188.

128 H. Ledford, 'CRISPR gene editing in human embryos wreaks chromosomal mayhem', *Nature* (583) 2020 p. 17-18; N.M.E. Fogarty, N. Kubikova e.a., 'Frequent loss-of-heterozygosity in CRISPR-Cas9-edited early human embryos', *bioRxiv* 31 Oct 2020.

wellicht de meest spraakmakende preklinische studie bleek dat na KM van een mutatie die erfelijke blindheid veroorzaakt ongeveer de helft van de embryo's het chromosoom waarop de mutatie gelegen is voor een groot deel of zelfs geheel miste[129] – voor de betrokken onderzoekers reden te pleiten voor preklinisch onderzoek naar fijnmaziger technieken. Nog weer een ander risico betreft de onvoorziene effecten van het verschijnsel van zogenoemde 'antagonistische pleiotropie'. Doordat één gen meer dan één eigenschap beïnvloedt, is denkbaar dat de correctie van de genetische aanleg voor de ene ziekte of handicap tegelijk een andere ziekte of handicap (met dezelfde genetische basis) induceert.

Wat betreft de stand van zaken van KM van geslachtscellen (de eerstgenoemde route) het volgende. Een eerste strategie zou zijn KM toe te passen in de vroege gametogenese. Bij de mannelijke zaadcellijn valt te denken aan KM van zogenoemde spermatogoniale stamcellen. Deze zouden vervolgens ofwel *in vitro* kunnen worden doorgekweekt tot rijpe zaadcellen geschikt voor de bevruchting ofwel na re-transplantatie in de testikel de gametogenese kunnen voltooien. Dierexperimenteel onderzoek is veelbelovend, maar toepassing bij de mens vergt nog veel onderzoek. Dit laatste geldt ook voor mogelijke KM van de eicel. Een eveneens denkbare route is KM van gameten die *in vitro* zijn ontstaan uit pluripotente stamcellen (IVG). KM van pluripotente stamcellen is op zich waarschijnlijk niet zo'n groot technisch probleem (gegeven het feit dat men er veel van kan kweken), maar de efficiënte en veilige productie van humane voortplantingscellen uit pluripotente stamcellen is vooralsnog een uitdaging.

Wat betreft de mogelijke indicaties voor reproductieve KM denken onderzoekers vooral aan het corrigeren van genetische afwijkingen in hoog-risico situaties, gericht op het voorkomen van de conceptie van kinderen met een ernstige genetische aandoening. De meest voor de hand liggende kandidaat-aandoeningen zijn ernstige Mendeliaans overervende ziekten, met de drie klassieke overervingspatronen: autosomaal dominant (zoals de ziekte van Huntington), autosomaal recessief (zoals taaislijmziekte) en geslachtsgebonden recessief erfelijk (zoals de spierziekte van Duchenne). Maar ook complexe genetische ziekten, mede veroorzaakt door een (of meer) erfelijke risicofactor(-en) met een (vaak) lagere penetrantie, en chromosomale afwijkingen, in het bijzonder de veelvoorkomende numerieke chromosomale afwijkingen, worden genoemd als mogelijk target van genoom-editing in de kiembaan.

Terzijde: in vivo KM

Het internationale debat betreft *in vitro* KM – maar wellicht wordt ook *in vivo* KM mogelijk. In enkele buitenlandse laboratoria vindt dierexperimenteel onderzoek plaatse naar 'improved genome editing via oviductal nucleic acids delivery') (iGONAD).[130] Hierbij wordt na de coïtus via een kleine ingreep de editing technologie ingebracht in de eileider met de bedoeling dat deze ter plaatse het naar de baarmoeder afdalende embryo modificeert. Als groot voordeel van deze strategie noemen de

129 M.V. Zuccaro, J. Xu e.a., 'Allele-Specific Chromosome Removal after Cas9 Cleavage in Human Embryos', *Cell* 2020 (183) p. 1650-1664.e15.

130 M. Ohtsuka, M. Sato e.a., 'i-GONAD: a robust method for in situ germline genome engineering using CRISPR nucleases' *Genome Biology* (19) 2018 p. 25; C.B. Gurumurthy, M. Sato e.a., 'Creation of CRISPR-based germline-genome-engineered mice without ex vivo handling of zygotes by i-GONAD', *Nat Protoc* (14) 2019 p. 2452-2482.

onderzoekers de eenvoud ervan; je hebt hiervoor geen geavanceerd ivf-laboratorium nodig. iGONAD is bij dieren, aldus de onderzoekers, al redelijk efficiënt, en verdere verbetering van de techniek maakt wellicht ook toepassing bij de mens mogelijk en zelfs heel concurrerend – juist omdat verwekken van het kind gewoon thuis kan plaatsvinden.

Samenvattend

De techniek van KM van kern-DNA door middel van genoom-editing is zeer dynamisch, maar staat nog in de kinderschoenen. De problemen en risico's zijn vooralsnog (veel) groter dan door veel experts verwacht, maar volgens velen in principe oplosbaar en vermijdbaar. De uitkomsten van nader preklinisch onderzoek (met steeds weer betere CRISPR/Cas-varianten), de timing van te verwachten klinische trials, en het toepassingsbereik van de technologie (zeker op langere termijn) zijn lastig te voorspellen. Een realistische inschatting van dit laatste is voor een weloverwogen beoordeling van de mogelijke meerwaarde van KM vergeleken met PGD ('embryoselectie') van groot belang. Vragen zijn met name of en zo ja wanneer genoom-editing zo veilig kan worden dat het verantwoord zou kunnen zijn gameten en zygoten in hoog-risico situaties 'pre-emptief'/pro-actief (dat wil zeggen: *zonder* voorafgaande PGD) te editen? En zal het op termijn mogelijk voldoende efficiënt worden om ook afwijkende PGD-embryo's in een wat later stadium (in het morula- of zelfs blastocyst-stadium) te modificeren?

Ingrijpen in mtDNA

Globaal kan men twee methoden onderscheiden. Bij de eerste, oudste, methode worden afwijkende mitochondria (met gemuteerd DNA) (aangevuld met of liefst) vervangen door normale mitochondria (zonder dit soort mutaties) – de overkoepelende term voor de belangrijkste varianten van deze methode is 'mitochondrial replacement therapy' (MRT). De tweede, recent ontwikkelde, methode is de net besproken 'genoom-editing' met behulp van CRISPR/Cas9 etc. – maar nu toegepast op mtDNA.

MRT

De methode kent een al een wat langere geschiedenis. De eerste variant van deze methode was de zogenoemde 'ooplasma transfer', waarbij gezonde mitochondria van een donor(-eicel) als een experimentele fertiliteitsbehandeling werden geïnjecteerd in de eicellen van de vaak al wat oudere wensmoeders. Deze techniek leidde rond de eeuwwisseling tot veel ophef, vanwege de omstreden rationale ervan, de mogelijke risico's voor aldus verwekte kinderen en omdat dit moest worden gezien als een vorm van kiembaanmodificatie.[131] Destijds zijn voor zover bekend waarschijnlijk enkele tientallen kinderen op deze manier verwekt.[132]

131 G.M.W.R. de Wert *Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek*. Amsterdam: Thela Thesis 1999; Gezondheidsraad. *Celkerntransplantatie bij mutaties in het mitochondriale DNA*. Den Haag: Gezondheidsraad 2001a; W. Dondorp & P. Bolhuis, 'Mitochondriale ziekten: celkerntransplantatie en de Embryowet', *TvGR* (26) 2002 p. 2–7.

132 S.H. Chen, C. Pascale e.a., 'A limited survey-based uncontrolled follow-up study of children born after ooplasmic transplantation in a single centre', *Reprod Biomed Online* (33) 2016 p. 737-744.

Momenteel staan vooral twee varianten van (integrale) *vervanging* van defecte mitochondria (MRT) in de belangstelling, namelijk de 'maternal spindle transfer' en de voorkern-transplantatie, waarbij respectievelijk de celkern van een eicel met afwijkende mitochondria of de voorkernen van een bevruchte eicel met afwijkende mitochondria worden overgebracht naar een gezonde, ont-kernde, eicel.[133] De ook door beroepsgroepen erkende rationale van deze MRT is de preventie van de transmissie van mutaties in mtDNA, gericht op het voorkomen van de conceptie van kinderen met ernstige mitochondriale aandoeningen. In de UK is begin 2017 een vergunning afgegeven voor klinische implementatie hiervan door een kliniek in Newcastle. De eerste geboorte na MRT heeft voor zover bekend plaatsgevonden in Mexico (in 2016), met als genetische rationale de preventie van het Leigh sydroom).[134] Korte tijd later werden geboorten gemeld in Oekraïne (2017), en Spanje/Griekenland (2019) – in beide gevallen echter toegepast na MRT als fertiliteitsbehandeling.[135]

Editing van mtDNA

CRISPR/Cas-varianten kunnen ook worden ingezet voor genoom-editing van *mt*DNA.[136] Net zoals bij MRT, bestaat ook hier onduidelijkheid over mogelijke risico's voor aldus verwekte kinderen. Punt van zorg is hier onder andere de zogenoemde heteroplasmie, waarbij er na genoom-editing (toch) zowel normale als abnormale kopieën van mtDNA voorkomen bij het aldus verwekte kind.

3.6 Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Foetale therapie

Onder foetale therapie vallen de behandelopties die bij ziekten en afwijkingen van de foetus al voor de geboorte kunnen worden ingezet, en die een voordeel verschaffen ten opzichte van postnataal behandelen.[137] Het gaat om interventies die de potentie hebben het leven van de foetus te redden en/of de gezondheid van de foetus en het uiteindelijk geboren kind te verbeteren.

Invasief versus niet-invasief

In Nederlandse centra worden non-invasieve en invasieve foetale interventies uitgevoerd. Een voorbeeld van een niet-invasieve interventie is foetale farmacotherapie. Bij foetale farmacotherapie wordt ten behoeve van de foetus medicatie toegediend aan de moeder.[138] Deze vorm van therapie wordt onder meer toegepast bij foetale hartritmestoornissen, schildklierafwijkingen en bij antistoffen

133 Waardoor een mens-menscybride ontstaat (zie vorige paragraaf). Nuffield Council on Bioethics, *Novel Techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, London: Nuffield Council on Bioethics 2012; A.L. Bredenoord W. Dondorp e.a., 'Ethics of modifying the mitochondrial genome', *J Med Ethics* (37) 2011 p. 97-100.

134 J. Zhang, H. Liu e.a., 'Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease', *Reprod Biomed Online* (34) 2017 p. 361-368.

135 Ishii & Hibino 2018; Hannah Devlin 'Baby with DNA from three people born in Greece', *The Guardian* 11 April 2019.

136 J. Willows 'Genome editing in mitochondrial DNA finally possible', *BioNews* 13 July 2020; B.Y. Mok, M.H. de Moraes e.a., 'A bacterial cytidine deaminase toxin enables CRISPR-free mitochondrial base editing' *Nature* (583) 2020 p. 631-637.

137 Gezondheidsraad, *Foetale therapie. Update van de stand van de wetenschap*, Den Haag: Gezondheidsraad 2008.

138 Gezondheidsraad 2008, p. 29-30.

tegen bloedplaatjes. Meer invasieve behandelingen zijn eveneens mogelijk. Zo kan een foetus met ernstige foetale bloedarmoede een intra-uteriene bloedtransfusie krijgen. Bij deze behandeling krijgt de foetus via het aanprikken van de navelstreng of levervene donorbloed toegediend. Een andere invasieve behandeloptie is foetoscopische lasercoagulatie van bloedvaten op de placenta van tweelingen met het tweelingtransfusiesyndroom. Bij deze behandeling worden de verbindingen van bloedvaten door een laserbehandeling dicht gebrand. Verder kunnen vochtophopingen in de borstholte of blaas van de foetus behandeld worden door het via een dikke naald plaatsen van een afvoerbuisje (shunt).

Maternale-foetale open chirurgie is de meest invasieve optie van foetaal ingrijpen en wordt in Nederlandse centra vooralsnog niet uitgevoerd. Bij foetaal chirurgisch ingrijpen worden de buik en baarmoeder (laparotomie en hysterotomie) geopend zodat de foetus geopereerd kan worden. Na deze operatie worden baarmoeder en buik gesloten. Een indicatie voor dergelijk ingrijpen is een spina bifida (open rug), waarbij in een Amerikaanse trial is aangetoond dat de neurologische prognose van het kind mogelijk zou verbeteren bij prenataal opereren ten opzichte van postnataal opereren.[139] De laparotomie en hysterotomie zorgen voor een noodzakelijke keizersnede aan het einde van de zwangerschap. Ook werden meerdere complicaties beschreven zoals vroegtijdig gebroken vliezen, infectie en dehiscentie van het litteken in de baarmoeder. Dit laatste kan in een volgende zwangerschap tot een uterusruptuur leiden. Bij de vrouwen in de Amerikaanse trial is dit in 11% van de vervolg zwangerschappen gezien waarbij 2 kinderen zijn overleden.[140]
Zoals aangegeven wordt open foetale chirurgie niet in Nederland toegepast, maar bijvoorbeeld wel in België. De op dit moment in Nederland uitgevoerde foetale behandelingen zijn niet of weinig invasief. De risico's van die behandelingen voor de zwangere zelf zijn zeer gering. Meestal wordt pas voor foetale behandeling gekozen als afwachten en pas na de geboorte behandelen vrijwel zeker tot een slechte afloop leidt. Bij de meerderheid van de in ons land uitgevoerde foetale behandelingen geldt bovendien dat bij succes de kans op volledige gezondheid van de kinderen groot is.

Wetenschappelijk onderzoek met foetussen in Nederland

In de Embryowet is vastgelegd dat onderzoek met foetussen moet bijdragen aan de diagnostiek, de voorkoming of behandeling van ernstige aandoeningen bij de desbetreffende foetus (therapeutisch onderzoek) terwijl dat niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte. Deze bijdrage kan niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek worden bereikt dan onderzoek met foetussen of door onderzoek van minder ingrijpende aard. Voorts moet redelijkerwijs aannemelijk zijn dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en risico's voor de desbetreffende foetus en de zwangere vrouw. Ook niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek is toegestaan, mits het kan bijdragen aan de zorg voor andere foetussen, de bezwaren en risico's voor de in het onderzoek betrokken foetus en de zwangere vrouw minimaal zijn, en het onderzoek niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte.
Niet-invasief observationeel onderzoek (waarbij de toestand van de foetus niet opzettelijk wordt

139 N.S. Adzick, E.A. Thom e.a., MOMS Investigators. 'A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele', *N Engl J Med* (364) 2011 p. 993-1004.

140 W.H. Goodnight, O. Bahtiyar e.a., 'Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele', *Am J Obstet Gynecol* (220) 2019 p. 494.e1-494.e7.

gewijzigd) wordt getoetst door een erkende METC. Het wetenschappelijk onderzoek waarbij de foetus wordt onderworpen aan invasieve handelingen of waarbij de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd wordt getoetst door de CCMO. Aangezien bij deze laatste categorie de onderzoeksvragen van deze evaluatie het scherpst naar voren komen, is de focus hierop gericht. Daarbij zullen we wel het criterium van “opzettelijke wijziging” bespreken , aangezien bij de toetsing niet altijd duidelijk was wanneer dit het geval is.
In de periode 2012-2020 zijn bij de CCMO elf studies met foetussen beoordeeld. Tien studies zijn van een positief oordeel voorzien. Van een studie, de BOOSTB4, is de toetsingsprocedure nog aanhangig. In het goedkeuringsproces werd voor elk protocol van de indienende onderzoekers extra informatie gevraagd. Na beantwoording van deze vragen werden de studies door de CCMO goedgekeurd. Deze vragen hadden hoofdzakelijk betrekking op de risico’s en bezwaren van het onderzoek. De CCMO had dan extra informatie nodig om een goede beoordeling te geven over de verhouding tussen deze risico’s en bezwaren. Als toetsingscommissie ervaart de CCMO geen belemmeringen met de in paragraaf 5 van de Embryowet opgenomen toetsingsvoorwaarden.

Het wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd of waar Nederlandse centra een internationale samenwerking voor zijn aangegaan, heeft grotendeels aansluiting bij de hierboven beschreven invasieve en niet-invasieve behandelopties die in de kliniek beschikbaar zijn. Dat betekent dat momenteel geen onderzoek verricht wordt naar foetale open chirurgie. Niet-invasieve studies in Nederland die de toestand van de foetus wijzigen betreffen meestal geneesmiddelenstudies (bijvoorbeeld voor de behandeling van preeclampsie, foetale hartritmestoornis, foetale anemie bij rhesus-incompatibiliteit en diabetes gravidarum). Invasieve studies betreffen vaak tweelingstudies waarbij de twee foetussen een placenta delen en een tweelingtransfusiesyndroom of aanverwant syndroom kan ontstaan, en waarbij bijvoorbeeld laserbehandeling onderzocht wordt.

Een dossier dat primair wordt ingediend voor toetsing bij de CCMO kan ook worden verwezen naar een METC. Een overzicht van deze verwezen dossiers is niet beschikbaar, maar volgens de CCMO betreft dit circa 1 tot 2 aanvragen per jaar. Veelal ging het dan om niet-invasief observationeel onderzoek met de foetus, dat getoetst kan worden door een erkende METC.
De METC mag tevens oordelen over wetenschappelijk onderzoek ‘waarbij de toestand van de foetus niet opzettelijk wordt gewijzigd’. Volgens de CCMO zorgt artikel 3 van de Embryowet hierbij voor veel onduidelijkheid, in het bijzonder waar het gaat om de vraag wanneer wel en geen sprake is van ‘opzettelijk wijzigen’. Dit aspect is met name relevant als het gaat om de toetsing van geneesmiddelenstudies. Wat als deze studies aanvankelijk (alleen) effect zouden moeten hebben op de zwangere vrouw? Is een dergelijk geïsoleerd effect überhaupt mogelijk? Als bijvoorbeeld het doel van de behandeling het verlagen van de bloedsuiker is bij de zwangere met diabetes gravidarum, wordt dan *opzettelijk* de toestand van de foetus gewijzigd? Of is dat een bijverschijnsel? Een ander voorbeeld is het ontstaan van foetale hypoxie door afgenomen placenta perfusie na bloeddrukverlagende medicatie van moeder. Die hypoxie wordt niet opzettelijk beoogd. Zo lang de foetale gevolgen maar niet ´opzettelijk´ zijn geweest, kan een onderzoek naar de letter van de wet door een METC worden beoordeeld. De CCMO stelt voor om de woorden ‘niet opzettelijk’ uit artikel 3 te verwijderen, zodat in de toekomst iedere wijziging in de toestand van de foetus onder de reikwijdte van dit artikel zal vallen en onderzoek dat dit bewerkstelligt voor toetsing langs de CCMO moet gaan.

Door middel van het Besluit Centrale Beoordeling heeft de wetgever inmiddels gezorgd voor een duidelijke bevoegdheidsverdeling en de beoordeling van dergelijke onderzoeksprotocollen, voor zover het gaat om geneesmiddelenstudies, bij de CCMO ondergebracht. Hierdoor zullen alle geneesmiddelenstudies bij de zwangere vrouw in de toekomst getoetst moeten worden door de CCMO. Deze uitbreiding van het besluit is gepubliceerd, maar het moment van inwerkingtreding wordt nog nader bepaald bij koninklijk besluit.[141]
Uit de gesprekken met onderzoekers blijkt overigens dat zij ervan op de hoogte zijn dat alle studies die de foetus (kunnen) raken langs de CCMO moeten. Dat bewustzijn geldt ook voor geneesmiddelen studies bij zwangere vrouwen in brede zin. Soms bleek het echter toch lastig om het concept "opzettelijk" goed in te schatten. In dat kader willen we een studie wat uitgebreider bespreken, namelijk de STRIDER studie, die door een lokale METC werd getoetst, maar waar achteraf twijfel over rees of deze niet door de CCMO getoetst had moeten worden, en die een aantal knelpunten bij onderzoek met foetussen en de huidige wet- en regelgeving naar boven bracht.

STRIDER (Amsterdam UMC, locatie AMC)

Het STRIDER onderzoek richtte zich op zwangere vrouwen van wie de baby vroeg in de zwangerschap een ernstige groeibeperking had, met een slechte prognose voor het kind. Er is tot op heden geen bekende therapie om deze baby's te helpen groeien. Sildenafil is een bloedvat-verwijder die mogelijk de functie van de placenta verbetert, zo was uit eerder onderzoek gebleken. Dit kan de groei van het ongeboren kind stimuleren. De helft van deelnemers kreeg tabletten met sildenafil, de ander helft kreeg een placebo. Uit een tussentijdse analyse van Amsterdam UMC, locatie AMC, bleek dat sildenafil mogelijk nadelig is voor de baby ná de geboorte. De kans op een aandoening van de bloedvaten van de longen lijkt groter en ook de kans op overlijden na de geboorte lijkt toegenomen. De onderzoekers vonden geen enkel positief effect voor de kinderen op andere uitkomsten. Op basis van deze bevindingen is de studie direct gestopt. Het STRIDER protocol is in het kader van de werking van de Embryowet relevant, omdat achteraf de vraag opkwam of Sildenafil wel of niet opzettelijk de toestand van de foetus wijzigde. Het antwoord op die vraag bepaalt of het protocol eigenlijk bij de CCMO getoetst had moeten worden. Bovendien werd ineens pijnlijk actueel dat schade aan het nageslacht standaard van de dekkingsomvang van de proefpersonenverzekering is uitgesloten.

De proefpersonenverzekering

Een probleem dat zowel door onderzoekers als de CCMO benoemd werd is de verzekerbaarheid van schade bij de foetus die mogelijk optreedt als gevolg van het onderzoek. Strikt genomen is er geen sprake van onverzekerbaarheid van schade bij de foetus die optreedt als gevolg van het onderzoek. Ter zake van de omvang van de dekking bepaalt het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 dat 'schade die zich als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of de nakomeling, openbaart bij de nakomeling, niet behoeft te worden gedekt (artikel 4, tweede lid). Dit betreft een algemene uitsluitingsgrond waarvan de verzekeraars van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland echter standaard gebruik maken. In de praktijk betekent dit dat schade bij de foetus in nagenoeg alle gevallen niet door de verzekering is gedekt. In de toelichting bij het Verzekeringsbesluit is echter nadrukkelijk aangegeven

141 *Stcrt* 2020, 30898.

dat dekking voor schade die zich openbaart bij nakomelingen – hoewel deze dekking niet verplicht wordt gesteld - in sommige situaties wel wenselijk wordt geacht. Specifiek is hierbij verwezen naar onderzoek met zwangere vrouwen.
Voor onderzoekers kan deze onverzekerbaarheid inhouden dat zij onderzoek niet kunnen uitvoeren omdat de raad van bestuur van het academisch centrum pas toestemming geeft het onderzoek uit te voeren als de verzekering helemaal rond is.

Genezen versus betere kwaliteit van leven

Bij de studies die tussen 2012 en 2020 zijn aangeboden aan de CCMO ging het om ziektebeelden waarvan duidelijk was dat afwachten en pas na de geboorte behandelen vrijwel zeker tot een slechte afloop leidde. Bovendien gold dat bij succes de kans op volledige gezondheid van de kinderen groot was. De ziektebeelden waren zwangerschapsproblemen (tweelingtransfusiesyndroom, preeclampsie, ritmestoornissen) bij verder gezonde foetussen. Intussen vinden er wereldwijd echter steeds meer studies plaats bij foetussen die niet volledig zullen genezen door de foetale behandeling, maar waarbij een betere kwaliteit van leven wordt verwacht door het vroege ingrijpen (vergeleken met postnataal ingrijpen). Een studie die veel in het nieuws is geweest is de Amerikaanse fluoxetine trial bij foetussen waarbij Trisomie 21 (Down syndroom) is vastgesteld. De hypothese is dat fluoxetine prenataal de hersenontwikkeling zou stimuleren, waardoor het IQ zou toenemen.[142] Op dit moment is er in Nederland één studie in behandeling bij de CCMO waarbij ook het doel is een betere kwaliteit van leven te verkrijgen na de geboorte, en niet de genezing van de ziekte. Dit is de BOOSTB4-studie.[143]

De BOOSTB4 studie is een fase 1/2 studie waarbij intra-uterien mesenchymale stamcellen via de navelstreng aan de foetus met osteogenesis imperfecta (brozebottenziekte) wordt toegediend. Deze aandoening is zeldzaam en houdt in dat het lichaam onvoldoende collageen aanmaakt. Daardoor kunnen botten sneller breken. Met de BOOSTB4 studie is beoogd te onderzoeken of door het prenataal (via de navelstreng) en postnataal toedienen van stamcellen het aanmaken van gezonde botcellen beïnvloed kan worden. Onderzoekers hebben het idee dat de effecten van de stamceltherapie groter zullen zijn bij prenatale toediening o.a. door tolerantie van het foetale immuunsysteem. Na de geboorte is het mogelijk om de stamcellen vaker te geven zonder afstotingsreactie. De ziekte zal niet genezen, maar de uitkomst zal mogelijk verbeterd worden. De studie vindt plaats in een Europees verband. In Zweden is de studie goedgekeurd en is de eerste patiënt geïncludeerd. In Nederland werkt het LUMC mee aan de studie. De studie is nog in behandeling bij de CCMO.

Voor verschillende aangeboren aandoeningen wordt intussen gezocht naar behandelingen om de prognose te verbeteren. Hierbij wordt een duidelijke verschuiving gezien van het redden van de foetus naar een betere toekomst voor het overlevende kind. Een van die ontwikkelingen, hierboven al genoemd bij de BOOSTB4 studie is een foetale stamceltransplantatie. Deze ontwikkeling is niet alleen hoopgevend voor osteogenesis imperfecta maar voor veel andere ziekten, zoals severe combined

142 G. de Wert, W. Dondorp & D.W. Bianchi, 'Fetal therapy for Down syndrome: an ethical exploration' *Prenat Diagn* (37) 2017 p. 222-228.

143 Bron: interviews met onderzoekers die betrokken zijn bij deze studie, en www.BoostB4.eu.

immodeficiency (SCID).[144] Een stamcel heeft de mogelijkheid te differentiëren in verschillende cellen. De stamcellen worden ingebracht via de navelstrengvene. Een van de basisprincipes van stamceltherapie in de baarmoeder is het feit dat het immuunsysteem van de foetus nog niet volledig is ontwikkeld waardoor er betere tolerantie is voor de lichaamsvreemde cellen. Na de geboorte heeft dit als voordeel dat behandelingen herhaald kunnen worden zonder afstotingsreactie. De stamceltherapie zou ook (alleen) postnataal kunnen plaatsvinden, maar de verwachting is dat behandeling prenataal tot betere resultaten leidt.

De techniek zou ook toegepast kunnen worden bij aangeboren afwijkingen van de hematopoëtische stamcellen zoals sikkelcelziekte en thalassemie. Er is veel onderzoek verricht in diermodellen naar het gebruik van hematopoëtische stamcellen. Het aanslaan van de behandeling is echter niet altijd succesvol.[145] Alpha thalassemie major (ATM) is fataal zonder prenatale bloedtransfusies. Een foetus heeft meerdere transfusies (IUT) nodig om te overleven[146], maar ook daarna hebben patiënten elke maand een bloedtransfusie nodig. Er zal in de Verenigde Staten een fase 1 studie starten naar hematopoëtische stamcellen bij ATM. Op het moment dat de foetus een IUT krijgt worden er ook hematopoëtische stamcellen van de moeder gegeven. Het doel is om in de foetus chimerisme te verkrijgen: een combinatie van maternale en foetale stamcellen. Als er voldoende chimerisme is dan kan het zelfs een definitieve oplossing zijn voor het ziektebeeld, maar anders is de hypothese dat er tolerantie ontstaat voor deze stamcellen en er na de geboorte opnieuw stamcellen van de moeder kunnen worden gegeven.

Ook wordt er op dit moment veel onderzoek verricht naar gentherapie. Foetale gentherapie is vooralsnog verboden. Wel loopt er een maternale gentherapie studie (EVERREST) ter bevordering van foetale groei bij ernstige groeivertraging.[147] De gentherapie wordt geïnjecteerd in vaten van de baarmoeder (arteria uterina) om zo vasculair endotheliale groeifactoren (VEGF) te stimuleren. De gedachte is dat de bloedstroom toeneemt en daardoor ook de foetale groei. Resultaten worden in 2021 verwacht. Er is een klein risico op kiembaanmodificatie van de foetus, maar dit is afhankelijk van de zwangerschapsduur en de manier waarop de gentherapie wordt ingebracht. In deze studie is het risico klein verondersteld vanwege de late zwangerschapsduur. Voorafgaand is deze behandeling onderzocht in verschillende diermodellen met goed resultaat.[148] Afhankelijk van de uitkomsten van deze gentherapie zullen nieuwe innovaties volgen en zullen nieuwe (vervolg)studies worden opgezet. Wanneer en of deze nieuwe ontwikkelingen in studieverband onderzocht zullen worden, en of dat in Nederland zal gebeuren, is onzeker.
Een aparte ontwikkeling is de zogenaamde “kunstbaarmoeder”. Feitelijk is dit een kunstplacenta met vliezen. Het doel is om complicaties voor een extreem prematuur geboren neonaat te voorkomen door de prematuur in een kunstplacenta met vliezen, dus in het vocht te plaatsen. Door de foetale

144 A.W. Flake. ‘In utero stem cell transplantation’, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* (18) 2004 p. 941-58.

145 R. Witt, T.C. MacKenzie & W.H. Peranteau, ‘Fetal stem cell and gene therapy’, *Semin Fetal Neonatal Med* (22) 2017 p. 410-414.

146 E.M. Kreger, S.T. Singer e.a., ‘Favorable outcomes after in utero transfusion in fetuses with alpha thalassemia major: a case series and review of the literature’, *Prenat Diagn* (36) 2016 p. 1242-1249.

147 M. Sheppard, R.N Spencer e.a., ‘EVERREST Consortium. Ethics and social acceptability of a proposed clinical trial using maternal gene therapy to treat severe early-onset fetal growth restriction’, *Ultrasound Obstet Gynecol* (47) 2016 p. 484-91.

148 D.J. Carr, J.M. Wallace e.a., ‘Peri- and Postnatal Effects of Prenatal Adenoviral VEGF Gene Therapy in Growth-Restricted Sheep’, *Biol Reprod* (94) 206 p. 142.

circulatie zoveel mogelijk na te bootsen wil men complicaties van extreme vroeggeboorte voorkomen. Verschillende onderzoeksgroepen, waaronder de TU Eindhoven zijn een kunstplacenta -en vliezen aan het ontwikkelen. Twee internationale onderzoeksgroepen hebben inmiddels bewezen lammetjes in leven te kunnen houden voor een beperkte periode.[149]

Ervaringen met de toetsingsprocedure

De geïnterviewde onderzoekers hebben in de procedure bij de CCMO en met de voorwaarden uit de Embryowet geen belemmeringen ervaren. Tot op heden is er ook nog geen negatief besluit genomen door de CCMO, 10 studies kregen een positief oordeel, 1 studie is nog in behandeling. De onderzoekers merken op dat het hele toetsingsproces maakt dat er een waarborg is voor zorgvuldig handelen. Belemmeringen of frustraties bij het opstellen van protocollen en het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek komen niet voort uit de voorwaarden die de Embryowet stelt. Onderzoekers ervaren evenmin belemmeringen die voortkomen uit de samenloop van de Embryowet en de WMO, daar waar het gaat om onderzoek met een zwangere vrouw. Frustraties hebben te maken met privacywetgeving en voor sommige studies met de abortuswetgeving. Soms maakt privacywetgeving bijvoorbeeld gegevensuitwisseling tussen internationale deelnemende centra ingewikkeld, terwijl internationale samenwerking bij foetale studies essentieel is, door de zeldzaamheid van de te onderzoeken aandoeningen.

De belemmeringen met de abortuswetgeving hebben te maken met de abortusgrens. Zowel in de eerste als de tweede evaluatie van de Wet Afbreking Zwangerschap werd opgemerkt dat de statistische verwachting dat een vrucht bij een bepaalde zwangerschapsduur 'in leven kan blijven' (de abortusgrens) niet hetzelfde is als het criterium of bij een individuele pasgeborene behandeling als medisch zinvol kan gelden.[150] Bij sommige studies is het effect van een interventie op de gezondheid van de foetus pas later dan de 24e week van de zwangerschap zichtbaar. Dit is bijvoorbeeld zo bij het plaatsen van een ballon in het hart van de foetus zodat de kamers van het hart zich op de juiste manier kunnen ontwikkelen. Zonder deze interventie zal het hart zich niet ontwikkelen tot een werkend orgaan, met de interventie mogelijk wel. Echter, wat als na de 24e week blijkt dat de interventie toch niet geholpen heeft? Dan is de abortusgrens verstreken, maar zal postnataal ook geen zinvolle behandeling gegeven kunnen worden. Dit betekent dat het soms moeilijk is een studie uit te voeren, omdat de toekomstige ouders huiverig zijn deel te nemen aan een studie als daarmee de route van abortus wordt afgesloten. Dit punt wordt verder uitgewerkt in hoofdstuk 5, waar wij vanuit de ethiek reflecteren op dit dilemma.

Concluderend

Uit het contact met onderzoekers en de CCMO blijkt dat zij op dit moment geen structurele belemmeringen ervaren met de voorwaarden uit de Embryowet. De wet biedt voldoende bescherming aan de zwangere vrouw en de foetus, terwijl er ook ruimte is voor wetenschappelijk onderzoek. De verzekering van de foetus als toekomstig kind vergt wel aandacht. Doelen van de wet

149 E.A. Partridge, M.G. Davey, e.a., 'An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb', *Nat Commun* (8) 2017 p. 15112.

150 M.C. Ploem, E. Krol e.a., *Tweede Evaluatie Wet afbreking zwangerschap*, Den Haag: ZonMw 2020, p. 64

zijn voor nu in ieder geval gewaarborgd. Onderzoekers voorzien voor de toekomst echter wel belemmeringen. Tot op heden is het wetenschappelijk onderzoek met foetussen vooral gericht geweest op therapeutisch onderzoek, waarbij een zwangerschapstoestand werd verbeterd en het ziektebeeld daarmee *genezen*. In de toetsing van studies zijn daarbij geen problemen gerezen met betrekking tot de vereisten dat het onderzoek niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte, en dat er een evenredige verhouding moet zijn tussen het belang van het onderzoek en de bezwaren en risico's voor de desbetreffende foetus en de zwangere vrouw. Nieuwe ontwikkelingen, zoals stamceltherapie en gentherapie zijn meer gericht op het verbeteren van de prognose na de geboorte, zonder de onderliggende ziekte (helemaal) te genezen. Daarbij zal mogelijk wel de vraag gaan spelen of dit onderzoek niet ook postnataal zou kunnen plaatsvinden. Bovendien zal bij fase1/2 (stamcel/gentherapie) onderzoek het vereiste van minimale belasting en risico mogelijk een drempel gaan opwerpen voor het uitvoeren van dit soort onderzoek in Nederland. De ethische discussie over het doen van (niet-therapeutisch) risicovol onderzoek met foetussen komt aan de orde in paragraaf 5.6.

4

Opvattingen in de samenleving

4.1 Inleiding

Het derde kabinet Rutte heeft aangegeven bij de besluitvorming over (eventuele aanpassing van) de Embryowet een drietal perspectieven van belang te achten. Ten eerste het medisch-wetenschappelijk perspectief dat in het vorige hoofdstuk voor het voetlicht is gebracht. Ten tweede het in het volgende hoofdstuk te bespreken medisch-ethische perspectief. Ten derde het perspectief van de binnen de samenleving levende opvattingen over handelingen met embryo's. Over dat laatste zegt minister de Jonge in diens medische ethiekbrief van juli 2018: ''(...) in het regeerakkoord [is] afgesproken dat dit kabinet de (...) maatschappelijke discussie zal stimuleren bij kwesties rond het eventueel verruimen van de mogelijkheden voor onderzoek met embryo's. De discussie over handelingen met embryo's wordt tot dusver vooral in het wetenschappelijk en klinische discours gevoerd en heeft daarmee een vrij specialistisch karakter. Er vindt weinig discussie plaats in het publieke domein over dit soort vraagstukken, ondanks goede pogingen daartoe van embryologen en ethici via diverse media. Toch gaat dit een breed publiek aan en hecht het kabinet grote waarde aan een maatschappelijke dialoog, ook over ingewikkelde materie als deze.''[151] Het kabinet gaf in dezelfde brief aan in dit verband vijf onderwerpen van belang te vinden: "het speciaal voor onderzoek kweken van embryo's (regeerakkoord) ; het aanpassen van DNA van embryo's (kiembaanmodificatie; regeerakkoord); geslachtskeuze in geval van dragerschap van ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoeningen; het kweken van menselijke organen in dieren met behulp van iPS-chimaeren; het tot stand brengen van embryoachtige structuren voor het doen van onderzoek".[152]

In dit hoofdstuk wordt weergegeven wat er in de afgelopen twee jaar uit de (deels door de overheid geïnitieerde) maatschappelijke discussie en opiniepeilingen naar voren is gekomen voor zover dat relevant is in verband met de in deze evaluatie behandelde deelthema's.

4.2 Onderzoek door het Rathenau Instituut

Het Rathenau Instituut, grotendeels gefinancierd door (maar wel onafhankelijk van) de overheid, draagt – via onderzoek, debatten en publicaties – bij aan de maatschappelijke discussie over de

151 *Kamerstukken II* 2017/18, 34990, nr. 1, p. 13.

152 *Kamerstukken II* 2017/18, 34990, nr. 1, p. 13-14.

impact van wetenschap, innovatie en technologie op de samenleving. In de afgelopen jaren bracht het instituut in verband met deze evaluatie drie relevante rapporten uit.

Kiembaanmodificatie (2019)

Een eerste rapport betreft aanpassing van erfelijk DNA.[153] Wat betreft de meningen van Nederlanders hierover worden er twee benaderingen waargenomen. Bij de ene benadering staan 'nut en noodzaak' van DNA-technieken centraal en ziet men ingrijpen in het DNA als een – in potentie – waardevolle medische interventie, immers bedoeld om erfelijke aandoeningen te voorkomen. Bij de andere benadering benadrukt men vooral de brede gevolgen van het aanpassen van menselijk DNA voor individu, maatschappij en mensheid. Uit het beperkte enquête-onderzoek over aanpassen van erfelijk DNA, kan in algemene zin worden afgeleid dat er (zeer) uitlopend over aanpassingen in het erfelijk DNA wordt gedacht en dat de maatschappelijke acceptatie hiervan afhangt af van het doel waarvoor dit gebeurt. Zo heeft men minder moeite met het accepteren van kiembaanmodificatie als daardoor erfelijke aandoeningen kunnen worden voorkomen en meer moeite met op mensverbetering gerichte toepassingen. Dat spoort met het eerdere onderzoek van het Rathenau-Instituut naar publieksopvattingen over mensverbeteringsthechnologieën. In dat (aan de ontdekking van CRISPR/Cas9 als methode voor gene-editing voorafgaande) onderzoek werd gevonden dat Nederlanders zich behalve over mogelijke onveiligheid van dergelijke technologieën, ook zorgen maken over mogelijke sociale en ethische gevolgen van mensverbetering.[154]

Mens-diercombinaties (2019)

Een tweede Rathenau-publicatie behandelt het thema van mens-diercombinaties, in het bijzonder mens-diercybriden en hiPSC-chimaeren.[155] Dit rapport werd opgesteld ten behoeve van de advisering over dit onderwerp door de Gezondheidsraad.[156] Het geeft een samenvatting van met name buitenlands onderzoek naar opvattingen van burgers en belanghebbenden over onderzoek met en toepassing van mens-diercombinaties, en doet aanbevelingen voor de over dit onderwerp in ons land nog te voeren maatschappelijke dialoog. Belangrijkste conclusie is dat mensen ''(...) zelden principieel en onveranderlijk voor of tegen onderzoek met cybriden en iPS-chimaeren zijn''. Mensen hebben verschillende overwegingen om in dit verband tot een bepaald standpunt te komen, zoals instrumenteel gebruik van dieren, toekomstige wetenschappelijke mogelijkheden, risico's van onderzoek (zoals kruisbesmetting) en eventuele alternatieven voor mens-dieronderzoek. Voorts wordt 'nuttig' onderzoek, dat wil zeggen dat zal leiden tot medische voordelen, eerder toelaatbaar gevonden dan fundamenteel-wetenschappelijk onderzoek. Ook wordt waarde gehecht aan voldoende toezicht op en toetsing van onderzoek, zodat onderzoeksvoorstellen op essentiële onderdelen, zoals nut en noodzaak, risico's en dierenwelzijn worden beoordeeld.

153 S. van Baalen, J. Gouman en P. Verhoef, *In gesprek over het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's – Lessen voor een maatschappelijke dialoog*, Den Haag: Rathenau Instituut 2019.

154 M. Schuijff & G. Munnichs, *Goed, beter, betwist. Publieksonderzoek naar mensverbetering*, Den Haag: Rathenau Instituut, 2012, p. 18-19.

155 Van Baalen, Gouman & Verhoef, *Wezenlijk anders – Lessen voor de maatschappelijke dialoog over het combineren van menselijk en dierlijk celmateriaal*, Den Haag: Rathenau Instituut 2019.

156 Gezondheidsraad 2019.

Onderzoek met embryo's (2020)

Een derde publicatie, getiteld 'Gewicht in de schaal', gaat over onderzoek met embryo's.[157] Aan het rapport ging een vragenlijstonderzoek vooraf onder (een steekproef van)[158] 1.037 Nederlanders die hun mening moesten geven over verschillende aspecten van het gebruik van embryo's voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. De aan mensen voorgelegde vragen betroffen zowel onderzoek met restembryo's als met speciaal tot stand gebrachte embryo's, en zoomden onder andere in op mogelijke doelen van embryo-onderzoek, de beschermwaardigheid van het embryo en huidige en toekomstige alternatieven voor het gebruik van menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Er werd niet alleen gevraagd naar meningen en gevoelens van de respondenten en hun bijbehorende argumenten, maar ook naar de mate waarin men kennis heeft van embryo-onderzoek. Uit de enquête komt het volgende beeld naar voren. Een kleine 40% van de Nederlanders kan instemmen met het gebruik van (rest)embryo's voor onderzoek onder de voorwaarden die de Embryowet daaraan stelt, en 26% neigt tot dat standpunt. Minder steun is er voor het tot stand brengen van speciaal voor onderzoek bedoelde embryo's: nog geen kwart (23%) van de Nederlandse bevolking stemt daarmee in en ruim een kwart (26%) neigt naar instemmen. Ruim een derde van de Nederlanders (36%) wijst het af of neigt tot een dergelijk standpunt, en 15% weet het niet. De mensen die zich positief uitlaten over onderzoek met embryo's, inclusief het maken daarvan voor onderzoek, hechten veel belang aan de mogelijke medische en wetenschappelijke voordelen die daarmee kunnen worden behaald; de mensen die dergelijk onderzoek afwijzen of daartoe neigen, stellen dat bevruchting voortplanting als doel heeft en dat embryo's in de hoedanigheid van 'leven' beschermd moeten worden. Hiermee min of meer in lijn is de bevinding dat 31% van de Nederlandse bevolking voor opheffing van het tijdelijk verbod op het tot stand brengen van onderzoeksembryo's is terwijl 47% dat verbod wil handhaven. Het Rathenau Instituut vroeg ook aan de respondenten hoe zij aankijken tegen het langer dan veertien dagen in kweek houden van embryo's voor onderzoek. Een derde van de ondervraagden (34%) liet weten met het verleggen van de grens naar maximaal 28 dagen geen moeite te hebben; een grotere groep van de Nederlandse bevolking (46%) blijkt hier echter geen voorstander van. Er zijn, kortom, veel mensen die niet direct voor verruiming van de mogelijkheden voor onderzoek met embryo's zijn. Het draagvlak voor het versoepelen van de regels op dit terrein blijkt het afgelopen decennium bovendien eerder af- dan toegenomen, aldus het Rathenau Instituut.[159]

4.3 Maatschappelijke dialogen

Naast het verschijnen van publicaties heeft in de periode 2019-2020 een aantal publieksdialogen plaatsgevonden. Via deze 'maatschappelijke gesprekken' over onderzoek en handelingen met

157 J. Gouman, S. Vogelezang & P. Verhoef, *Gewicht in de schaal – Nederlanders over onderzoek met embryo's*, Den Haag: Rathenau Instituut 2020. Zie voor de resultaten van een eerder (begin 2000) door het Rathenau Instituut uitgevoerd onderzoek naar de opvattingen van het publiek over wetenschappelijk onderzoek met embryo's: C. Steegers, H. Dijstelbloem & F.W.A. Brom, *Meer dan status alleen: Burgerperspectieven op embryo-onderzoek*, Den Haag: Rathenau Instituut 2008.

158 Er was een steekproef getroffen die qua leeftijd, geslacht, opleiding, grootte van huishouden en regio representatief was voor de Nederlandse bevolking.

159 Gouman, Vogelezang & Verhoef 2020, p. 6.

embryo's, wil de overheid belangstellende burgers hierover laten meepraten.[160] De minister maakt in zijn medische-ethiekbrief duidelijk dat de vraag "(..) [w]elke handelingen met embryo's aanvaardbaar zijn en welke niet, (...) niet alleen een zaak van wetenschappers en de politiek [is]", maar dat zij ook aandacht verdient in het maatschappelijk debat.[161] Sommige debatten vonden direct in opdracht van de overheid plaats, andere werden op eigen initiatief of met (gedeeltelijke) financiering door de overheid georganiseerd.

Zo werd in 2019 door adviesbureau Schuttelaar & Partners – door middel van focusgroepen met experts, partijen uit het maatschappelijk veld, een burgerpanel en een publieksbijeenkomst – een maatschappelijke dialoog georganiseerd om te onderzoeken wat burgers vinden van het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek.[162] Ook werd onder duizend Nederlanders een vragenlijst afgenomen. Uit deze dialoog volgde dat Nederlanders heel verschillend denken over het speciaal voor onderzoek creëren van embryo's, en dat door nieuwe informatie iemands mening over het onderwerp kan veranderen. Van de respondenten was een duidelijke meerderheid (73%) vóór het toestaan van het maken van onderzoeksembryo's, waarvan 56% onder voorwaarden, bijvoorbeeld in termen van maatschappelijke controle over de typen onderzoek die met speciaal daarvoor tot stand gebrachte embryo's uitgevoerd mogen worden.[163]

Hiernaast werd door het ministerie van VWS een subsidie verstrekt aan een maatschappelijk samenwerkingsverband om gedurende twee jaar een maatschappelijke dialoog ('DNA-dialoog') te houden over kiembaanmodificatie. Van oktober 2019 tot en met oktober 2020 werden verschillende dialogen georganiseerd.[164] Doel was belangstellende burgers op toegankelijke wijze te informeren over embryotechnologie en het veranderen van erfelijk DNA en hen daarover met elkaar in gesprek te laten gaan, ook om daardoor inzicht te verkrijgen over hoe zij over deze onderwerpen denken. Zijn ze van oordeel dat die nieuwe technieken in het belang van volgende generaties moeten (kunnen) worden ingezet? Welke ziekten mogen we wel in het DNA 'weghalen' en welke niet? Wat is 'ziek' en wat is 'gezond'? [165] Het eindrapport van de DNA-dialoog werd op 25 januari 2021 aangeboden aan de minister van VWS. In het rapport wordt als hoofdconclusie geformuleerd dat "de meerderheid van de

160 *Kamerstukken II* 2018/19, 34990, nr. 3, p. 6-8.

161 Zie ook de nota medische ethiek d.d. 6 juli 2018 van de minister van VWS waarin deze opmerkt dat – voor dit kabinet – de maatschappelijke discussie en politieke bezinning over complexe medisch-ethische vraagstukken zoals ingrijpen in het embryo "(...) onmisbaar onderdelen in het proces van besluitvorming" zijn, ook al gaan die discussies ook na genomen besluiten nog voort. In diezelfde brief worden vijf onderwerpen genoemd waarop de maatschappelijke discussie zich zou moeten richten: a) het doen ontstaan van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek; b) kiembaanmodificatie; c) geslachtskeuze in geval van dragerschap van ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoeningen; d) het kweken van menselijke organen in dieren (hiPSC-chimaeren); e) onderzoek met embryoachtige structuren. *Kamerstukken II* 2017/18, 34990, nr. 1, p. 4 en p. 13-14.

162 Schuttelaar & Partners, *Maatschappelijke dialoog over het speciaal kweken van embryo's. Eindrapportage*, Den Haag: Schuttelaar & Partners, 9 maart 2020.

163 Schuttelaar & Partners 2020, p. 5.

164 De DNA-dialoog was een initiatief van ErasmusMC, Erfocentrum, NEMO Kennislink, Nederlandse Patiëntenvereniging (NPV) en Rathenau Instituut, en werd gefinancierd door het ministerie van VWS.

165 Aan de hand van door burgers naar voren gebrachte meningen, belevingen en argumenten hoopt de regering een breed gedragen visie te kunnen ontwikkelen, zonder daarbij te streven naar consensus en met ruimte voor verschillende visies; zie *Kamerstukken II* 2017/18, 34990, nr. 1, p. 13.

deelnemers geen principiële, onveranderlijke bezwaren heeft tegen het aanpassen van DNA van toekomstige personen. Er is wel een kleine groep die vindt dat het aanpassen van embryo-DNA een fundamentele grens overschrijdt en voor geen enkel doel acceptabel is, ongeacht de mogelijke voordelen ervan. De deelnemers die niet principieel en onveranderlijk tegen zijn, vinden het aanpassen van DNA van toekomstige personen alleen acceptabel, als dit voor heel specifieke doelen en onder strikte voorwaarden wordt toegepast."[166] Door de deelnemers in dat verband veel genoemde voorwaarden zijn onder meer dat reproductieve kiembaanmodificatie niet mag worden toegepast voor mensverbetering, maar alleen om (ernstige) erfelijke aandoeningen bij het nageslacht te voorkomen en dat gewaarborgd moet zijn dat wensouders een vrije en weloverwogen beslissing kunnen nemen over het wel of niet gebruiken van deze technologie. Verder onderstrepen de auteurs dat ook de deelnemers die lieten weten reproductieve kiembaanmodificatie onder voorwaarden aanvaardbaar te achten, ook mogelijke gevaren zien. Bij de verdere besluitvorming over mogelijke introductie van de technologie in de praktijk zou aandacht moeten zijn voor de bescherming van een breed scala aan waarden, waaronder: "veiligheid, voorkomen van leed, zelfbeschikking, toegankelijkheid, diversiteit, acceptatie van verschillen tussen mensen, non-discriminatie en solidariteit".[167]

Mede als gevolg van vertraging door de Covid-19 pandemie hebben nog niet alle door de minister aangekondigde maatschappelijke dialogen[168] al plaats kunnen vinden. De dialoog over het kweken van menselijke organen in dieren (hiPSC-chimaeren) moest worden uitgesteld en staat nu met die over onderzoek met embryoachtige structuren (ELS) voor 2021 op de agenda. Opvallend is dat een mogelijk opschuiven van de veertiendagengrens, door wetenschappers internationaal gezien als een actueel en urgent thema in verband met de wettelijke regulering van embryo-onderzoek, niet afzonderlijk is geagendeerd.

4.4 Standpunt van patiëntenorganisaties

Ook binnen de doorgaans breed en divers samengestelde patiëntenorganisaties is sprake van uiteenlopende meningen over de medisch-ethische grenzen van toekomstige mogelijkheden met embryo's. Binnen patiëntenorganisatie Freya is er wel veel steun voor de opvatting dat er ruimte moet zijn voor wetenschappelijk onderzoek dat bijdraagt aan de verbetering van fertiliteitsbehandelingen. In dat verband wijst Freya op de belemmering die de Embryowet opwerpt voor onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van voortplantingsbehandelingen. Verder onderstreept zij als een belangrijke voorwaarde voor onderzoek op dit gebied dat degene van wie gebruikte (geslachts)cellen afkomstig zijn, akkoord is gegaan met gebruik daarvan voor wetenschappelijk onderzoek.[169]

166 J. Gouman, S. van Baalen & P. Verhoef, *Resultaten van de DNA-dialoog – Zo denken Nederlanders over het aanpassen van embryo-DNA*, DNA-dialoog 2021.

167 Goumans, Van Baalen & Verhoef 2021, p. 3.

168 *Kamerstukken II* 2018/19, 34990, nr. 3, p. 8.

169 In reactie op haar voor deze evaluatie voorgelegde vragen.

5

Ethisch perspectief

Ter inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de zes thema's van dit evaluatierapport vanuit een ethisch perspectief. We doen dat in het licht van de in hoofdstuk 3 samengevatte stand van de medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen, met aandacht voor de voor onze thema's relevante uitkomsten van publieksonderzoek en -dialogen (als besproken in hoofdstuk 4) en mede op basis van een analyse van voor die thema's relevante (inter)nationale (ethische) literatuur. Samen met de in het volgende hoofdstuk (6) te presenteren internationale rechtsvergelijking, bevat dit hoofdstuk de normatieve context tegen de achtergrond waarvan we in hoofdstuk 7 tot zo goed mogelijk onderbouwde conclusies en aanbevelingen zullen komen.

5.1 De definitie van 'embryo'

De definitie van 'embryo' in artikel 1 van de Embryowet is belangrijk, omdat daarmee de reikwijdte van een centrale doelstelling van de wet (waarborgen te bieden voor de bescherming van menselijk leven) nader wordt bepaald. Enerzijds betekent dit: de wet beschermt *alle* vormen van menselijk leven die in termen van de gegeven definitie als 'embryo' moeten worden gekwalificeerd. En anderzijds: de Embryowet beschermt *uitsluitend* die vormen van menselijk leven waarvoor dat geldt. Er hangt dus wel iets van de gekozen definitie af. Is ze te krap, dan worden niet alle vormen van menselijk leven die bescherming zouden verdienen, daadwerkelijk beschermd; is ze te ruim, dan worden aan wetenschappelijk onderzoek beperkingen opgelegd die niet goed te verantwoorden zijn.

In deze paragraaf laten we zien dat de huidige definitie niet zonder problemen is, die deels al sinds het inwerking treden van de wet voor discussie hebben gezorgd. Het uitsluiten van niet-levensvatbare embryo's (en foetussen) lijkt niet in overeenstemming met de bedoeling van de wet. Bovendien vereist de definitie extensieve interpretatie om überhaupt te kunnen worden toegepast, en is ze ook dan niet in staat op nieuwe onderzoeksterreinen zoals ELS aan te geven wat wel en niet als embryo moet worden beschouwd.

Wetsgeschiedenis en commentaren

Toen in de vroege jaren negentig de eerste voorstellen voor een embryowet werden geschreven, hoefde over die definitie niet lang te worden nagedacht. Die luidde: "resultaat van samensmelting van menselijke geslachtscellen voor de geboorte".[170] Maar nieuwe ontwikkelingen noopten tot herziening. In de Embryowet (artikel 1, onderdeel c) wordt een embryo gedefinieerd als "cel of geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens". De aanleiding voor die aanpassing was het nieuws (in februari 1997) dat het Schotse wetenschappers met de methode van 'somatic cell nucleair transfer' (SCNT) was gelukt een schaap te kloneren. Daar waren veel mislukte pogingen aan vooraf gegaan, maar de geboorte van kloonschaap Dolly maakte het aannemelijk dat reproductieve klonering ook bij andere zoogdieren en dus ook bij de mens mogelijk zou zijn. Daarmee was duidelijk dat een embryo-definitie uitsluitend in termen van bevruchting van een eicel door een zaadcel niet meer voldeed. Als Dolly was ontstaan uit een embryo (en dat viel moeilijk te ontkennen), dan kon een zoogdierembryo kennelijk ook het resultaat zijn van SCNT, een procedure waar geen zaadcel en geen bevruchting aan te pas komt.[171]

Het was dus nodig om door aanpassing van de definitie, eventuele humane SCNT-embryo's onder de reikwijdte van de wet te brengen. Natuurlijk had men er voor kunnen kiezen, zoals in sommige andere landen (zie hoofdstuk 6[172]), om in de definitie van een embryo behalve bevruchting ook andere ontstaansmogelijkheden op te nemen. Bevruchting was dan nog steeds een voldoende, maar niet langer ook een noodzakelijke voorwaarde om van een embryo te kunnen spreken. De wetsgeschiedenis vertelt niet waarom daar niet voor gekozen is. Een mogelijke reden is dat het opsommen van alle mogelijke ontstaanswijzen van een embryo, de definitie kwetsbaar maakt voor de noodzaak tot aanpassing aan steeds weer nieuwe ontwikkelingen. In plaats daarvan is (net als in sommige andere landen[173]) gekozen voor een definitie in termen van 'vermogen': de precieze ontstaanswijze doet er niet toe, zolang het maar gaat om een cel of een geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens. De memorie van toelichting legt uit dat daarmee gekozen is voor een definitie die het meest direct aansluit bij wat de wet beoogt te beschermen. Wat de verdere wetenschappelijke ontwikkelingen ook zijn, steeds gaat het er om dat cellen waaruit een mens kan ontstaan, bescherming verdienen: "Een embryo kan met de huidige stand van de wetenschap op verschillende manieren ontstaan. De beschermwaardigheid van een embryo wordt echter niet ingegeven door de wijze van ontstaan, maar door het vermogen uit te groeien tot een mens."[174]

---

170 Door de nieuwe coalitie die vanaf 1994 verantwoordelijk was voor de wetsvoorbereiding werd deze definitie aanvankelijk overgenomen, maar zodanig gespecificeerd dat het hele bevruchtingsproces onder de reikwijdte van de wet zou worden gebracht: "Onder de werkingssfeer (...) zullen moeten vallen levende menselijke embryo's, waarbij van een embryo sprake is vanaf het moment van binnendringen van de zaadcel in de eicel". Zie: *Kamerstukken II* 1994/95, 23016, nr. 7.

171 In het geval van Dolly is de celkern van een uiercel van haar genetische moeder in een ontkernde eicel geplaatst. Die eicel heeft de nieuwe kern geprogrammeerd tot een totipotente cel: het equivalent van een bevruchte eicel. Daarmee ontstond het embryo dat, na plaatsing in de baarmoeder van een draagmoederschaap, uitgroeide tot het lam dat op 5 juli 1996 werd geboren als 'Dolly'.

172 Zie ook het overzicht van embryodefinities in K.R. Matthews KR, D. Moralí, 'National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries', *Regen Med* (15) 2020 p. 1905-1917.

173 Matthews & Moralí 2020.

174 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 49.

Al vóór de inwerkingtreding van de wet is er op gewezen dat de nieuwe definitie, bedoeld om SCNT-embryo's onder de reikwijdte van de wet te brengen, ook een inperking van die reikwijdte impliceert: niet-levensvatbare embryo's zijn geen embryo's in de zin van de Embryowet en vallen dus buiten de bescherming die door de wet aan menselijke embryo's wordt geboden. De vraag werd gesteld of dat houdbaar en wenselijk is.[175] In het ZonMw rapport over de Toepassing van de genetica in de gezondheidszorg (2003) wordt deze kritiek onderschreven: het uitsluiten van niet-levensvatbare embryo's kan niet de bedoeling van de wetgever zijn geweest. De wettelijke definitie zou daarom moeten worden aangepast.[176]

In het rapport van de eerste wetsvaluatie wordt uitvoerig op deze kwestie ingegaan. Opgemerkt wordt dat de definitie in artikel 1, onderdeel c, voor onderzoekers die dat zouden willen, de ruimte schept om (via SCNT) opzettelijk niet-levensvatbare embryo's te maken voor wetenschappelijk onderzoek dat zich dan onttrekt aan het in de Embryowet geboden kader van toetsing en toezicht.[177] In andere mogelijke scenario's zouden embryo's kunnen ontstaan waarvan bij voorbaat niet duidelijk is of ze wel of niet levensvatbaar zijn. [178] Vallen die dan wel of niet binnen de reikwijdte van de Embryowet? Het rapport stelt de vraag of voldoende over die implicaties is nagedacht en of het niet meer voor de hand zou liggen om te kiezen voor een definitie die ook niet-levensvatbare embryo's insluit, zonder dat dat vervolgens hoeft te betekenen dat voor die beide categorieën dezelfde normering zou moeten gelden. In ieder geval zou, ter voorkoming van onduidelijkheid in de praktijk, moeten worden opgehelderd wat nu precies de bedoeling van de wetgever is ten aanzien van de reikwijdte van de Embryowet op dit punt.[179]

Die duidelijkheid is er tot nu toe niet gekomen. In de kabinetsreacties op de beide evaluatierapporten wordt geen antwoord gegeven op de vraag of het nu wel of niet als de bedoeling van de wetgever moet worden gezien dat niet-levensvatbare embryo's geen embryo's zijn in de zin van de Embryowet. Wat betreft mogelijke scenario's waarin onderzoekers zich aan het Embryowet-kader van toetsing en toezicht zouden kunnen onttrekken door het tot stand brengen van constructen die zeer waarschijnlijk, of (door een gerichte interventie) met zekerheid niet het vermogen bezitten om uit te

175 "Niet levensvatbare embryo's (…) zijn (althans vanuit juridisch perspectief) vogelvrij. De genoemde definitie is mijns inziens onhoudbaar en onwenselijk". G. de Wert, 'Humane embryonale stamcellen als heilige graal. Een ethische reflectie', *Filosofie & Praktijk* (22) 2001; p. 34-56, 38f.

176 De auteur van het desbetreffende hoofdstuk in dat rapport, gezondheidsjurist Jos Dute, merkt op dat "twijfel (kan) ontstaan over de vraag of een embryo met een chromosomale afwijking welke niet met het leven verenigbaar is, wel steeds onder de wettelijke definitie valt. Het gevolg hiervan zou zijn dat dergelijke embryo's niet onder de bescherming van de wet vallen, hetgeen niet de bedoeling van de wetgever kan zijn geweest. Aanpassing van de wettelijke definitie is daarom gewenst." J.C.J. Dute, 'Toepassing van de genetica in het kader van wetenschappelijk onderzoek' in: Commissie genetica, *Toepassing van de genetica in de gezondheidszorg. Gevolgen van de ontwikkelingen voor de huidige wet- en regelgeving*, Den Haag: ZonMw 2003 p. 27-50, 45.

177 Voor onderzoek met zulke embryo's zou bijvoorbeeld de begrenzing tot de vroegste ontwikkelingsfase (de 14 dagen-grens) niet gelden. Ook andere bepalingen, zoals het verbod op het inbrengen van een menselijk embryo in een dier, zouden op zulk onderzoek niet van toepassing zijn. Het zou ook niet ter beoordeling aan de CCMO hoeven te worden voorgelegd.

178 Zoals het destijds bediscussieerde scenario van het maken van mens-diercybriden als bron van patiëntspecifieke humane embryonale stamcellen (zie par. 3.4/ 5.4).

179 Olsthoorn-Heim e.a. 2006, p. 98. Omdat dit signaal in de kabinetsreactie niet werd opgepakt, kwamen de auteurs van de tweede wetsevaluatie met dezelfde boodschap: Winter e.a. 2012 p. 204-5, 242.

groeien tot een mens, beperken de reacties zich tot de opmerking dat deze hele discussie vooralsnog niet actueel is. Dat afhoudende beleidsstandpunt lijkt echter recent te zijn verlaten, nu in de (mede op instigatie van VWS) door ZonMw uitgezette PSIDER-call, het scenario van het gericht laten ontstaan van niet-levensvatbare IVG-embryo's[180] nadrukkelijk wordt gepresenteerd als een te onderzoeken "alternatief voor onderzoek met humane embryo's".[181]

Informele casuïstiek

De CCMO heeft zich bij haar beoordeling van onderzoeksprotocollen tot nu toe nooit hoeven uitspreken over de toepasselijkheid van artikel 1, onderdeel c, Embryowet. Dat wil zeggen, niet formeel. Wel wordt in het Jaarverslag over 2008 verslag gedaan van een informele beoordeling.[182] Voorafgaand aan het opstellen van een protocol hadden onderzoekers de commissie gevraagd hoe in het licht van de Embryowet zou moeten worden gekeken naar onderzoek met zogenoemde 'tripronucleaire zygoten': bevruchte eicellen met drie voorkernen (pronuclei), vaak als gevolg van bevruchting door twee zaadcellen.[183] In het onderzoek zou één van de mannelijke voorkernen worden verwijderd, zodat een zygote met een normaal aantal voorkernen ontstond, dat men dan zou willen gebruiken voor onderzoek naar de normale vroege chromosoomsegregatie. Hier was de vraag of dergelijke 3PN zygoten wel of niet als embryo's moeten worden beschouwd in de zin van de Embryowet: hebben ze wel of niet het vermogen uit te groeien tot een mens? Indien 'ja', dan zou het gaan om onderzoek met restembryo's dat onder de in de Embryowet gestelde voorwaarden aanvaardbaar kan zijn. Maar als het antwoord 'nee' was, zou het verwijderen van de overtollige voorkern ter verkrijging van een normale 2PN configuratie, mogelijk moeten worden gezien als het doen ontstaan van een menselijk embryo voor onderzoek, hetgeen verboden is onder artikel 24, onderdeel a, Embryowet.

De CCMO oordeelde dat het antwoord 'ja' moest zijn: "Van belang hierbij is de wetenschap dat het, volgens de literatuur, incidenteel voorkomt dat een 3PN-zygote zich ontwikkelt tot een (weliswaar

180 IVG-embryo's zijn ontstaan na bevruchting met geslachtscellen waarvan er tenminste één is verkregen uit pluripotente stamcellen (via *in vitro* gametogenese: IVG). De beoogde niet-levensvatbaarheid zou al voor de bevruchting moeten worden ingebouwd, door een genetische modificatie bij de IVG-stap.

181 ZonMw 2019. Doel van PSIDER is het ontwikkelen van 'embryomodellen' die de behoefte aan menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek kunnen wegnemen. Tot die modellen rekent de call ook niet-levensvatbare IVG-embryo's. Die zouden een alternatief moeten vormen voor het gebruik van menselijke embryo's in onderzoek gericht op de vroegste ontwikkelingsfasen, waaronder onderzoek naar de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken. Hierover staat in de call: "Voor onderzoek naar de eerste stappen in de embryonale ontwikkeling kan gebruik gemaakt worden van iPS-cellen. Deze cellen kunnen in gameten gedifferentieerd worden, waarna embryomodellen gevormd kunnen worden. De gameten dienen zodanig aangepast te zijn dat het gevormde embryo niet levensvatbaar is. Voordat in deze projecten tot de vorming van een embryo overgegaan kan worden is eerst ethisch onderzoek nodig." ZonMw, *Subsidieoproep Multidisciplinaire Consortia 2020 Programma PSIDER*. Geplaatst op de ZonMw website 8 maart 2020.

182 Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). *Jaarverslag 2008*. Den Haag: CCMO 2009, p. 23-24. Voor het bepalen van haar standpunt werden door de CCMO pre-adviezen ingewonnen bij Guido de Wert (hgl biomedische ethiek) en Jos Dute (hgl gezondheidsrecht).

183 Een andere mogelijke oorzaak is een meiose-fout bij de ei-of zaadcel. Het is standaard praktijk om na IVF na te gaan of een normaal embryo met twee voorkernen (2PN) is ontstaan. 3PN-embryo's worden niet gebruikt voor embryo-transfer.

premature) pasgeborene. Het feit dat deze vrijwel altijd binnen enkele dagen overlijdt, is volgens de commissie niet van belang bij de uitleg van de wettelijke definitie". Hoewel de onderzoekers nooit een onderzoeksprotocol aan de CCMO hebben voorgelegd en er dus ook geen formele toetsing van hun onderzoek aan (om te beginnen) artikel 1, onderdeel c, Embryowet heeft plaatsgevonden, is dit antwoord van de commissie op de vraag hoe de definitie moet worden uitgelegd toch interessant. Niet alleen omdat er geen andere casuïstiek is waarin de CCMO een oordeel is gevraagd over de toepassing van dat artikel, maar ook omdat in deze beoordeling een voorstel wordt gedaan tot nadere interpretatie op twee belangrijke punten.

Een levend kind is genoeg

Volgens de CCMO kan een embryo uitgroeien tot een mens als zijn verdere ontwikkeling na plaatsing in de baarmoeder kan leiden tot de geboorte van een levend kind, óók als dat kind een aandoening of een afwijking heeft die maakt dat het al kort daarna zal overlijden. Deze specificatie is belangrijk vanwege het gebruik van de term 'levensvatbaar', ook in allerlei beleidsstukken, als kortschrift voor 'het vermogen uit te groeien tot een mens' als bedoeld in artikel 1, onderdeel c, Embryowet. Datzelfde begrip 'levensvatbaar' wordt namelijk ook gebruikt (eveneens als kortschrift) in een heel andere context, die van 'late zwangerschapsafbreking' (LZA; zwangerschapsafbreking na vierentwintig weken). Categorie 1 van de wettelijke regeling van LZA heeft betrekking op situaties waarin redelijkerwijs verwacht mag worden dat de foetus/het kind vanwege een onbehandelbare aandoening niet in staat is buiten het moederlichaam in leven te blijven en dus tijdens of kort na de geboorte zal komen te overlijden. In dergelijke gevallen, zo zegt het relevante modelprotocol van de NVOG, is LZA "niet strafbaar, omdat het kind *niet levensvatbaar* is".[184]

Eén van de voorbeelden die de NVOG noemt is triploïdie: de chromosoomafwijking die ontstaat bij doorontwikkeling van een 3PN-zygote. Een foetus of kind met triploïdie wordt in deze context (LZA) gezien als niet-levensvatbaar. Tegen deze achtergrond zou men wellicht kunnen denken dat daarmee dan ook het antwoord gegeven is op de vraag of een 3PN-zygote een embryo is in de zin van de Embryowet. Volgens de CCMO is dat echter onjuist: de verdere postnatale levensvatbaarheid is niet van belang voor het antwoord op de vraag of een 3PN-zygote kan uitgroeien tot een mens. Daarvoor is het genoeg om te constateren dat het soms gebeurt dat een dergelijk embryo zich ver genoeg ontwikkelt om te leiden tot de geboorte van een kind.

Of deze interpretatie van de definitie in artikel 1, onderdeel c, Embryowet door de wetgever wordt onderschreven is niet bekend, omdat de bespreking van de casus niet tot een reactie van de verantwoordelijke bewindslieden heeft geleid. Intussen is dit wel een belangrijke kwestie, aangezien afhankelijk van wat hier de juiste interpretatie is, niet alleen 3PN-embryo's, maar ook embryo's leidend tot een foetus of kind met andere perinataal letale afwijkingen dan triploïdie wel of niet embryo's zijn in de zin van de Embryowet.[185]

184 *Cursivering auteurs*. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), *Modelprotocol Medisch handelen bij late zwangerschapsafbreking*. Utrecht: NVOG 2017, p. 4.

185 NVOG 2017, p. 3.

Omdat uit een 3PN-zygote 'incidenteel' een kind ontstaat, oordeelde de CCMO dat alle in het beoogde onderzoek te betrekken 3PN-zygoten als embryo's in de zin van de Embryowet moesten worden beschouwd. Daarmee wordt niet gezegd dat elk van die 3PN-zygoten het vermogen heeft om uit te groeien tot een mens, maar dat van geen enkele 3PN-zygote bij voorbaat valt uit te sluiten dat er (onder de juiste omstandigheden) een mens uit kan ontstaan. Dat is trouwens niet fundamenteel anders dan als het zou gaan om normaal bevruchte zygoten of daaruit ontstane IVF-embryo's. Daarvan zal na plaatsing in een baarmoeder een groot deel als gevolg van chromosoomafwijkingen te gronde gaan en dus nooit leiden tot de geboorte van een kind. Toch wordt elk daarvan afzonderlijk als een embryo beschouwd in de zin van de Embryowet. De door de CCMO voorgestelde lezing van artikel 1, onderdeel c, legt uit waarom: omdat (en voor zover) het voor geen van die embryo's valt uit te sluiten dat ze (onder de juiste omstandigheden) kunnen uitgroeien tot een mens.[186]

De CCMO stelt in de aangehaalde casus dat ook een heel kleine kans daarop genoeg is: omdat het incidenteel gebeurt dat een 3PN-zygote uitgroeit tot een kind, moeten alle 3PN-zygoten worden beschouwd als embryo's in de zin van de Embryowet. Dat lijkt in overeenstemming met het beschermingsdoel van de Embryowet: 'err on the side of safety'. Ter onderbouwing voor haar beoordeling verwijst de CCMO naar de wetenschappelijke literatuur waarin de zeldzame geboorten van een levend kind met triploïdie zijn gedocumenteerd. Was die evidentie er niet, dan zou zij mogelijk hebben geoordeeld dat 3PN-zygoten geen embryo's zijn in de zin van de Embryowet.

Is de definitie niet te smal?

Een embryo dat zich aanvankelijk normaal ontwikkelt, maar als gevolg van een genetische afwijking die de implantatie verhindert of onvermijdelijk tot een miskraam leidt, nooit zal uitgroeien tot een mens, is geen embryo in de zin van de Embryowet. Dat de wettelijke definitie daarmee afwijkt van het gebruikelijke wetenschappelijke spraakgebruik, zou geen probleem hoeven zijn als het, in termen van de aan de wet ten grondslag liggende normatieve uitgangspunten, duidelijk was dat alles wat door de definitie wordt buitengesloten, terecht niet voor de door de wet aan menselijke embryo's geboden bescherming in aanmerking komt. De definitie, en daarmee de reikwijdte van de wet op dit specifieke punt, hoeft immers niet breder te zijn dan nodig is voor het beschermingsdoel van de Embryowet. Maar is dat inderdaad duidelijk? Verdient beginnend menselijk leven uitsluitend bescherming als dat

186 Het 'voor zover' in deze zin verwijst naar de mogelijkheid dat bij preimplantatie-genetisch onderzoek (PGT) is vastgesteld dat het om een embryo gaat met een afwijking die met zekerheid betekent dat het niet kan uitgroeien tot een kind. Hierbij moet worden bedacht dat juist waar het gaat om de belangrijkste categorie van zulke niet-levensvatbare embryo's (chromosomale aneuploïdie leidend tot een mislukte implantatie of een miskraam), de diagnose niet zonder meer te stellen valt. De bij PGT onderzochte embryonale cellen hoeven in chromosomaal opzicht immers niet representatief te zijn voor het embryo als geheel. Dit probleem (embryonaal mozaïcisme) achtervolgt de ontwikkeling van zogenoemde pre-implantatie genetische screening: het beoordelen van IVF-embryo's op een chromosomale aanleg met een grotere kans op een mislukte implantatie of miskraam. Met nieuwe PGT-technieken kan sinds kort onderscheid gemaakt worden tussen mozaïcisme van meiotische en mitotische herkomst. Dat lijkt in ieder geval een betere voorspelling van de levensvatbaarheid mogelijk te kunnen maken. Zie: H. Masset, M. Zamani Esteki e.a., 'Multi-centre evaluation of a comprehensive preimplantation genetic test through haplotyping-by-sequencing', Hum Reprod (34) 2019 p. 1608-1619.

begin daadwerkelijk kan leiden tot de geboorte van een kind? Of valt te verdedigen dat ook bij embryo's met een ontwikkelingsdefect dat in een later stadium onvermijdelijk tot een miskraam leidt, toch in ieder geval sprake is van beginnend menselijk leven dat als zodanig een zekere mate van respect verdient en dus bijvoorbeeld niet voor alle mogelijke onderzoeksdoelen gebruikt zou mogen worden? Kortom: heeft beginnend menselijk leven alleen moreel gewicht vanwege wat het zou kunnen worden (een mens), of ook vanwege wat het nu is: beginnend menselijk leven? Dat lijkt een legitieme vraag waarop verschillende antwoorden mogelijk zijn.

Een goede illustratie van dit punt is het commentaar van Richard Doerflinger, secretaris van de Amerikaanse bisschoppenconferentie, op een met het idee achter de PSIDER-call vergelijkbaar scenario.[187] In dat scenario ('altered nuclear transfer') werd gemikt werd op het maken van niet-levensvatbare embryo's die dan zonder morele problemen zouden kunnen dienen als bron van embryonale stamcellen. Bij het tot stand brengen van die embryo's via SCNT zou een voor de implantatie noodzakelijk gen worden uitgeschakeld, zodat er nooit een mens uit zou kunnen groeien en er volgens de onderzoekers van een embryo in de strikte zin van het woord dus geen sprake zou zijn. En dus ook geen aanleiding voor het van toepassing verklaren van wettelijke regels voor onderzoek met embryo's. Volgens Doerflinger gaat die vlieger niet op. Er is, zegt hij, wel degelijk sprake van een embryo in de zin van beginnend menselijk leven, alleen met een wat kortere levensverwachting dan bij een embryo waaruit zich een volwassen mens zal kunnen ontwikkelen.[188] Vanuit de Roomskatholieke visie is er bovendien geen enkele reden om zo'n embryo minder beschermwaardig te achten dan ieder ander mens met een bij voorbaat beperkte levensverwachting (Doerflingers voorbeeld: iemand met het gen voor de ziekte van Huntington). Maar ook wie de Roomse visie op dat punt niet deelt, zou van mening kunnen zijn dat niet-levensbare embryo's, als beginnende vorm van menselijk leven, althans een zekere mate van bescherming toekomt.

Het probleem van de definitie in artikel 1, onderdeel c, Embryowet, zo laat deze illustratie zien, is dat ze door het wegdefiniëren van niet-levensvatbare embryo's al voorbaat geen ruimte laat voor het stellen van de vraag naar hun morele status.[189] Dat dergelijke embryo's voor de Embryowet niet bestaan, is in ieder geval geen geldig antwoord op de vraag of ze mogelijk toch wel bescherming verdienen en dan dus ten onrechte buiten de definitie worden gehouden. De PSIDER-call, met zijn oproep tot het gericht doen ontstaan van niet-levensvatbare embryo's, maakt het te meer urgent dat deze reeds lang geagendeerde kwestie eindelijk serieus genomen wordt.

---

187 Zie Gezondheidsraad, *Embryonale stamcellen zonder morele pijn?*, Den Haag: Gezondheidsraad/Centrum voor ethiek en gezondheid, 2005, p. 27.

188 "Surely, it is not enough to say the genetic defect preventing organismal development was introduced into the genome from the very beginning. Any adult who develops Huntington's disease at the age of 40 had the genetic defect ab initio. But it also matters what development has taken place in the meantime. If that gene is expressed only after the 16 to 32-cell stage, it seems to me this would be an embryo that undergoes normal development as a human organism to a certain point and then dies. Surely the entity has to depart from organic human development from the beginning to fulfill what I would see as the correct goal for [the proposed procedure]" In: A. Zucker e.a., *President's Commision. Session 6: seeking morally unproblematic sources of human embryonic stem cells*, https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/transcripts/dec04/session6.html

189 De Wert 2001, p. 39. Gezondheidsraad 2005, p. 32.

Een ongewenst gevolg van de huidige definitie is bovendien dat die doorwerkt in paragraaf 5 van de Embryowet ('Regels betreffende wetenschappelijk onderzoek met foetussen'). Omdat in artikel 1, onderdeel d, de 'foetus' is gedefinieerd als een 'embryo in het menselijk lichaam', gelden alle bepalingen in die paragraaf per implicatie uitsluitend voor levensvatbare foetussen. Niet-levensvatbare foetussen vallen buiten de bescherming van de Embryowet. Ook dat lijkt niet de bedoeling van de wetgever geweest te kunnen zijn.

Hoe valt vast te stellen of een cel of geheel van cellen een embryo is?

Als we het criterium 'met het vermogen uit te groeien tot een mens' naar de letter nemen, is niet goed in te zien hoe de definitie kan dienen om onderscheid te maken tussen wat wel en niet een embryo is in de zin van de Embryowet. Immers, of een bepaalde cel of een bepaald geheel van cellen dat vermogen heeft, of had, kan pas worden vastgesteld wanneer zijn ontwikkeling heeft geleid tot de geboorte van een kind. Dat dit tot nu toe niet tot problemen bij de toepassing van de wet heeft geleid, komt omdat de definitie (afgezien van de boven besproken 3PN-casus) nooit is getest. Zolang het ging om embryo's in de reguliere IVF-praktijk was daar ook geen aanleiding toe. Natuurlijk waren dat embryo's, ze waren immers het resultaat van de bevruchting van een zaadcel door een eicel. Hoeveel meer bewijs dat dit embryo's waren, zou men willen hebben? En natuurlijk, de reden dat aan onderzoek met die embryo's voorwaarden werden gesteld, was dat het daarbij ging om beginnend menselijk leven. Uit elk van die embryo's zou immers een mens kunnen groeien. Bij zoveel vanzelfsprekendheid had de preciese formulering van de wettelijke definitie geen kritische betekenis. Er was geen aanleiding om de vraag te stellen hoe we van een IVF-embryo kunnen weten of het ook in termen van die definitie een embryo is, zelfs niet in het licht van het feit dat een aanzienlijk deel van die embryo's zich niet weet in te nestelen, of tijdens de zwangerschap verloren gaat.

Die aanleiding is er wel als het gaat om mogelijke embryo's die buiten de IVF-praktijk ontstaan. De in paragraaf 3.1 besproken embryo-achtige structuren (ELS) maken de vraag acuut hoe we kunnen weten of dat wel of niet embryo's zijn. Er is aan hun ontstaan geen bevruchting te pas gekomen, maar dat is voor de definitie in artikel 1, onderdeel c, ook niet relevant. Het enige wat telt is of zo'n ELS wel of niet het vermogen heeft uit te groeien tot een mens. Daarvan hangt af of het een embryo is in de zin van de Embryowet. Maar hoe kunnen we dat weten? Van sommige ELS is evident dat het zeker geen embryo's zijn, ook niet in termen van de definitie in de Embryowet. Hier valt bijvoorbeeld te denken aan humane gastruloïden, zonder hersenweefsel en zonder zwangerschapsondersteunende weefsels.[190] Dergelijke ELS zullen nooit kunnen uitgroeien tot een mens. Maar om in de praktijk bruikbaar te zijn, zou de definitie ons ook moeten kunnen vertellen dat iets wèl een embryo is. En precies op dat punt laat ze ons in de steek. We kunnen immers alleen achteraf, wanneer er een kind geboren is, vaststellen dat de cel of het geheel van cellen waaruit het zich heeft ontwikkeld, het vermogen had uit te groeien tot een mens. En aan een criterium dat zich alleen *post-hoc* laat toepassen, hebben we in de praktijk niet zo veel.

Een mogelijke uitweg wordt gesuggereerd in de eerder besproken 3PN-casus. Met een ruimere interpretatie van de definitie zou als criterium kunnen worden gehanteerd dat in ieder *geval niet uit te sluiten* valt dat de bewuste cel of celstructuur het vermogen heeft om uit te groeien tot een mens.

190 Moris e.a. 2020, p. 416.

Maar hier rijst het omgekeerde probleem. Als het gaat om niet-uitsluiten, wordt het moeilijk om met zekerheid te zeggen dat iets géén embryo is. Hoe te voorkomen dat met deze interpretatie eerder te veel onder de definitie wordt gebracht? In de 3PN casus hanteerde de CCMO als impliciete voorwaarde dat er wetenschappelijke evidentie moet zijn om dat 'niet uit te sluiten' te onderbouwen. Die evidentie was er: de wetenschappelijke literatuur liet zien dat het incidenteel gebeurt dat een kind wordt geboren dat uit een 3PN-zygote is ontstaan. Voor de CCMO was dat voldoende onderbouwing voor de conclusie dat 3PN-zygotes embryo's zijn in de zin van de Embryowet.

Maar precies die aan de praktijk van de menselijke voortplanting ontleende onderbouwing is niet beschikbaar als het gaat om cellen of celstructuren met een embryo-achtig ontwikkelingspotentieel buiten de context van traditionele IVF-embryo's. Omdat er nog nooit een kind uit geboren is weten we niet of dat zou kunnen, en experimenten om die mogelijkheid te onderzoeken zijn niet verantwoord, in ieder geval vanwege vooralsnog niet te overziene risico's voor de kinderen in kwestie.[191] Dus ook als we de definitie uitleggen volgens de ruimere interpretatie als door de CCMO gehanteerd in de 3PN-casus, blijft de vraag hoe we haar kunnen gebruiken voor het aanwijzen van embryo's buiten de traditionele IVF-context.

Dat geldt interessant genoeg ook voor wat indertijd de aanleiding was om te kiezen voor een definitie waar het woord bevruchting niet meer in voor kwam: klonering door middel van SCNT. In het licht van het bovenstaande is het op zijn minst opmerkelijk dat er niet of nauwelijks[192] discussie is geweest over de vraag of humane SCNT-producten embryo's zijn in de zin van de Embryowet. In de wetsgeschiedenis en latere beleidsstukken is men er voetstoots van uit gegaan dat dat zo was. SCNT was wel voorwerp van discussie, maar die ging over 'therapeutisch kloneren', meer in het bijzonder over de vraag of het tot stand brengen van SCNT-embryo's als bron van patiëntspecifieke ('autologe') embryonale stamcellen voor weefselherstel wel of niet een goede reden was voor het opheffen van het verbod (in artikel 24, onderdeel a, Embryowet) op het doen ontstaan van menselijke embryo's voor andere doelen dan zwangerschap. Dat humane SCNT leidt tot embryo's in de zin van de Embryowet was in die discussie het onbetwiste uitgangspunt.

Maar op grond waarvan werd (en wordt) eigenlijk aangenomen dat dat zo is? Er was en is nog nooit een kind geboren dat via SCNT tot stand is gebracht. Het bleek om te beginnen al veel moeilijker om een somatische celkern door een menselijke eicel te laten reprogrammeren dan bij andere diersoorten het geval is. Nu dat inmiddels wel is gelukt[193], blijft de vraag op grond waarvan het resultaat een embryo zou zijn in de zin van de Embryowet. In de memorie van toelichting wordt die vraag niet gesteld. Wel valt een impliciet antwoord te ontdekken in het spreken over SCNT als "Dolly-techniek".[194]

---

191 Nog afgezien van het feit dat bij sommige procedures zou kunnen neerkomen op een vorm van 'reproductief kloneren', wat zo goed als overal verboden is.

192 Zie De Wert 2001, p. 44. Zie voor discussie in het buitenland: Dondorp & De Wert 2007.

193 Boiani 2013.

194 "Sinds het mogelijk is gebleken de kern van een lichaamscel van een schaap te transplanteren in de eicel van een schaap waaruit de oorspronkelijke kern is verwijderd, moeten we rekening houden met de mogelijkheid deze techniek van celkerntransplantatie ook toe te passen bij de mens. Op deze manier kan ook een menselijk embryo tot stand worden gebracht, waarbij dan wel sprake

Is het bestaan van kloon-dieren (zoals Dolly) voldoende onderbouwing voor de stelling dat humane SCNT leidt tot embryo's in de zin van de Embryowet? Daar lijkt de memorie van toelichting wel van uit te gaan: "Embryo's die door middel van somatische celkerntransplantatie tot stand worden gebracht bevatten in beginsel even goed de potentie om uit te groeien tot een mens als embryo's die door middel van normale in-vitrobevruchting tot stand komen."[195] Wat 'in beginsel' betekent wordt niet toegelicht, er lijkt mee te worden gezegd dat in ieder geval niet kan worden uitgesloten dat een SCNT-embryo het in artikel 1, onderdeel c, bedoelde vermogen heeft. Weliswaar kan dat niet, zoals in de 3PN-casus, worden onderbouwd met verwijzing naar evidentie over menselijke geboorten. Maar helemaal een slag in de lucht is het ook weer niet, aangezien SCNT bij dieren heeft geleid tot nageslacht. Daarmee wordt (dus overigens al in de memorie van toelichting) een nog weer ruimere uitleg van de definitie voorgesteld dan in de 3PN-casus: een cel of geheel van cellen is een embryo in de zin van de Embryowet, als tenminste op basis van evidentie over nageslacht verkregen uit vergelijkbare cellen bij andere zoogdieren, niet uit te sluiten valt dat dergelijke cellen kunnen uitgroeien tot een mens. Het hoeft geen betoog dat de letter van de definitie hier moeilijk meer in te herkennen valt.

Als we nageslacht bij andere zoogdieren als voldoende onderbouwing mogen beschouwen in het geval van humane SCNT, dan geldt uiteraard hetzelfde voor andere cellen en celstructuren met een embryo-achtig ontwikkelingspotentieel. Hier valt bijvoorbeeld te denken aan humane IVG-embryo's (als het straks lukt om die te maken). Dat die door middel van bevruchting zijn ontstaan is voor de Embryowet geen reden om ze als embryo te beschouwen. Voor de wet zijn het pas embryo's als ze het vermogen hebben uit te groeien tot een mens. Hoe weten we dat, aangezien nog nooit een mens uit zulke embryo's is ontstaan? Antwoord: het feit dat bij muizen en ratten met die technologie al wel nageslacht is verkregen, maakt dat we ook menselijke IVG-embryo's moeten beschouwen als embryo's in de zin van de Embryowet.[196]

Een voorbeeld van een scenario waar de omgekeerde conclusie lijkt te kunnen worden getrokken, is *interspecies* SCNT. In eerdere discussies over mogelijkheden om 'zonder morele pijn' aan patiëntspecifieke embryonale stamcellen te komen, is voorgesteld de celkern van een menselijke somatische cel (bij therapeutische toepassing zou die afkomstig zijn van de te behandelen patiënt) te transplanteren in een ontkernde dierlijke eicel.[197] Dat het volledige kern-DNA van dergelijke 'cybriden' menselijk is, lijkt een belangrijk argument om niet mee te gaan met de suggestie dat ze vanwege de dierlijke herkomst van de cytoplast (met daarin het mitochondriale DNA) niet als *menselijke* embryo's kunnen worden beschouwd. Maar zijn het embryo's in de zin van de Embryowet? De KNAW schrijft in zijn recente rapport dat zelfs cybriden van nauw-verwante diersoorten, zoals verschillende soorten buidelratten of een zebra en een paard, niet levensvatbaar zijn gebleken. De Academie concludeert dat de "kans dat een cybride gevormd uit een menselijke kern en een cytoplast van een nauw verwante diersoort van de mens (bijv. een niet-humane primaat) zou kunnen leiden tot

is van een nieuwe vorm van speciaal tot stand brengen van embryo's (Dolly-techniek)." *Kamerstukken II* 2000–2001, 27423, nr. 3, p.26.

195 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27423, nr. 3, p. 33.

196 Behalve uiteraard als ze al van te voren door een ingebouwd suïcidegen onklaar zijn gemaakt, zoals in de PSIDER-call beoogd. ZonMw 2020.

197 Gezondheidsraad 2005, p. 21-22; Olsthoorn-Heim e.a. 2006 p. 80f.

een levensvatbaar organisme (...) als uiterst gering [moet worden] ingeschat."[198] De Gezondheidsraad trekt daaruit de conclusie dat voldoende uitgesloten is dat een mens-diercybride het in artikel 1, onderdeel c, bedoelde vermogen heeft.[199]

Diezelfde redenering zou dan gelden voor de in paragraaf 3.1 besproken embryo-achtige structuren (ELS). Mocht het bijvoorbeeld bij de muis lukken om uit blastoïden nageslacht te verkrijgen, dan zouden ook humane blastoïden moeten worden gezien als embryo's in de zin van de Embryowet.[200] Maar dat veronderstelt dan wel dat er inmiddels voldoende onderzoek met dieren is gedaan. De KNAW kon in zijn rapport verwijzen naar uitgebreide pogingen tot cybridevorming met cellen van allerlei meer of minder nauw verwante diersoorten, maar als het gaat om ELS ontbreekt dergelijke evidentie. Daarvoor is het onderzoeksterrein nog te nieuw.

Is de definitie niet te breed?

Had de uiercel waaruit Dolly is ontstaan het vermogen uit te groeien tot een schaap? Als met 'vermogen tot' wordt bedoeld dat uit het één (de uiercel), onder de juiste omstandigheden het ander kan ontstaan (om te beginnen een totipotente cel, vervolgens een in een schapenuterus geplaatst embryo, ten slotte een pasgeboren lam), dan is het antwoord ja. Niet alleen die totipotente cel (het SCNT-embryo) had dat vermogen tot schaapwording, maar ook al de uiercel, die immers bleek te kunnen worden gereprogrammeerd tot de totipotente cel waaruit Dolly is ontstaan. Normaal groeien uiercellen niet uit tot schapen, maar onder de juiste omstandigheden (plaatsing in een ontkernde eicel) kan het dus wel. Dat er aan de geboorte van Dolly honderden mislukte pogingen voorafgingen doet aan die constatering niet af: voor iedere uiercel geldt dat er een schaap uit kan ontstaan, of in ieder geval (in lijn met de discussie hierboven) dat dat niet uit te sluiten valt.

SCNT is niet de enige weg waarlangs unipotente of pluripotente cellen kunnen worden omgebouwd tot levensvatbare embryo's. Bij dieren is het mogelijk gebleken om nageslacht te verkrijgen uit iPS-cellen door die te injecteren in een abnormaal embryo dat zelf alleen tot placentavorming instaat is. En bij het maken van blastoïden gebeurt in feite hetzelfde, al is daar ook bij dieren nog geen nageslacht uit verkregen.

Deze constatering lijkt niet zonder gevolgen voor de definitie van een embryo in artikel 1, onderdeel c, Embryowet. Als niet uit te sluiten valt dat via SCNT of andere procedures uit een lichaamscel een menselijk embryo kan ontstaan, wil, dat dan zeggen dat die lichaamscel zelf al een embryo is in de zin van de Embryowet? Dat zou een even absurde als ongewenste consequentie van de definitie zijn. Het zou de reikwijdte van de wet veel te breed maken; het zou betekenen dat alle onderzoek met menselijke lichaamscellen aan de voorwaarden van de Embryowet moet voldoen.

198 KNAW 2019, p. 34.

199 Gezondheidsraad 2019, p. 31: "de kans dat ze uitgroeien tot een levensvatbare foetus (is) vrijwel nihil (...). Daarmee vallen cybriden volgens de commissie buiten de reikwijdte van de Embryowet." Het citaat ('kans dat ze uitgroeien') is interessant, omdat de GR-commissie daarmee impliciet de door de CCMO in de aangehaalde 3PN-casus gehanteerde uitleg van artikel 1, onderdeel c, lijkt te volgen. In de formulering van dat artikel komt het woord 'kans' niet voor.

200 Behalve uiteraard als ze al van te voren door een ingebouwd suïcidegen onklaar zijn gemaakt.

Toen in het rapport van de eerste wetsevaluatie op deze mogelijke consequentie werd gewezen, reageerde de staatssecretaris afhoudend. Dat via SCNT een mens zou kunnen ontstaan, maakt het nog "geen redelijke veronderstelling dat op grond hiervan ook elke lichaamscel onder de Embryowet zou vallen (...). Een lichaamscel als zodanig heeft immers niet het vermogen uit te groeien tot een mens. Eerst na tussenkomst van geavanceerde technologie kan dit vermogen ontstaan.[201]

De reactie van de staatssecretaris lijkt onderscheid te maken tussen twee soorten vermogen: het vermogen van een cel 'als zodanig' en het vermogen dat kan ontstaan door een externe interventie. Het onderscheid is in de ethische literatuur bekend als dat tussen 'actieve' en 'passieve potentialiteit'.[202] Het eerste verwijst naar een intrinsieke gerichtheid op de realisering van een bestemming; het laatste betekent niet meer dan een louter van externe factoren afhankelijke mogelijkheid. Een vaak gehanteerde illustratie om het verschil duidelijk te maken is het contrast tussen het vermogen van een eikeltje om (onder de juiste omstandigheden) uit te groeien tot een eikenboom (actief) en dat van de omgezaagde eik om door de timmerman te worden omgetoverd tot een tafel, een stoel of een kast (passief).

Het is zeer waarschijnlijk dat bij de formulering van artikel 1, onderdeel c, gedacht zal zijn aan een intrinsiek vermogen: zoals een eikeltje onder de juiste omstandigheden kan uitgroeien tot een eikenboom, zo heeft een embryo het vermogen uit te groeien tot een mens. Maar dat staat er niet. Om het probleem van een te inclusieve lezing van de definitie te voorkomen zou het nodig zijn haar overeenkomstig te specificeren : 'cel of geheel van cellen met het *intrinsieke* vermogen uit te groeien tot een mens'.[203]

Of dat het probleem oplost hangt er om te beginnen van af of het onderscheid (intrinsiek/extrinsiek, actief/passief) als zodanig houdbaar is. Daar is discussie over, juist ook in het licht van de ontwikkeling van ELS. Volgens sommige auteurs is het hele idee van een intrinsieke gerichtheid op de realisering van een bepaalde uitkomst niet in overstemming met de observatie dat de verdere ontwikkeling van iedere cel of celstructuur wordt bepaald door externe stimuli. Dat is, zeggen zij niet wezenlijk anders voor de zich in de baarmoeder ontwikkelende foetus, dan voor de lichaamscel die wordt gereprogrammeerd via SCNT.[204] Dat daarmee het bedoelde onderscheid niet meer te maken zou zijn, valt echter te betwisten.[205]

Als het onderscheid op zichzelf houdbaar is, doemt een volgend discussiepunt op: de notie van een intrinsiek vermogen tot het realiseren van een specifieke bestemming veronderstelt een relatie van identiteit. De in de baarmoeder groeiende foetus is hetzelfde individu als het kind dat zich daaruit

201 Evaluatie Embryowet. Brief van de staatssecretaris van VWS aan de voorziter van de Twede Kamer. *Kamerstukken II* 2006–2007, 30486, nr. 3 4, p. 4-5.

202 Gezondheidsraad 2005, p. 17-18; S. Buckle, 'Arguing From Potential' In: P. Singer P, H. Kuhse (eds), *Embryo Experimentation*. Cambridge: Cambridge University Press 1990 p. 90–108.

203 Vgl CJEU: "in order to be classified as a 'human embryo', a non-fertilised human ovum must necessarily have the inherent capacity of developing into a human being" (Judgement of 18 December 2014).

204 M. Stier & B. Schoene-Seifert. 'The argument from potentiality in the embryo protection debate: finally depotentialized?' *Am J Bioeth* (13) 2013 p. 19-27.

205 I. Hyun. 'The embryo potentiality argument revisited: "Once more unto the breach, dear friends"', *Am J Bioeth* (13) 2013 p. 28-9.

ontwikkelt. De foetus zal dan ook niet zomaar tot een willekeurig mens uitgroeien, maar tot deze ene specifieke mens die deze foetus nu al in aanleg is. Maar bestaat zo'n identiteitsrelatie ook tussen de bevruchte eicel en dat kind?[206] Dat is minder evident.[207] In deze discussie is erop gewezen dat bijna alle cellen van het pre-implantatie embryo bijdragen aan de ontwikkeling van extra-embryonale weefsels (met name de placenta); slechts uit een klein gedeelte van de blastocyst ontstaat na ongeveer twee weken 'het eigenlijke embryo'. Bovendien is het in die vroegste ontwikkelingsfase nog mogelijk dat twee embryo's samensmelten of dat één embryo zich in tweeën splitst. Vandaar de conclusie dat er pas na ongeveer twee weken sprake is van één en hetzelfde individu als de persoon die straks geboren wordt.[208] Dat zou betekenen dat het spreken van een intrinsiek vermogen om uit te groeien tot een mens in ieder geval niet van toepassing kan zijn op embryo's in het pre-implantatiestadium, de ontwikkelingsfase waar het bij de regulering van embryo-onderzoek toch in de eerste plaats om gaat.[209] In het licht van deze discussie zou het toevoegen van de specificatie 'intrinsiek' aan de definitie de vraag oproepen of pre-implantatie embryo's wel embryo's zijn in de zin van Embryowet, en dat is zeker niet in overeenstemming met de bedoeling van de wet.

Regulering ELS-onderzoek vraagt om andere definitie

In aansluiting bij de huidige richtlijn van de *International Society for Stem Cell Research* (en vooruitlopend op de voor het begin van 2021 aangekondigde revisie daarvan[210]) zijn recent voorstellen gedaan voor de regulering van onderzoek met ELS.[211] De auteurs maken duidelijk dat het in de huidige richtlijn gemaakte onderscheid tussen ELS met en zonder 'human organismal potential' problematisch is om dezelfde reden als geldt voor de definitie in de Embryowet: om aan te tonen dat daarvan wel of niet sprake is, zou men experimenten moet uitvoeren (het laten uitgroeien tot een mens) die ethisch niet verantwoord worden geacht. Bovendien laat eerdere ervaring, onder meer met SCNT, zien dat uit wat in termen van ontwikkelingspotentieel bij andere diersoorten mogelijk is, niet zomaar conclusies te trekken vallen over wat er kan bij de mens. De auteurs stellen daarom voor een

206 Sommigen menen van wel: "(...) the zygote is not a potential human being in the sense of 'could become', but a living and individualised organism with its own internal program, that has the intrinsic potential to develop in the species-specific way. In realising this intrinsic potentiality, the zygote depends on the external environment, but it assimilates the external stimuli according to its own laws of development." H. Jochemsen, E. Garcia e.a., *Human stem cells. Source of hope and of controversy. A study of human stem cell research and the patenting of related inventions*. Lindeboom Institute and Business Ethics Center of Jerusalem: Ede, Jerusalem 2004.

207 Zie I. Persson. 'Two claims about potential human beings', *Bioethics* (17) 2003 p. 503-516, 509f; G. Den Hartog. *Kun je een zygote liefhebben?* Oratie Universiteit van Amsterdam. Utrecht: Stichting Socrates 1993, p. 22f.

208 Buckle 1990; C.E.Curran, 'In vitro fertilization and embryo transfer: From a perspective of moral theology'. In: Ethics Advisory Board (AEB) to the Department of Health, Education, and Welfare (HEW). *Report and conclusions - Research Involving Human In Vitro Fertilization and Embryo Transfer,* Washington DC: HEW, 1979, Appendix, p. 16.; Persson 2003, p. 510.

209 "Het is dus eenvoudig een misverstand terug te kijken naar de conceptie en te zeggen: dat was ik." Den Hartog 1994, p. 24.

210 ISSCR Statement on Ethical Standards for Stem Cell-based Embryo Models. Zie: https://www.isscr.org/news-publicationsss/isscr-news-articles/article-listing/2020/01/16/isscr-statement-on-ethical-standards-for-stem-cell-based-embryo-models

211 Hyun e.a, 2020.

ander onderscheid te maken, namelijk tussen onderzoek met humane ELS dat wel of niet de bedoeling heeft "to model the integrated development of the entire conceptus".[212]

Onderzoek met humane ELS dat bijvoorbeeld is gericht op de rol van specifieke celtypen bij de implantatie of de gastrulatie zonder dat daarbij iets ontstaat dat kan worden beschouwd als de "geïntegreerde ontwikkeling van een intact embryo" kan nuttige modellen opleveren die geen aanleiding geven tot vergelijkbare ethische zorgen als bij embryo-onderzoek. Zulk onderzoek hoeft niet onderworpen te zijn aan de regels voor embryo-onderzoek of door een in dat verband aangewezen instantie te worden getoetst.[213] Humane gastruloïden en PASE zijn daar voorbeelden van (zie par. 3.1). Anders ligt het als het gaat om onderzoek met humane ELS dat wèl de bedoeling heeft de geïntegreerde ontwikkeling van de volledige conceptus te modelleren (dat zou van toepassing kunnen zijn op onderzoek met humane blastoïden). Zulk onderzoek zou moeten vallen onder de geldende regels voor embryo-onderzoek. Overigens onderstrepen de auteurs dat dit niet betekent dat dergelijke ELS hetzelfde ontwikkelingsvermogen hebben als een (levensvatbaar) menselijk embryo; daar valt op dit moment nog weinig over te zeggen.

Deze benadering lijkt een hanteerbaar aanknopingspunt te bieden voor de vraag hoe onderzoek met ELS onder de Embryowet gebracht kan worden. Aangezien menselijke embryo's als beginnende vorm van menselijk leven onder de bescherming van de Embryowet vallen, zou dat ook moeten gelden voor ELS waarmee wordt beoogd een menselijk embryo zo goed na te bootsen dat onduidelijk wordt wat het verschil tussen ELS en embryo nog zou kunnen zijn. Het is daarvoor niet nodig dergelijke ELS onder de definitie van een embryo te brengen. In plaats daarvan kan worden bepaald dat de vereisten van de Embryowet van (overeenkomstige) toepassing zijn op ELS-onderzoek waarbij wordt beoogd de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen. Dat onderzoek moet door de CCMO worden getoetst. Om dit mogelijk te maken moet alle ELS-onderzoek onder de reikwijdte van de Embryowet worden gebracht. Voor ELS-onderzoek dat niet aan het genoemde criterium voldoet, zou dan uitsluitend een meldingsplicht hoeven gelden, zodat de CCMO kan beoordelen of een bij haar aangemeld ELS-onderzoek in de toetsingsplichtige categorie valt.

De huidige definitie van 'embryo' in artikel 1, onderdeel c, Embryowet is voor deze benadering niet geschikt, omdat ze uitsluitend kijkt naar wat het embryo kan worden (een mens), niet naar de in het bedoelde ELS-onderzoek na te bootsen vorm van beginnend menselijk leven die het nu is. In par. 7.3.1 doen wij een tentatief voorstel voor een alternatieve definitie en komen we met aanbevelingen die uitwerking geven aan de hier voorgestelde benadering met betrekking tot onderzoek met ELS.

Ten slotte

Het loslaten van het 'vermogen uit te groeien tot een mens' in de definitie van 'embryo' impliceert overigens niet dat de vraag of een embryo dat vermogen heeft er voor de beoordeling van de morele status niet toe zou doen. Te verdedigen valt dat niet-levensbare embryo's een lagere morele status hebben dan embryo's die kunnen uitgroeien tot een mens. Dat zou gevolgen kunnen hebben voor de

212 Hyun e.a. 2020, p. 171f.

213 Volgens de auteurs zou voor zulk onderzoek wel te denken zijn aan verplichte 'notificatie' aan een toetsende instantie, die dan de bevoegdheid zou moeten hebben om als zij dat nodig acht alsnog tot toetsing over te gaan. Hyun e.a. 2020, p. 173.

toepassing van de in de wet aan embryo-onderzoek gestelde voorwaarden. Hier valt te denken aan artikel 10, onderdeel b, waar is bepaald dat onderzoek met embryo's slechts aanvaardbaar is wanneer de onderzoeksvraag niet eveneens kan worden beantwoord door middel van onderzoek 'van minder ingrijpende aard'. Indien niet-levensvatbare embryo's een lagere morele status hebben, is onderzoek met zulke embryo's van minder ingrijpende aard dan onderzoek met embryo's die wel kunnen uitgroeien tot een mens. Dit veronderstelt dan echter wel dat die niet-levensvatbaarheid met zekerheid kan worden vastgesteld; dat zou het geval kunnen zijn bij de eerder genoemde IVG-embryo's met een genetische modificatie die hun ontwikkelingspotentieel begrenst. Of met dergelijke embryo's de onderzoeksvraag in kwestie evengoed kan worden beantwoord moet per geval worden beoordeeld. Voor onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van nieuwe voortplantingstechnieken maakt het feit dat embryo's al aan andere invasieve procedures zijn blootgesteld ze bij voorbaat minder geschikt.

5.2 Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

De Embryowet heeft als doelstelling (zie hoofdstuk 2): het waarborgen van respect voor menselijk leven, onder voorwaarden die recht doen aan het morele belang dat gediend kan zijn met 'verbruikend' wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's (dat wil zeggen: onderzoek waarbij die embryo's verloren gaan). Vanwege de waarde van beginnend menselijk leven stelt de wet beperkingen aan de ruimte voor dergelijk onderzoek; omgekeerd erkent de wetgever dat het morele belang van dat onderzoek zwaarwegend genoeg kan zijn om toe te staan dat daarvoor menselijke embryo's onder voorwaarden als onderzoeksmateriaal worden gebruikt. Deze balansredenering berust op zichzelf al op een morele positie die niet vanzelfsprekend door iedereen gedeeld wordt. Wie van mening is dat menselijke embryo's (al vanaf de conceptie) in moreel opzicht moeten worden beschouwd als mensen, zal vinden dat er geen ruimte is voor een dergelijke afweging: mensen mag je nooit 'instrumentaliseren': je mag ze niet reduceren tot een louter middel voor een buiten henzelf gelegen doel.[214] Er is dan geen enkele ruimte voor verbruikend wetenschappelijk onderzoek, ook niet met na IVF overgebleven restembryo's. Immers: de redenering dat restembryo's toch al ten dode zijn opgeschreven en dan maar beter voor een nuttig doel gebruikt kunnen worden, vinden we ook niet aanvaardbaar als het om niet-levensvatbare pasgeborenen of om mensen met een terminale ziekte gaat.[215]

Verschillende visies op de morele status van menselijke embryo's

Of menselijke embryo's die nog maar net zijn ontstaan in moreel opzicht als mensen moeten worden beschouwd is een levensbeschouwelijke kwestie waarop geen levensbeschouwelijk neutrale antwoorden mogelijk zijn. In de Rooms-katholieke en de behoudend protestantse visie is wat de mens bijzonder maakt, zijn roeping om met God zelf een persoonlijke relatie aan te gaan. Maar die roeping gaat van God uit en ze gaat aan ons bestaan vooraf.[216] Zo beschouwd doet het er niet toe of we het

214 Zie: Kees van der Staaij (SGP): "Embryo's zijn mensen. Die 'kweek' je niet, en al helemaal niet om er experimenten mee uit te voeren" (*NOS* 27 mei 2016).

215 G.M.W.R. de Wert, 'Pre-implantatie diagnostiek, selectieve implantatie en ethiek' In: G. de Wert G & I. de Beaufort, *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo 1991, p. 75-112.

216 Vaak wordt verwezen naar Psalm 139 vs 15-16.

hebben over een volgroeid individu (een menselijke persoon), of over een nog maar net aan zijn ontwikkeling begonnen embryo (een persoon in wording). Ook al bestaat het nog maar uit een klompje cellen, in die zin is het prille embryo een mens zoals wij allemaal. Veel moraaltheologen maken overigens wel verschil tussen de ontwikkelingsstadia direct volgend op de conceptie en het postimplantatie-embryo vanaf ongeveer veertien dagen. Omdat pas dan sprake is van een organisme dat zich heeft vastgelegd als individu (het kan zich niet meer delen en ook niet meer met andere embryo's fuseren) kan het embryo volgens hen ook pas dan worden gezien als een persoon in wording.[217] Jodendom en Islam leggen nog weer een iets ander accent: zij houden vast aan de klassieke Aristotelische leer volgens welke het menselijk embryo zijn rationele ziel (dat wat ons onderscheidt van alle andere levende wezens) niet al bij de bevruchting, maar pas op een later ontwikkelingsmoment (vaak wordt gezegd: bij 40 dagen) ontvangt. In ieder geval betekent dit dat de prille embryo's waar het in de Embryowet om gaat, vanuit het perspectief van die tradities (nog) niet de beschermwaardigheid hebben die mensen toekomt. Dat schept iets meer ruimte voor aanvaarding van embryo-onderzoek. Omdat embryo's nog geen mensen zijn hebben ze niet de morele status die mensen als mensen toekomt.

Dat laatste is ook de opvatting van het seculiere humanisme. Volgens de humanistische traditie is wat mensen in moreel opzicht bijzonder maakt verbonden met de eigenschappen waar we aan denken als we het hebben over 'personen'. Kort gezegd: personen zijn wezens met een complexe vorm van rationaliteit en zelfbewustzijn. Personen zijn in beginsel in staat over zichzelf en hun bestaan na te denken, keuzes te maken en daar verantwoordelijkheid voor te nemen. Dat is wat (de meeste) mensen onderscheidt van zo goed als alle dieren, hoewel mensapen in sommige opzichten misschien bij dat 'persoon-zijn' in de buurt komen. Hoe je in dit verband ook over bijvoorbeeld pasgeboren kinderen of foetussen moet denken, duidelijk is in elk geval dat embryo's van een paar dagen oud zelfs in de verste verte nog geen personen zijn.

In het recente onderzoek van het Rathenau-Instituut (zie hoofdstuk 4.2) blijkt dat slechts een minderheid van de Nederlanders iedere vorm van verbruikend embryo-onderzoek van de hand wijst en dat de meesten instemmen met (of neigen naar instemmen met) het gebruik van na IVF overgebleven menselijke embryo's onder de daarvoor in de Embryowet gestelde voorwaarden.[218] Dat laat zien dat het in de Embryowet gehanteerde vertrekpunt door de meesten wordt gedeeld, namelijk dat embryo's niet dezelfde morele status hebben als mensen en dat er dus ruimte is voor een balansredenering die zowel recht wil doen aan de waarde van beginnend menselijk leven als aan het morele belang van wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's (zoals geschetst in par. 3.2).

Restembryo's of onderzoeksembryo's: morele verschillen?

De vraag is vervolgens wat dit betekent voor het verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet. Als het aanvaardbaar is om onder voorwaarden (onder meer: belangrijk doel, geen alternatieve manieren om dezelfde kennis te verkrijgen, beperking tot de vroegste periode van de ontwikkeling, beoordeling door de CCMO) onderzoek te doen met na IVF overgebleven restembryo's, waarom zou het dan onder

217 Zie bijvoorbeeld Curran 1979, p. 16: "Although my position maintains that truly human life is not present until two to three weeks after conception, before this time the zygote, morula and blastocyst do have some value and importance".

218 Gouman, Vogelezang & Verhoef 2020.

dezelfde voorwaarden niet óók aanvaardbaar kunnen zijn om onderzoeksembryo's te maken voor onderzoek dat niet met restembryo's kan worden uitgevoerd? Redenen om het één toe te staan en het ander te verbieden moeten gebaseerd zijn op een moreel relevant verschil. Waarin zou dat gelegen kunnen zijn?

Is er misschien een verschil in morele status? Zijn restembryo's minder beschermwaardig dan onderzoeksembryo's? Het is onduidelijk waarom dat zo zou zijn (beide kunnen uitgroeien tot een mens) en er is ook niemand die dat beweert. Is er dan misschien verschil in de aard van de onderzoekshandelingen waaraan restembryo's en onderzoeksembryo's worden blootgesteld? Ook dat is niet het geval: in beide gevallen gaat het om verbruikend onderzoek dat het embryo niet zal overleven. Het embryo wordt in beide gevallen als louter onderzoeksmateriaal gebruikt en dus 'geïnstrumentaliseerd'. Toch is er volgens veel mensen wel degelijk een verschil. Dat zit niet in de embryo's, dat zit niet het onderzoek, maar het zit, zeggen ze, in de intentie waarmee restembryo's en onderzoeksembryo's tot stand worden gebracht. De redenering is: restembryo's zijn tot stand gebracht als IVF-embryo's met de bedoeling een zwangerschap te laten ontstaan, terwijl onderzoeksembryo's vanaf het begin voor niets anders zijn bedoeld dan te dienen als onderzoeksmateriaal[219].

Die redenering zou kloppen als ieder embryo dat bij IVF tot stand wordt gebracht, gemaakt wordt met de uitdrukkelijke bedoeling *dit embryo t*e laten uitgroeien tot een kind. Bij restembryo's zou het dan gaan om embryo's waarbij dat ondanks alle inspanningen helaas niet is gelukt. Maar zo is het niet: ter wille van een grotere succeskans van IVF worden opzettelijk meer embryo's gemaakt dan er verantwoord in de baarmoeder kunnen worden geplaatst, meer ook dan er ooit zullen uitgroeien tot een kind. Vandaar dat er wereldwijd miljoenen restembryo's in de vriezers van de IVF-centra liggen te wachten op hun uiteindelijke vernietiging. Die restembryo's zijn het gevolg van een keuze die, zo benadrukken voorstanders van opheffing van het verbod, niet minder instrumentaliserend is dan het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek. Immers het doel is niet het leven van dit embryo of van het kind dat daaruit kan ontstaan; het doel is paren met kinderwens beter te kunnen helpen door een meer succesvolle IVF-behandeling.

Wat blijft er zo over van dat intentieverschil tussen onderzoek met restembryo's en speciaal voor onderzoek gekweekte embryo's? Zou je kunnen zeggen: zelfs als we aanvaarden dat de meeste IVF-embryo's tot stand worden gebracht om weer verloren te gaan, dan nog is het verschil dat ze in ieder geval de kàns hebben gehad te worden uitgekozen om in de baarmoeder te worden geplaatst en uit te groeien tot een kind, terwijl speciaal voor onderzoek gekweekte embryo's zelfs die kans onthouden wordt? Is dat toch niet een moreel relevant verschil? Die redenering lijkt gevolgd te worden in de memorie van toelichting bij de Embryowet: "Bij het speciaal tot stand brengen van embryo's voor

219 Aldus bijvoorbeeld R. Hoedemaekers, *Humane biotechnologie. Een studie naar menswaardige toepassingen van biotechnische mogelijkheden*, Den Haag: Wetenschappelijk Instituut voor het CDA 2003, p. 61: "Bij deze speciaal voor onderzoek gekweekte embryo's is er niet eens een aanvankelijke intentie, zoals bij restembryo's, om een zwangerschap te initiëren." Dezelfde redenering is te horen bij Gert-Jan van der Heiden (hoogleraar metafysica Nijmegen): IVF-embryo's zijn bedoeld voor mensen met kinderwens. Die worden tot stand gebracht "met het oog op het leven". Speciaal voor onderzoek gekweekte embryo's daarentegen worden "gemarkeerd als een waardeloos leven, gebruikt als materiaal dat louter instrumenteel en technisch wordt bestudeerd, om daarna weggegooid te worden." *Trouw* 31 oktober 2019.

andere doeleinden dan het tot stand brengen van een zwangerschap worden embryo's tot stand gebracht met de absolute zekerheid dat zij niet tot mens zullen uitgroeien".[220] De vraag is of dat genoeg is om het intentieverschil overeind te houden. Dat restembryo's een kans hebben gehad om uit te groeien tot een kind verandert niets aan het feit dat geen van die embryo's tot stand is gebracht met als doel dat specifieke embryo in de gelegenheid te stellen zich te ontwikkelen tot een kind.[221] Als het anders was, had men er voor moeten kiezen het ontstaan van restembryo's te voorkomen om zo de kans van ieder embryo op het bereiken van die bestemming zo groot mogelijk te maken.[222] Voor de tegenstanders van het verbod is het dan ook duidelijk: wie een instrumentaliserende intentie bij het tot stand brengen van menselijke embryo's moreel onaanvaardbaar vindt, moet ook de huidige IVF-praktijk met zijn ingecalculeerde ontstaan van restembryo's van de hand wijzen.[223] En omgekeerd, wie IVF en het doen ontstaan en gebruik van restembryo's aanvaardbaar acht, kan een instrumentaliserende intentie bij het tot stand brengen van onderzoeksembryo's moeilijk als reden aanvoeren om aan het verbod vast te houden.

Overigens: zelfs als er in dit opzicht toch wel een verschil zou zijn[224], is niet gezegd dat daaruit volgt dat alleen onderzoek met restembryo's aanvaardbaar kan zijn. Immers, de rechtvaardiging van onderzoek met restembryo's berust op de veronderstelling dat, wat ook de oorspronkelijke intentie was waarmee ze tot stand zijn gebracht, de morele status van vroege menselijke embryo's dermate laag is, dat die (onder in de wet gestelde voorwaarden) hun gebruik als onderzoeksmateriaal voor in moreel opzicht belangrijk wetenschappelijk onderzoek niet in de weg staat. Wie dat aanvaardt, aanvaardt dat beginnend menselijk leven voor belangrijke doelen (hulp bij voortplanting, medisch wetenschappelijk onderzoek) geïnstrumentaliseerd mag worden. En dan is de vraag waarom het tot stand brengen van embryo's met dat oogmerk (voor onderzoek dat niet met restembryo's kan worden gedaan) niet ook aanvaardbaar zou kunnen zijn.[225] Dat is ook de redenering van de wetgever in de memorie van toelichting. Weliswaar is hij van mening dat bij onderzoek met speciaal tot stand te

220 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27423, nr. 3,p. 6.

221 De formulering in het gezamenlijke advies *Ingrijpen in het DNA* van COGEM & Gezondheidsraad 2017, dat "een deel van de [bij IVF tot stand gebrachte embryo's] slechts als middel (is) gecreëerd" (namelijk die embryo's die uiteindelijk niet in de baarmoeder worden geplaatst), is op dit punt niet precies genoeg. Zie het commentaar van Verna Jans en Wybo Dondorp, *Trouw* 14 juni 2017.

222 In de vroege discussie over wetgeving op dit gebied bepleitte het CDA vast te leggen dat voor IVF niet meer dan een beperkt aantal eicellen zou mogen worden bevrucht en dat alle daaruit resulterende embryo's in de baarmoeder zouden moeten worden geplaatst. Zie: Wetenschappelijk Instituut voor het CDA, *Zinvol leven. Een christen-democratische bijdrage aan de discussie over draagmoederschap, kunstmatige inseminatie, gift en in vitro fertilisatie*, Deventer: Van Loghum Slaterus, 1988. Zie voor deze geschiedenis: Dondorp & De Wert 2019.

223 K. Devolder, 'Creating and sacrificing embryos for stem cells', *J Med Eth* (31) 2005 p. 366-370.

224 Britta van Beers (rechtsfilosofe Amsterdam) spreekt over gradaties van instrumentalisering: "ik denk dat veel mensen het met mij eens zullen zijn dat er een verschil is tussen de instrumentalisering van embryo's voor een voortplantingswens, waarbij toch de bedoeling is dat daar uiteindelijk een kind uit geboren zal worden, of de doelbewuste creatie van embryo's voor louter wetenschappelijke doeleinden". Tweede Kamer. Vaste Commissie voor VWS. Verslag van een rondetafelgesprek. *Kamerstukken II* 2017/18, 30486, nr. 18, p. 38.

225 De Wert 1991, p.90: "De morele rechtvaardiging van het gebruik van overtollige pre-embryo's in research is mede gelegen in de overtuiging dat pre-embryo's een relatief geringe beschermwaardigheid bezitten. Juist op grond van deze overtuiging zou echter ook het doen ontstaan van pre-embryo's voor onderzoek moreel aanvaardbaar kunnen zijn – uiteraard onder dezelfde beperkende voorwaarden."

brengen embryo's sprake is van een "grotere inbreuk in het respect voor menselijk leven", maar daaraan verbindt hij niet de conclusie dat voor zulk onderzoek geen rechtvaardiging zou kunnen bestaan. [226]

Een hellend vlak?

Maar de voorstanders van handhaving van het verbod hebben nog andere argumenten, waaronder bezorgdheid over een hellend vlak. In de eerste plaats een hellend vlak in de richting van een steeds verdergaande instrumentalisering van menselijk leven. Als we menselijke embryo's tot wegwerpmateriaal reduceren, hoe gaan we dan straks om met ander menselijk "'leven aan de rand': beginnend, eindigend, gekwetst, wilsonbekwaam"?[227]

Tegenstanders van het verbod vinden dat geen sterke redenering. In landen waar het maken van embryo's al jaren is toegestaan, zoals het Verenigd Koninkrijk, Zweden of België, is echt geen sprake van een verminderde bescherming van pasgeborenen, gehandicapten of bejaarden. Bovendien, de gedachte dat kwetsbare embryo's en kwetsbare bejaarden thuishoren in hetzelfde rijtje van kwetsbare mensen, redeneert kennelijk vanuit de veronderstelling dat embryo's mensen zijn met een even grote beschermwaardigheid als alle andere mensen (zie eerder in deze paragraaf). Wie daarvan uitgaat, moet niet alleen pleiten tegen opheffing van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's, maar ook tegen onderzoek met restembryo's (en tegen het laten ontstaan daarvan bij IVF). Wie daarentegen vindt dat embryo's, hoewel beginnend menselijk leven, géén mensen zijn, zal minder reden zien om te denken dat we met het instrumentaliseren van embryo's gevaar lopen uit te komen bij het instrumentaliseren van gehandicapten of bejaarden.

Een tweede variant van het 'hellend vlak' argument lijkt de laatste jaren aan steun te winnen. De gedachte namelijk dat opheffing van het verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet de deur openzet voor nieuwe, maatschappelijk controversiële technieken zoals voortplanting met uit pluripotente stamcellen verkregen geslachtscellen (IVG) en kiembaanmodificatie.[228] De verantwoorde introductie van die technieken is immers niet mogelijk zonder preklinisch onderzoek met menselijke embryo's (zie par. 3.2). Handhaving van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's fungeert dan als een extra slot op de deur: een garantie dat stappen in die richting voorlopig niet gezet zullen

226 De keuze voor een voorlopig verbod was gebaseerd op politieke voorzichtigheid: de wens om rekening te houden met het draagvlak in eigen land en terughoudende opvattingen daarbuiten. Wel zouden voor onderzoek met speciaal tot stand gebrachte onderzoeksembryo's aanvullende voorwaarden moet gelden, waaronder de eis dat het desbetreffende onderzoek niet met restembryo's kan worden gedaan, alsmede een verdere beperking van toegestane onderzoeksterreinen (zie artikel 11 Embryowet).

227 Aldus Theo Boer (ethicus Groningen) en Arthur Alderliesten (directeur VBOK, organisatie die zich inzet voor de bescherming van het ongeboren kind), in hun pleidooi voor handhaving van het verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet, *Trouw* 25 juni 2018.

228 Zo schrijft Britta van Beers over het voornemen van minister Schippers om het verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet (gedeeltelijk) op te heffen: "Aan de basis van haar voorstel staat een langetermijnvisie op de legitimiteit van controversiële voortplantingstechnologie die in de meeste landen niet is toegestaan. (...) Als de Tweede Kamer deze adviezen overneemt om de Embryowet op te rekken, neemt zij dus stilzwijgend ook een visie over op de morele aanvaardbaarheid van ivg, kiembaanmodificatie en celkerntransplantatie.(...) Maar moeten we het niet eerst hebben over de vraag of we deze technologieën überhaupt wenselijk vinden? Of welke maatschappelijke impact zij zullen hebben?" Britta van Beers, 'We zijn blij met de assemblage van onze iZoon', *De Groene Amsterdammer*, 7 februari 2018.

worden. Deze variant van 'hellend vlak' lijkt ook een belangrijke rol te spelen in de uitkomsten van het recente onderzoek van het Rathenau-instituut naar opvattingen van Nederlanders over onderzoek met menselijke embryo's. Bijna de helft van de ondervraagden noemt de stelling dat onderzoek met speciaal tot stand gebrachte embryo's ongewenst is omdat dit ertoe kan leiden dat we in de toekomst allerlei eigenschappen van embryo's kunnen veranderen, een belangrijk of heel belangrijk argument.[229]

Hellend vlak redeneringen bestaan uit drie elementen: er is een ongewenste uitkomst (a), waar we onvermijdelijk op af koersen (b), tenzij we nu besluiten om een eerste stap op die glijbaan niet te zetten (c). Onder (a) is de vraag wat hier die ongewenste uitkomst is. Is dat reproductieve toepassing van technieken als IVG en kiembaanmodificatie? Daar kan op zijn minst verschillend over worden gedacht (zie par. 5.5). Dat we daar bij opheffing van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's onvermijdelijk op af koersen (b) is ook niet gezegd. Reproductieve toepassing van kiembaanmodificatie is verboden en zal dat ook blijven als het toegestaan wordt embryo's te maken voor onderzoek. Het wel of niet opheffen van dat verbod (in artikel 24, onderdeel g, Embryowet) vergt een afzonderlijke toekomstige discussie waarvan de uitkomst niet al vastligt als het verbod op het maken van onderzoeksembryo's uit de Embryowet verdwijnt. Reproductieve toepassing van andere technieken (zoals IVG) kan, als we daar als samenleving reden voor zien, afzonderlijk verboden worden. De ruimte om dat te doen wordt niet bij voorbaat kleiner als we zouden besluiten tot opheffing van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's. Bovendien (c) is het in internationaal perspectief, en gelet op de in 3.2 beschreven dynamiek van innovatie door 'trial and error', een misverstand om te denken dat het onmogelijk maken van veiligheidsonderzoek in Nederland, de daadwerkelijke introductie van deze technieken in het buitenland zal tegenhouden. Anderen hebben betoogd dat we daarmee een kans laten liggen om bij te dragen aan het voor eventuele verantwoorde introductie noodzakelijke bijsturen van die dynamiek.[230] Ten slotte komen hellend-vlak redeneringen met een prijs: iets dat op zichzelf aanvaardbaar is, wordt afgewezen of geproblematiseerd omdat het de eerste stap kan zijn naar een niet aanvaardbaar geacht toekomstscenario. In dit geval is die prijs dat het belang van door het verbod belemmerd onderzoek naar de veiligheid van de alledaagse voortplantingsgeneeskunde (zie paragraaf 3.2) onderschikt gemaakt wordt aan de vrees dat daarmee de deur wordt opengezet voor kiembaanmodificatie enzovoort.

Waar komen de eicellen vandaan?

Een derde bezwaar tegen opheffing van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's is dat voor het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek, rijpe eicellen nodig zijn. Onvermijdelijk zal aan vrouwen worden gevraagd daarvoor eicellen te doneren. Er worden in de discussie verschillende

229 Gouman, Vogelezang & Verhoef 2020, p. 46.

230 Aldus de Amsterdamse embryologen Sebastiaan Mastenbroek en Sjoerd Repping: "Nederland moet niet de verwachting hebben deze ontwikkelingen buiten de deur te kunnen houden. In onze ogen moet we gezamenlijk in Nederland bepalen waar we kiembaanmodificatie wel en niet voor willen gebruiken. Tegelijkertijd is het ontzettend belangrijk om goed preklinisch onderzoek te doen naar de effectiviteit en veiligheid van dit soort behandelingen. Dat geldt niet alleen voor kiembaanmodificatie, maar feitelijk voor alle huidige en toekomstige voortplantingstechnieken. Dat moeten we niet willen overlaten aan buitenlandse investeerders en andere mensen met winstbejag." Mastenbroek & Repping 2018.

redenen genoemd waarom dat bezwaarlijk zou zijn. In de eerste plaats vinden sommigen het stellen van de vraag als zodanig ongepast, omdat die uitgaat van een instrumentele, reductionistische kijk op vruchtbaarheid en voortplanting die je vrouwen niet zou moeten willen opdringen.[231]

Veel breder gedeeld is het tweede argument, namelijk dat het verkrijgen van rijpe eicellen door hormoonstimulatie en eicelpunctie met aanzienlijke gezondheidsrisico's gepaard gaat. Toch is juist dat argument al lang geleden door de ontwikkeling van veilige stimulatieprotocollen achterhaald.[232] Het belangrijkste risico van hormoonstimulatie, namelijk het optreden van het levensbedreigende ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) wordt bij zorgvuldige stimulatieprotocollen en selectie van donoren nagenoeg geheel voorkomen. Het risico op infectie bij het oogsten van de eicellen (eicelpunctie) is buitengewoon laag (0,02%), terwijl onduidelijk is of en zo ja bij hoeveel vrouwen als gevolg van zo'n infectie een vruchtbaarheidsprobleem ontstaat.[233] In de context van eiceldonatie voor 'third party reproduction' wordt dit door de beroepsgroep niet gezien als een reden om af te zien van eiceldonatie door een vrouw die zelf nog kinderwens heeft.[234] De suggestie dat eiceldonatie grote risico's met zich meebrengt is in ieder geval onjuist.[235]

Dat neemt niet weg dat hormoonstimulatie belastend is en dat het oogsten van eicellen pijnlijk kan zijn. In dat opzicht blijft het een invasieve procedure en is niet verwonderlijk dat weinig vrouwen bereid zijn om langs die weg eicellen voor wetenschappelijk onderzoek af te staan. Tot voor kort waren er ook vrijwel geen alternatieve manieren om rijpe eicellen te verkrijgen. Een mogelijkheid zou kunnen zijn IVF-patiënten met een hoge eicelopbrengst te vragen een deel van hun eicellen af te staan voor onderzoek, maar het probleem daarvan is dat niet uit te sluiten valt dat dit ten koste gaat van haar eigen kans op een kind en dat patiënten aan wie die vraag wordt gesteld, zich ten opzichte van haar behandelaars in een afhankelijke positie bevinden. Het is in ieder geval onaanvaardbaar IVF-

231 In een interview noemt Marli Huijer (nu hoogleraar publieksfilosofie Rotterdam) de vraag om het afstaan van eicellen voor wetenschappelijk onderzoek een vraag "op de grens van wat betamelijk is". Die vraag is immers "verbonden met de intieme en private sfeer, met vruchtbaarheid, lichamelijkheid en seksualiteit. (...) De vraag heeft ook te maken met lichamelijke integriteit: het lichaam mag niet zomaar worden geschonden. En met het besef dat je niet alles hoeft te delen." *Trouw* 3 november 2006. Zie ook de bijdrage van De Vereniging voor Gender en Technologie in de bij de voorbereiding van de Embryowet gehouden stakeholderconsultatie: "De Vereniging (...) stelt dat tot op zekere hoogte niet alleen gesproken kan worden van instrumenteel gebruik van embryo's, maar ook van instrumenteel gebruik van vrouwen." MvT, bijlage 2. *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 63.

232 H. Mertes & G. Pennings, 'Ethical concerns eliminated: safer stimulation protocols and egg banking', *Am J Bioeth* (11) 2011 p. 33-5.

233 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) & Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM), *Modelreglement Embryowet* 2018.

234 NVOG & KLEM 2018.

235 Deze suggestie heeft mogelijk een rol gespeeld in het recente Rathenau-onderzoek naar de opvattingen van Nederlanders over embryo-onderzoek. De respondenten (waarvan de meesten geen vooraf-kennis over de materie hadden) kregen als achtergrondinformatie: "Het afnemen van eicellen uit de eierstokken is een intensieve ingreep waaraan gezondheidsrisico's zijn verbonden voor de vrouw." Gouman, Vogelezang & Verhoef 2020, p. 102. Dat die risico's bij een zorgvuldige praktijkvoering zeer klein zijn, werd er niet bij gezegd. Voor de respondenten is dit één van de belangrijkste overwegingen in hun oordeel over de aanvaardbaarheid van het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek. Zie ook: G de Wert, W. Dondorp, 'Burgerperspectieven op embryo-onderzoek? Een gemiste kans' *TvGR* (32) 2008 p. 257-262.

patiënten aan de risico's van een voor haar eigen behandeling onnodig agressief stimulatieregime bloot te stellen om zo een groter aantal eicellen te verkrijgen. Andere mogelijke bronnen zijn nog: rijpe eicellen aangetroffen in een ongestimuleerde cyclus bij vrouwen die een gynaecologische ingreep ondergaan of eicellen waarmee in een ivf-procedure geen bevruchting tot stand kwam. Die laatste zijn overigens vaak niet bruikbaar vanwege mogelijke afwijkingen.

Een nieuwe en potentieel belangrijke bron van donoreicellen is in de afgelopen jaren beschikbaar gekomen met de praktijk van het invriezen van eicellen, ofwel in de context van de IVF-procedure, ofwel als vorm van 'fertiliteitspreservatie'. Lang niet al die eicellen worden door degenen die ze hebben laten invriezen daadwerkelijk gebruikt. Als langer invriezen niet wenselijk meer is, rijst de vraag wat er met die 'resteicellen' moet gebeuren. Ze kunnen dan worden vernietigd, maar ook bestemd voor donatie, al dan niet voor wetenschappelijk onderzoek.[236]

Zolang er echter een tekort is aan eicellen voor wetenschappelijk onderzoek, luidt het derde argument tegen opheffen van verbod dat de onvermijdelijke schaarste aan eicellen voor onderzoek er toe kan leiden dat oneigenlijke druk wordt uitgeoefend op kwetsbare vrouwen om eicellen af te staan. Dat is uiteraard een reële zorg, die ook door voorstanders van opheffing van het verbod wordt onderkend, maar die volgens hen eerder vraagt om waarborgen in de praktijk, in aanvulling op de waarborgen die in het modelreglement zijn vastgelegd voor eiceldonatie gericht op voortplanting door derden.

Een laatste argument, ten slotte, is de vrees dat opheffing van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's en de daardoor veroorzaakte vraag om eicellen voor onderzoek, de spoeling voor mensen die voor voortplanting op donoreicellen zijn aangewezen nog dunner zal maken.[237] Of een dergelijk verdringingseffect zal optreden, is niet gezegd, aangezien vrouwen die willen doneren om anderen aan een kind te helpen, niet per se ook bereid zouden zijn eicellen af te staan voor de wetenschap, en omgekeerd. De principiële vraag is of het een sterk argument oplevert om het verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet voorlopig niet op te heffen. Dat lijkt moeilijk vol te houden, zeker omdat het onderzoek waarvoor die eicellen nodig zijn juist als doel heeft om nieuwe en bestaande voortplantingstechnieken adequaat te kunnen evalueren, iets wat ook in belang is van patiënten die zijn aangewezen op donoreicellen.

5.3 De veertiendagengrens

Artikel 24, onderdeel e, verbiedt "een embryo buiten het menselijk lichaam zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen". In de memorie van toelichting wordt benadrukt dat "er een duidelijke grens moet worden getrokken" en er "nationaal en internationaal vrij algemene overeenstemming (bestaat) over de grens van veertien dagen". Die grens was voorgesteld door Amerikaanse[238] en

236 H. Mertes, G. Pennings e.a., 'Implications of oocyte cryostorage for the practice of oocyte donation', *Hum Reprod* (27) 2012 p. 2886-2893.

237 Deze vrees werd geuit door Aletta van Tent van patiëntenvereniging Freya bij de aftrap van het publieksdebat over opheffen of handhaven van het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek (Utrecht 15 november 2019).

238 Ethics Advisory Board (AEB) to the Department of Health, Education, and Welfare (HEW). *Report and conclusions - Research Involving Human In Vitro Fertilization and Embryo Transfer,* Washington DC: HEW, 1979.

Britse[239] adviescommissies in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw, en al snel wereldwijd overgenomen[240] en vastgelegd in relevante regelgeving of richtlijnen. Dat dat zonder veel discussie gebeurde is niet vreemd, omdat van die grens op dat moment weinig anders afhing dan de geruststellende boodschap dat de ruimte voor embryo-onderzoek beperkt zou blijven. Immers, zoals ook wordt opgemerkt in de memorie van toelichting van de Embryowet, het was al om te beginnen niet mogelijk embryo's langer dan een week in leven te houden.

De in 3.3 besproken ontwikkelingen hebben de veertiendagengrens onder druk gezet. Door verschillende commentatoren wordt het belang onderstreept van onderzoek dat kan leiden tot nu nog ontbrekende kennis over de normale en afwijkende ontwikkeling van vroege postimplantatie embryo's (de zogenoemde 'black box'; zie 3.3). Nu de mogelijkheid van dergelijk onderzoek binnen bereik lijkt te komen, krijgt de veertiendagengrens voor het eerst de betekenis van een daadwerkelijke begrenzing van wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's[241]. Het is niet verwonderlijk dat dit heeft geleid tot grotere aandacht voor de vraag naar de redenen voor juist deze limiet. Daar komt bij dat de recente ontwikkeling van ELS (zie par. 3.1) de vraag oproept naar zowel de relevantie als de toepasbaarheid van de veertiendagengrens in die context.[242]

Geschiedenis van de veertiendagengrens

Voor de Ethics Advisory Board (EAB) van het Amerikaanse Ministerie van Gezondheid, Onderwijs en Welzijn (1979), de commissie die de veertiendagengrens als eerste heeft geformuleerd, ging het er om de ruimte af te bakenen waarbinnen de nog uiterst experimentele techniek van *in vitro* fertilisatie (waarmee wereldwijd nog maar drie kinderen geboren waren) op een verantwoorde manier verder kon worden ontwikkeld, rekening houdend met in de samenleving bestaande zorgen over 'misbruik' van die nieuwe technologie.[243] Eén van die zorgen betrof het scenario van (uiteindelijk) "full-term ectogenesis" van onderzoeksembryo's en -foetussen.[244] Voor de EAB was een pragmatische overweging dat al wetgeving bestond voor onderzoek met foetussen. Daarin was de foetus, als voorwerp van bescherming, gedefinieerd als "het embryo vanaf de implantatie."[245] In aansluiting bij die eerdere wetgeving formuleert de EAB de grens voor embryo-onderzoek als "the provision that (...)

239 Warnock Report. Committee of inquiry into human fertilization and embryology, *Report of the Comittee of inquiry into human fertilization and embryology*, Londen: Her Majesty's stationary office, 1984.

240 In Nederland door de Gezondheidsraad in zijn *Advies inzake Kunstmatige Voortplanting* uit 1986, p. 76.

241 "While previously the 14-day rule did not stifle research due to the inability to sustain embryos in vitro beyond 7–9 days, this is no longer the case." Charlotte Elves & Sheelagh McGuinness, 'The statutory time limit for maintaining human embryos in culture' In: Nuffield Council on Bioethics. *Human Embryo Culture,* Background report, London: Nuffield Council on Bioethics, 2017 p. 14.

242 Aach e.a. 2017; Pereira Daoud e.a. 2020

243 EAB 1979, p. 102.

244 L.R. Kass, 'Ethical issues in human in vitro fertilization, embryo culture and research, and embryo transfer' In: EAB 1979, Appendix, p. 18.

245 Als geciteerd in het advies van de EAB 1979, p. 70.

no embryos will be sustained in vitro beyond the stage normally associated with the completion of implantation (14 days after fertilization)."[246]

Ook voor de Britse Warnock-commissie (1984) was de primaire functie van de aan embryo-onderzoek te stellen ontwikkelingsgrens het afbakenen van de discussie over de aanvaardbaarheid van dat onderzoek "in order to allay public anxiety".[247] Voor dat doel was het minder belangrijk waar die grens precies getrokken werd. Mary Warnock, de voorzitster van de commissie, merkte daarover later op dat degenen die de veertiendagengrens willekeurig noemen, tot op zekere hoogte gelijk hebben. "We did pick on a number of days, after which we understood that the embryo began to develop more swiftly towards becoming a curled-up fetus with a spinal cord and a central nervous system. The number 14 was *not* arbitrary in the sense that we drew it out of a hat. But it *was* arbitrary in the sense that it might have been a different number, though not very greatly different."[248] Zo had het Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (in een door de commissie uitgezette consultatie) gepleit voor een grens bij zeventien dagen, als het beginstadium van de neurale ontwikkeling. Een specifieke reden om bij (ongeveer) veertien dagen uit te komen was het bij die ontwikkelingsduur zichtbaar worden van de 'primitiefstreep' (primitive streak)[249] als het eerste aanwijsbare kenmerk van wat de commissie aanduidt als 'het eigenlijke embryo'[250], waarvan de cellen zich dan definitief hebben onderscheiden van die van de zwangerschapsondersteunende weefsels. Dat het embryo zich nu ook niet meer in tweeën kan delen, noch kan fuseren met een ander embryo, ziet de commissie als aanwijzing dat bij het zichtbaar worden van de primitiefstreep ook de individualiteit van het embryo vastligt.[251] Zij spreekt zich overigens niet verder uit over het morele belang daarvan; ze laat het bij de constatering dat de primitiefstreep een 'reference point' is in de ethische discussie.

De door de Warnock-commissie voorgestelde limiet is in 1990 in de *Human Fertilisation & Embryology (HFE) Act* opgenomen. Na de wetsaanpassing van 2008 staat in de relevante bepaling dat een

246 EAB 1979, p. 107. In zijn analyse van deze geschiedenis merkt wetenschapshistoricus Benjamin Hurlbut op dat een van die eerdere wetgeving afwijkende grens voor onderzoek met embryo's *in vitro* "would have required a reason". Men had dan moeten uitleggen waarom menselijke embryo's *in vitro* niet dezelfde bescherming zou toekomen als embryo's *in vivo*. Aangezien menselijke embryo's in het laboratorium hoogstens enkele dagen in leven gehouden konden worden, was er voor het opwerpen van die vraag geen aanleiding. J. B. Hurlbut, *Experiments in democracy: Human embryo research and the politics of bioethics*. NY: Columbia University Press, p. 73.

247 Warnock Report 1984, p. 65. Nuffield Council on Bioethics, 2017, p. 6.

248 M. Warnock, 'Should the 14-day limit on human embryo research be extended?', *Bionews* 833, 9 January 2017.

249 De primitiefstreep markeert het begin van de gastrulatiefase: de ontwikkelingsfase waarin het embryo zijn gelaagde structuur krijgt en waarin de lichaamsassen zich vormen.

250 Warnock Report 1984, p. 59.

251 "As we have seen, the objection to using human embryos in research is that each one is a potential human being. One reference point in the development of the human individual is the formation of the primitive streak. Most authorities put this at about fifteen days after fertilisation. This marks the beginning of individual development of the embryo. Taking such a time limit is consonant with the views of those who favour the end of the implantation stage as a limit. We have therefore regarded an earlier date than this as a desirable end-point for research. We accordingly recommend that no live human embryo derived from in vitro fertilisation, whether frozen or unfrozen, may be kept alive, if not transferred to a woman, beyond fourteen days after fertilisation, nor may it be used as a research subject beyond fourteen days after fertilisation." Warnock Report 1984, p. 66.

vergunning voor wetenschappelijk onderzoek niet worden verkregen voor "keeping or using an embryo after the appearance of the primitive streak", waarbij aanvullend wordt gespecifieerd dat "the primitive streak is to be taken to have appeared in an embryo not later than the end of the period of 14 days beginning with the day on which the process of creating the embryo began, not counting any time during which the embryo is stored." Het zinsdeel dat verwijst naar het begin van het proces van het maken van het embryo is toegevoegd in 2008 om te verdisconteren dat menselijke embryo's ook anders dan door middel van bevruchting tot stand gebracht kunnen worden (namelijk via SCNT).

Wereldwijd[252] is de veertiendagengrens opgenomen in de nationale wetgeving van een groot aantal landen dan wel in richtlijnen of andere gezaghebbende documenten, waaronder de Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation (2016) van de International Society for Stem Cell Research (ISSCR). De ISSCR Guidelines bevatten een categorie van "prohibited research activities"[253], waaronder: "*In vitro* culture of any intact human preimplantation embryo or organized embryo-like cellular structure with human organismal potential, regardless of derivation method, beyond 14 days or formation of the primitive streak, whichever occurs first."

Anders dan de formulering van de veertiendagengrens in de Britse HFE-Act of in de ISSR-richtlijn verbindt de formulering van artikel 24, onderdeel e, Embryowet die limiet niet met het verschijnen van de primitiefstreep of een andere aanduiding van het relevante embryologische ontwikkelingsstadium.[254] Ook zegt het wetsartikel niet vanaf welk moment men tot veertien moet beginnen te tellen. Dat zal bij de totstandkoming van de wet mogelijk niet als een bezwaar zijn gezien, aangezien de ontwikkeling van ELS, als mogelijke embryo's met een ander beginpunt en ontwikkelingsverloop, niet kon worden voorzien. Kennelijk heeft men zich niet gerealiseerd dat het ontbreken van verdere specificatie ook toen al niet probleemloos was: bij de overname van de veertiendagengrens in artikel 25, onderdeel b, waar onderzoek met embryonale chimaeren wordt gereguleerd en begrensd, is er – zo lijkt het – aan voorbijgezien dat daarmee impliciet het moment waarop die chimaer tot stand is gebracht, bijvoorbeeld op dag drie of vijf van de ontwikkeling van het als bron gebruikte embryo, als beginpunt voor het 'tot veertien tellen' wordt aangewezen. En aangezien de Embryowet geen rem bevat op doortellen tot na verschijning van de primitiefstreep (anders dan bijvoorbeeld in de aangehaalde Britse wetgeving of de ISSCR-richtlijn) zou men zomaar een heel aantal dagen verder in de ontwikkeling kunnen uitkomen dan de bedoeling van de wetgever zal zijn geweest.

252 Zie voor een overzicht: Matthews & Morali 2020.

253 "Research under this category should not be pursued at this time because of broad international consensus that such experiments lack a compelling scientific rationale, raise substantial ethical concerns, and/or are illegal in many jurisdictions." ISSCR, *Guidelines* 2016, p. 7.

254 Wel wordt in de MvT gezegd dat "[a]ls argument [voor de veertiendagengrens] aangevoerd (kan) worden dat aan het eind van de tweede week het onderscheid zichtbaar wordt tussen de cellen waaruit het toekomstige individu zich zal ontwikkelen en de cellen die de aanleg vormen van de zwangerschapsondersteunende weefsels" *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 41.

Morele betekenis van de veertiendagengrens

Vanuit ethisch perspectief kan op verschillende manieren naar de morele betekenis van de veertiendagengrens worden gekeken, afhankelijk van hoe men om te beginnen denkt over de morele status van het menselijk embryo.

Voor degenen die aan het menselijk embryo vanaf de conceptie volledige beschermwaardigheid toeschrijven, heeft de veertiendagengrens uiteraard geen morele betekenis. Onderzoek met menselijke embryo's in het pre-implantatiestadium is vanuit dat perspectief even verkeerd als onderzoek in welk verder stadium van de embryonale ontwikkeling dan ook. Omgekeerd geldt hetzelfde voor degenen die er van uit gaan dat het embryo geen bijzondere morele status heeft (bijvoorbeeld omdat het nog geen drager kan zijn van belangen[255]). Ook voor hen heeft die grens geen morele betekenis; zowel ervoor als erna zou er in beginsel ruimte moeten zijn voor onderzoek met menselijke embryo's.

Anders ligt het voor degenen die het menselijk embryo volledige beschermwaardigheid toeschrijven, maar benadrukken dat de persoon in wording waar het dan om gaat, pas op het toneel verschijnt met de 'ontologische individuatie', dat wil zeggen vanaf het stadium waarin het embryo zich niet meer kan delen. In afwijking van de positie van het leergezag van de Rooms-katholieke kerk, wordt deze opvatting verdedigd door verschillende moraaltheologen. Zo schrijft Charles Curran in zijn expert-bijdrage aan de discussies van de EAB: "From my ethical perspective truly human life is present two to three weeks after conception or shortly after the implantation of the embryo."[256] Curran verbindt daaraan de conclusie dat onderzoek met menselijke embryo's in eerdere stadia: zygote, morula, blastocyst, onder voorwaarden aanvaardbaar kan zijn, maar noemt onderzoek met postimplantatie-embryo's of pogingen om embryo's *in vitro* zo ver door te kweken, 'verkeerd'.[257] In deze opvatting heeft de veertiendagen grens (of een daar dicht bij in de buurt liggende variant) moreel-inhoudelijke betekenis: tot aan die limiet kan onderzoek met menselijke embryo's aanvaardbaar zijn, daarna niet meer. In zijn *Advies inzake Kunstmatige Voortplanting* uit 1986 is dat trouwens ook de opvatting van de Gezondheidsraad: "De commissie acht het (...) moreel ongeoorloofd een menselijke conceptus langer dan twee weken na de bevruchting *in vitro* door te kweken zodat deze in de fase van de embryogenese komt (...)".[258]

Ten slotte kan de veertiendagengrens morele betekenis hebben voor de aanhangers van de theorie van de zogenoemde 'toenemende beschermwaardigheid'. Dat wil zeggen: de opvatting dat de morele status van het embryo toeneemt naarmate het verder uitgroeit, eerst tot een foetus en dan tot een mens. In deze opvatting markeert het verschijnen van de primitiefstreep een moreel relevant overgangsmoment, zonder dat daaruit zou volgen dat het embryo vanaf dat moment volledig

255 B. Steinbock, 'Ethical issues in human embryo research' In: National Institutes of Health, *Papers commissioned for the Human Embryo Research Panel* (Vol. 2), 1994, p. 31.

256 Curran 1979, p. 16.

257 "The research should be restricted to preimplantation embryos and any attempts to culture the fetus beyond this stage are wrong." Curran 1979, p. 26.

258 Gezondheidsraad 1986, p. 76. De Gezondheidsraadcommissie die in 1998 opnieuw over embryo-onderzoek adviseerde benadrukte daarentegen het pragmatische karakter van de veertiendagengrens. Gezondheidsraad 1998, p. 72.

beschermwaardig zou zijn. Een voorbeeld hiervan is te vinden in het rapport van het Human Embryo Research Panel (HERP) van de Amerikaanse National Institutes of Health (1994): "Formation of the primitive streak at 14 days of development and the beginning of cellular differentiation and organization of a single body axis marks yet another stage of development that merits an enhanced degree of protectability. As gestation continues, the further development of human form, the onset of a heartbeat, the development of the nervous system leading to brain activity and with this at least some of the physical basis for future sentience, relational presence to the mother, and capacity for independent existence all counsel toward according an increasing degree of protectability."[259] Hoewel het HERP in zijn aanbevelingen aansloot bij de toen reeds gevestigde veertiendagengrens, deed het dat op grond van overwegingen die ruimte lieten voor het opschuiven ervan.[260] Maar dat zou maatschappelijke consensus vergen over het antwoord op de vraag wanneer de status van het embryo in het licht van moreel relevante kenmerken (zoals de in het citaat genoemde) als dermate stevig moest worden beschouwd dat het niet meer als onderzoeksmateriaal zou mogen worden gebruikt.

Juridische betekenis van de veertiendagengrens

In de relevante Nederlandse gezondheidsrechtelijke literatuur wordt uitgegaan van de theorie van de progressieve rechtsbescherming, het juridisch equivalent van de bovengenoemde ethische theorie van toenemende beschermwaardigheid van menselijke embryo's. In het *Handboek Gezondheidsrecht* wordt over het embryo in het lichaam van de vrouw gezegd dat zijn juridische status verandert met het voltooien van de innesteling in de baarmoeder.[261] Het embryo is dan overgegaan van wat wordt aangeduid als de *status potentialis* tot de *status nascendi*. De innesteling (nidatie) is een juridisch relevant overgangsmoment waarna het embryo *in vivo* een hogere mate van rechtsbescherming toekomt. Terwijl bij een eenmaal ingenesteld embryo de zwangerschap slechts mag worden afgebroken onder de voorwaarden gesteld in de Wet afbreking zwangerschap (Wafz), is het toepassen van middelen om de innesteling te voorkomen daar in de Wafz nadrukkelijk van uitgezonderd. De auteurs van het Handboek verbinden dit als volgt met de veertiendagengrens: "Een embryo *in utero* en *in vitro* hebben dezelfde potentie en hun biologische ontwikkeling is in principe gelijk. De juridische status van het embryo *in utero* verandert door nidatie na ongeveer twee weken. Gegeven de gelijke ontwikkeling van de embryo's *in vitro* en *in vivo* ligt het voor de hand een dergelijke termijn die de overgang markeert naar een volgende ontwikkelingsfase, ook op het embryo *in vitro* toe te passen. Vrij algemeen – ook internationaal – is de opvatting dan ook dat doorkweken van het embryo *in vitro* na twee weken ongeoorloofd is of zelfs strafbaar moet worden gemaakt. In de Embryowet komt dit tot uiting in artikel24 sub e; die bepaling verbiedt dat men een embryo buiten het menselijk lichaam zich langer dan veertien dagen laat ontwikkelen."[262] Samengevat: omdat ingenestelde embryo's in het Nederlandse recht een hogere mate van bescherming genieten dan

259 National Institutes of Health, Ad Hoc Group of Consultants to the Advisory Committee to the Director. *Report of the Human Embryo Research Panel* (Vol. 1), 1994, p.39.

260 Eén van de commissieleden zegt hierover: "There was no intent to imply that the embryo became a full human subject at that stage, but only to assert again the negative conclusion that it is definitely not a human subject before that time". C.A. Tauer, 'Embryo research and public policy: A philosopher's appraisal' *The Journal of Medicine and Philosophy* (22) 1997 p. 423-439. p. 430.

261 H.J.J. Leenen, J.K.M. Gevers, e.a., *Handboek Gezondheidsrecht*. Achtste druk. Boom Juridisch 2020, p. 351.

262 Leenen e.a. 2020, p. 352.

embryo's die nog niet zijn ingenesteld, moet die hogere bescherming ook gelden voor embryo's *in vitro* die zich zover hebben ontwikkeld dat ze zich in een met die van ingenestelde embryo's overeenkomstig ontwikkelingsstadium bevinden. Zoals ook in het rapport van de tweede wetsevaluatie wordt opgemerkt, hoeft dit niet te betekenen dat er juridisch geen ruimte is voor het trekken van een latere grens dan nu in de Embryowet is vastgelegd, maar het zou wel vereisen dat die hogere bescherming van postimplantatie-embryo's moet zijn verdisconteerd in de dan aan onderzoek met zulke embryo's te stellen voorwaarden.

Het debat over een nieuwe grens

De discussie over de veertiendagengrens wordt tot nu toe vooral in wetenschappelijke kring gevoerd. Enerzijds is er veel steun voor de stelling dat het opschuiven van de grens (tot bijvoorbeeld 28 dagen) belangrijke nieuwe kennis over het postimplantatie embryo zou kunnen opleveren.[263] Gelet op het feit dat de veertiendagengrens vooral op pragmatische gronden tot stand is gekomen zou er in beginsel geen reden zijn om die grens niet te heroverwegen in het licht van het grotere belang van die kennis voor de wetenschap en de gezondheidszorg (zie par. 3.3). Voor een (aanzienlijk) latere, aan de ontwikkeling van de hersenen gerelateerde, grens zijn misschien sterkere morele gronden aan te voeren dan voor de veertiendagengrens. In de ethische en filosofische literatuur zijn al langer geleden uiteenlopende argumenten en criteria ter zake geformuleerd, zoals de aanwezigheid van de grondstructuur van de hersenen (als materieel substraat voor persoonskenmerken), de aanwezigheid van hersenreflexen (als pendant voor de hersendood aan het eind van het leven), of de mogelijkheid van het kunnen voelen van pijn of het hebben van bewustzijn (als voorwaarde om drager van belangen te kunnen zijn).[264] Nadere reflectie is vereist, zowel over de relevantie en houdbaarheid van deze (en andere) 'neurologische' criteria, als over de operationalisering ervan in termen van een specifieke grens voor embryoresearch. De grenzen die op basis van dergelijke criteria zijn voorgesteld lopen uiteen, al lijkt er aanzienlijke steun voor een grens ergens tussen de vier en zes weken. Een eventuele tijdslimiet van achtentwintig dagen, samenvallend met de 'black box' in de humane embryologie, zou aansluiten bij de ondergrens daarvan.

Anderzijds is nu juist het feit dat de bestaande grens internationaal wordt erkend een belangrijke reden waarom velen huiverig zijn haar ter discussie te stellen. Niet alleen omdat men zich realiseert dat het niet eenvoudig zal zijn dezelfde mate van overeenstemming te vinden over een alternatief, maar ook omdat velen die in beginsel positief staan ten opzichte van een latere grens, bang zijn dat uit die discussie ook het scenario van *minder* ruimte voor embryo-onderzoek tevoorschijn zou kunnen komen.[265] Wetenschapshistoricus Benjamin Hurlbut waarschuwt dat met het pleidooi voor een latere grens, de wetenschap het vertrouwen van de samenleving zou kunnen verspelen. Hoewel de

263 Williamson 1986; J.B. Appleby & A.L. Bredenoord, 'Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule?' *EMBO Mol Med* (10) 2018 p. e9437.

264 Zie bijvoorbeeld: W. Ruff, 'Individualität und Personalität im embryonalen Werden', *Theologie und Philosophie* (45) 1970 p. 24-59; P. Singer, D. Wells, *The reproductive revolution. New ways of making babies*, Oxford, etc.: Oxford University Press 1984; C.A. Tauer, 'Personhood and human embryos and fetuses', *J Med Philos* (10) 1985 p. 253-66; G.M.W.R. de Wert, 'In vitro fertilisatie en experimenten met embryo's. Ethisch-filosofische beschouwingen', *ANTW* (79) 1987, p. 210-226.

265 Mary Warnock zelf heeft zich nog in het laatst van haar leven in die zin uitgelaten. "The risk would be that all the progress we have made since 1990 would be lost". Warnock 2017

veertiendagengrens aanvankelijk het karakter had van een pragmatische en voorlopige lijn in het zand, heeft zijn voortdurende herbevestiging, ook in richtlijnen van wetenschappelijke verenigingen en onderzoeksinstituten, er in het 'contract' tussen wetenschap en samenleving een andere betekenis aan gegeven, namelijk die van een teken van het belang dat ook door de wetenschap wordt gehecht aan een verantwoorde omgang met beginnend menselijk leven.[266]

Een maatschappelijke dialoog hierover is nog niet gevoerd. Wel zijn er hier en hier en daar peilingen gedaan waarin mensen gevraagd is hoe ze denken over een mogelijk opschuiven van de grens tot achtentwintig dagen. Een Britse survey liet zien dat de meeste respondenten daar positief tegenover zouden staan, maar de vraag is wel hoe representatief dat onderzoek was.[267] Het recente Nederlandse onderzoek van het Rathenau Instituut geeft een ander beeld. In dat onderzoek liet een derde van de ondervraagden weten het verleggen van de grens naar maximaal achtentwintig dagen aanvaardbaar te vinden. Bijna de helft vond dat onaanvaardbaar; een vijfde had geen mening.[268]

De auteurs van het Rathenau-rapport zien een mogelijk verband tussen het niet willen opschuiven naar een latere grens en het feit dat veel mensen het moment dat het hartje begint te kloppen aanwijzen als het begin van menselijk leven.[269] Dat is in zoverre interessant dat in de ethische discussie over mogelijke moreel relevante ontwikkelingskenmerken het kloppend hart niet of nauwelijks een rol speelt[270], in onderscheid tot de hersenontwikkeling. Uiteraard gaat het in beide gevallen om een aan de desbetreffende ontwikkelingskenmerken gehechte symboolwaarde, waarbij het kloppend hart symbool kan staan voor de mens als levend organisme en de hersenontwikkeling voor de mens als persoon. En uiteraard volgt noch uit het feit dat het hart begonnen is te kloppen, noch uit het feit dat er een begin van hersenontwikkeling is, noodzakelijkerwijs dat verbruikend embryo-onderzoek in dat stadium niet meer aanvaardbaar zou kunnen zijn.

ELS als oplossing en nieuw probleem

De recente ontwikkeling van uit stamcellen gecreëerde embryomodellen of embryo-achtige structuren (ELS) wordt gezien als een mogelijke oplossing. Tot nu toe ging het hierbij vooral om onderzoek bij de muis, maar inmiddels wordt ook de stap naar de ontwikkeling naar humane ELS

266 "Thus, the 14-day rule is seen as reflecting scientists' commitments to respecting human integrity and to restraint in the face of widespread ethical uncertainty. It reflects a commitment to society to treat the limit as inviolable, no matter how enticing an experiment might be, and to take ethical responsibility as more important than whatever scientific answers might be produced" J.B. Hurlbut, I. Hyun, e.a., 'Revisiting the Warnock rule', *Nat Biotechnol* 2017 (35) p. 1029-1042, 1030.

267 A. Leida, 'Almost half of UK public support extending 14 day rule', *Bionews* 885, 17 January 2017.

268 Gouman, Vogelezang & Verhoef 2020, p.62.

269 In het rapport wordt gezegd dat het hart "rond 4 weken na de bevruchting" begint te kloppen. Dat lijkt niet juist. Op basis van extrapolatie uit dieronderzoek gingen onderzoekers er tot voor kort van uit dat het menselijk hart voor het eerst klopt bij eenentwintig dagen, maar nieuw onderzoek suggereert dat dit mogelijk al bij zestien dagen het geval is, in een eerder stadium van de aanleg van het hart. University of Oxford News 11 October 2016: https://www.ox.ac.uk/news/2016-10-11-first-our-three-billion-heartbeats-sooner-we-thought

270 Behalve inderdaad onder verwijzing naar het gewicht dat daaraan kennelijk door velen in de samenleving wordt gehecht, zie bv. Jeantine Lunshof in Hurlbut et al. 2017, p. 1033. Zij noemt het hart "an organ (...) beset with many moral and cultural values" en pleit mede op grond daarvan voor een mogelijke grens bij tweeëntwintig dagen.

gezet (zie par. 3.1). Als men met zulke ELS onderzoek kan doen naar de menselijke embryonale ontwikkeling in plaats met menselijke embryo's, zou dat twee belangrijke begrenzingen wegnemen: de bij embryo-onderzoek beperkende factor van schaarste aan onderzoeksmateriaal en de noodzaak om halt te houden bij de veertiendagen grens. Men zou dan ook verder geen rekening te hoeven houden met specifiek voor embryo-onderzoek geldende voorwaarden. Maar dat veronderstelt dan wel dat de daarvoor tot stand te brengen en te gebruiken ELS géén menselijke embryo's zijn of voor doeleinden van regelgeving overeenkomstig moeten worden behandeld. Want anders gelden die voorwaarden, inclusief de veertiendagengrens even goed voor onderzoek met ELS.

Een voorbeeld van onderzoek met ELS dat volgens een breed gedeelde consensus (zie par. 5.1) niet onder de voor embryo-onderzoek geldende regels hoort te vallen, is het eerder genoemde onderzoek met humane gastruloïden. Voor onderzoek met deze modellen, die een onvolledige afbeelding vormen van menselijke embryo's, hoeft met de veertiendagengrens dus geen rekening te worden gehouden.[271] Voor onderzoeksvragen die met zo'n gedeeltelijke modellering kunnen worden beantwoord, vormt het gebruik van ELS een veelbelovend alternatief voor onderzoek met menselijke embryo's.

Voorzover ELS wèl onder de regels voor embryo-onderzoek vallen, rijst de vraag hoe de veertiendagengrens daarop kan worden toegepast. In ieder geval is duidelijk dat de 'uitgeklede' versie van de veertiendagengrens zoals die is op genomen in artikel 24, onderdeel e, hier tot problemen leidt. Omdat ELS al bij hun ontstaan corresponderen met een embryo van een bepaald aantal dagen, leidt het verbod op het langer in kweek houden dan veertien dagen tot een voor iedere ELS weer andere limiet die in alle gevallen later ligt dan (of waarvoor het aftellen zelfs begint na) het einde van de implantatiefase. Zonder de koppeling met het zichtbaar worden van de primitiefstreep, zoals in de eerder aangehaalde formuleringen in de Britse HFE Act of de ISSCR richtlijn ("14 days or formation of the primitive streak, whichever occurs first") verliest de veertiendagengrens, wanneer die wordt toegepast op ELS, haar anker in de normale embryonale ontwikkeling.[272]

Maar op dit punt rijst een nieuw probleem: de verwijzing naar de primitiefstreep als indicatie van het begin van de postimplantatiefase veronderstelt dat ELS zich volgens hetzelfde 'canonieke' patroon ontwikkelen als door bevruchting ontstane menselijke embryo's. De vraag is gesteld of dat wel klopt. Gesuggereerd is dat het (bijvoorbeeld) mogelijk kan worden ELS te construeren die zich tot in de fase van de aanleg van het centrale zenuwstelsel ontwikkelen zonder dat ze eerst een primitiefstreep hebben laten zien.[273] Eventuele alternatieve als moreel betekenisvol beoordeelde ontwikkelingskenmerken die samenhangen met de normale embryonale ontwikkeling, zouden eveneens kunnen worden omzeild dan wel naar believen aan- en uitgezet. Hier ontstaat het beeld van ELS als een biologische 'meccanodoos' met onderdelen die op verschillende manieren tot een nieuw geheel kunnen worden samengebracht.

---

271 Anders had dat onderzoek, waarin embryo's met een ontwikkelingsduur van bijna drie weken worden gemodelleerd, al om te beginnen niet mogen worden uitgevoerd.

272 Pereira Daoud et al. 2020: p. 15.

273 Aach e.a. 2017, p. 5.

Volgens de auteurs van een veel geciteerd paper betekent dit dat een naar een specifiek ontwikkelingskenmerk (zoals de primitiefstreep) verwijzende grens in ieder geval voor ELS-onderzoek niet zinvol is. In plaats daarvan bepleiten zij nadere verkenning (ook in de vorm van een maatschappelijke discussie) van moreel relevante eigenschappen en vermogens die in dergelijke constructen zouden kunnen ontstaan (bijvoorbeeld: een kloppend hart, of het vermogen pijn te voelen) en die als zodanig de grondslag zouden kunnen vormen voor het begrenzen van het gebruik er van in wetenschappelijk onderzoek.[274] Daarmee verbreedt de discussie zich: het gaat dan niet specifiek meer over een aan embryo-onderzoek te verbinden ontwikkelingsgrens, als wel om meer algemene vanwege 'morele gevoeligheid' aan bepaalde toepassingen van synthetische biologie te stellen voorwaarden. Hier valt bijvoorbeeld te denken aan de discussie over de voorwaarden waaronder onderzoek met hersenorganoids aanvaardbaar kan zijn.[275]

Dat de veertiendagengrens (of beter: 'primitiefstreepgrens'[276]) betekenisloos is als het gaat om onderzoek dat niet de bedoeling heeft de "geïntegreerde ontwikkeling van een intact embryo" te modelleren (zie par. 5.1) lijkt evident. Onderzoek dat in plaats daarvan gericht is op alle mogelijke andere inzichten die met de bovengenoemde meccanodoos-benadering kunnen worden verkregen, hoeft ook niet aan de voorwaarden voor embryo-onderzoek te voldoen. Voor ELS-onderzoek dat er wèl op is gericht het zich ontwikkelende menselijke embryo zo volledig mogelijk na te bootsen, gelden die voorwaarden wel, inclusief de veertiendagengrens of een eventuele alternatieve grens, wanneer daarover in het nog te voeren debat overeenstemming kan worden bereikt. Voor dat onderzoek behoudt die begrenzing haar betekenis, juist omdat en voorzover het erop is gericht de geïntegreerde ontwikkeling van een intact embryo na te bootsen. Het verschijnen van de primitiefstreep is onderdeel van die ontwikkeling.

5.4 Mens-diercombinaties

Onder mens-diercombinaties verstaat de Embryowet twee verschillende dingen. Het kan gaan om 1) het in een dierlijke baarmoeder plaatsen van een menselijk embryo of andersom, maar ook om 2) handelingen die resulteren in cellen of celstructuren die deels van menselijke en deels van dierlijke oorsprong zijn. Dat het eerste verboden is en verboden moet blijven is geen punt van discussie. In de memorie van toelichting wordt gezegd dat het verbod op de bedoelde interspecies embryo-transfers ten overvloede in de wet is opgenomen (artikel 25, onderdeel c, en artikel 25, onderdeel d), aangezien geen weldenkend mens het in zijn hoofd zou halen een menselijk embryo te laten groeien in een dier of omgekeerd. Het tweede, men zou kunnen zeggen: het maken van mens-diercombinaties in eigenlijke zin, wordt in de Embryowet onder bepaalde voorwaarden en binnen bepaalde grenzen toegestaan. De discussie gaat over de vraag hoe nieuwe ontwikkelingen (zie par. 3.4) zich tot die (in artikel 25, onderdeel a, en 25, onderdeel b gegeven begrenzing verhouden, maar ook over de vraag welke mens-diercombinaties onder de Embryowet gereguleerd moeten worden en waarom.

274 Aach e.a. 2017, p. 8.

275 S. Reardon, 'Can lab-grown brains become conscious?', *Nature* (586) 2020 p. 658-661.

276 "Strictly, (...) the rule should be described as the 'primitive streak rule' not the '14-day rule'" Nuffield Council on Bioethics 2017, p. 3.

Hybriden en chimaeren

Artikel 25, onderdeel a, verbiedt "een menselijke en een dierlijke geslachtscel samen te brengen met het oog op het doen ontstaan van een meercellige hybride". Het (in een IVF-laboratorium) maken van ééncellige mens-dierhybriden is dus toegestaan. De memorie van toelichting legt uit wat de reden is dat niet voor een volledig verbod gekozen is: daarmee zouden nuttige toepassingen in de context van de voortplantingsgeneeskunde en wetenschappelijk onderzoek onmogelijk gemaakt worden. Concreet worden genoemd: het testen van de bevruchtingscapaciteit van menselijke zaadcellen door ze samen te brengen met een eicel van een hamster[277], en een op dat moment actueel preklinisch onderzoek waarbij met chirurgisch verkregen zaadcellen van fertiliteitspatiënten muizeneicellen werden bevrucht. Het verbod houdt in dat de aldus ontstane zygoten moeten worden vernietigd vóórdat een meercellige hybride zou kunnen ontstaan.

Artikel 25, onderdeel b, verbiedt het langer dan veertien dagen in kweek houden dan wel het in een mens of dier inbrengen van een chimaer die tot stand is gebracht "uit menselijke en dierlijke dan wel alleen menselijke embryonale cellen". Ook hier is vanwege mogelijke onderzoekstoepassingen nadrukkelijk niet gekozen voor een volledig verbod. Uit de memorie van toelichting blijkt dat de wetgever denkt aan ontwikkelingsbiologisch onderzoek waarbij ofwel geheel menselijke chimaeren[278] ontstaan doordat verschillende menselijke embryo's of cellen daarvan bijéén worden gebracht, ofwel interspecies chimaeren: als resultaat van het samenbrengen van (cellen van) een menselijk en een dierlijk embryo. Omdat dit onderzoek "van belang zou kunnen zijn (voor de) verwerving van verdere inzichten in de ontwikkeling van (menselijke) embryo's", wil de wetgever het "niet op voorhand onmogelijk (..) maken".[279]

De wetgever gaat er van uit met de formuleringen sub a en b "de juiste grenzen te hebben getrokken" tussen enerzijds "hetgeen, mede gezien het belang van de wetenschap, ethisch aanvaardbaar kan zijn als aan bepaalde voorwaarden is voldaan" en "ethisch verwerpelijke handelingen gericht op het tot stand brengen van mens-dier-combinaties" anderzijds.[280] Welke handelingen precies ethisch verwerpelijk zouden zijn en waarom, wordt niet uitgelegd. Waarom ligt de aanvaardbaarheidsgrens kennelijk tussen een ééncellige en een meercellige hybride, terwijl chimaeren "evenals een gewoon menselijk embryo" tot veertien dagen in kweek mogen worden gehouden?[281] Dat verschil lijkt eerder samen te hangen met de ruimte die de wetgever wilde maken voor zich op dat moment aandienende nuttige toepassingen in de voortplantingsgeneeskunde en wetenschappelijk onderzoek dan dat het zou zijn ingegeven door een moreel relevant onderscheid tussen hybriden en chimaeren. Dat het in een menselijke of dierlijke baarmoeder plaatsen van mens-dier chimaeren[282] als onaanvaardbaar wordt gezien, spoort met de uitleg bij de eerder genoemde transferverboden de beide laatste

277 Deze 'hamstertest' wordt niet meer in de praktijk toegepast.

278 Een intraspecies chimeer (binnen dezelfde soort) kan soms ook spontaan ontstaan, ook bij de mens, bijvoorbeeld wanneer twee embryo's met elkaar fuseren in de eileider of baarmoeder. KNAW 2019, p. 16-17.

279 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 47.

280 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 47.

281 Hier doemt hetzelfde probleem op als waar het gaat om ELS: veertien dagen vanaf wat? Zie par. 5.3.

282 Er is geen reden waarom dat transferverbod niet ook zou gelden voor hybride embryo's; dat deze verbodsbepaling in artikel 25, onderdeel a, ontbreekt, zal er mee te maken hebben dat het ééncellige stadium te vroeg werd geacht voor een embryo-transfer.

onderdelen van artikel 25. Bij het plaatsen van een menselijk embryo in een dierlijke baarmoeder of andersom, worden, aldus de memorie van toelichting, “willens en wetens natuurlijke barrières doorbroken, hetgeen indruist tegen ieder gevoel voor respect en piëteit jegens mens en dier”. Overigens geldt het transferverbod in artikel 25, onderdeel b, ook voor mens-menschimaeren; in dat geval zal het gebaseerd zijn op van de discussie over mens-diercombinaties losstaande argumenten die samenhangen met het belang van het te verwekken kind.

Hoewel artikel 25 staat in de paragraaf “Verboden handelingen met geslachtscellen en embryo’s” en ook zelf als een serie van vier verboden wordt gepresenteerd, moet worden geconcludeerd dat de Embryowet juist veel ruimte laat voor mens-diercombinaties. Zolang van embryotransfer geen sprake is en de veertiendagengrens wordt gerespecteerd, ziet de wetgever geen bezwaren die tegen het mogelijk belang van het maken van (met name) chimaeren voor nuttige toepassingen voor onder meer wetenschappelijk onderzoek zouden opwegen. In de wet zelf worden geen specifieke voorwaarden gesteld aan onderzoek met mens-diercombinaties. Wel staat over het onderzoek met chimaeren in de memorie van toelichting dat als daarvoor “menselijke embryo’s als bron worden gebruikt”, het onderzoek “moet worden beschouwd als wetenschappelijk onderzoek met embryo’s”.[283] Dat betekent dat zulk onderzoek met chimaeren aan de CCMO dient te worden voorgelegd, ter toetsing aan de normen van de wet. Dat wil onder meer zeggen dat het “redelijkerwijs aannemelijk (moet zijn) dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap” (artikel 10, onderdeel a) en dat voor verkrijgen van die inzichten geen alternatieven of minder ingrijpende onderzoeksmethoden bestaan (artikel 10, onderdeel b).

Hier passen drie opmerkingen. In de eerste plaats: de hier geformuleerde gelijkstelling aan embryo-onderzoek betreft uitsluitend embryonale chimaeren, en geldt dus niet voor eventueel wetenschappelijk onderzoek waarbij de in artikel 25, onderdeel a, genoemde ééncellige hybriden ontstaan, hoewel het daarbij gaat om zygoten van eveneens deels menselijke herkomst. Zulk onderzoek (zie het bovengenoemde voorbeeld) moet waarschijnlijk worden beschouwd en beoordeeld als wetenschappelijk onderzoek met menselijke geslachtscellen, maar niet als embryo-onderzoek.

In de tweede plaats: de gelijkstelling van onderzoek met mens-dierchimaeren aan embryo-onderzoek is gebaseerd op het gebruik van menselijke embryo’s of menselijke embryonale cellen als bronmateriaal voor zulke chimaeren, niet op de gedachte dat dergelijke chimaeren mogelijk zelf ook embryo’s in de zin van de Embryowet zouden kunnen zijn. Dat laatste wordt in de memorie van toelichting zelfs expliciet ontkend: “een embryonale chimère (valt) niet onder de definitie van embryo (...), zoals geformuleerd in artikel 1”. [284] Maar er wordt niet bij gezegd waarom niet. Om onder die definitie te vallen zou een chimaer moeten kunnen leiden tot de geboorte van een mens (zie par. 5.1). Is de boodschap in de aangehaalde zin dat een mens-dierchimaer niet levensvatbaar is, of gaat het

283 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 47.

284 Een afzonderlijk probleem van deze uitspraak is dat ze om te beginnen niet van toepassing lijkt te zijn op de in artikel 25, onderdeel b, tevens bedoelde, en in de MvT expliciet besproken, mens-menschimaeren: waarom zouden dat geen embryo’s zijn in de zin van de definitie in artikel 1, onderdeel c,? Zeker als het gaat om het fuseren van twee volledige embryo’s lijkt bovendien gezegd te moeten worden dat met die chimaer een nieuw embryo is ontstaan, dat dan dus speciaal voor wetenschappelijk onderzoek tot stand gebracht zou zijn, wat in strijd is met artikel 24, onderdeel a, Embryowet.

erom dat een eventuele geboorte niet de geboorte van een mens zou zijn? Omdat de levensvatbaarheid mede zal afhangen van factoren als de mate van chimaerisme en de evolutionaire afstand, lijkt het eerste in zijn algemeenheid moeilijk vol te houden. Maar geldt dat niet ook voor het tweede: is ook die uitspraak ('wat er ook geboren zou kunnen worden, het is in ieder geval geen mens') niet veel te absoluut? Bij hoeveel dierlijke cellen in welke organen en weefsels valt niet langer te spreken van een mens? En omgekeerd?

Tenslotte: de gelijkstelling van onderzoek met mens-dierchimaeren aan embryo-onderzoek moet kennelijk niet zo geïnterpreteerd worden dat zulk onderzoek al om te beginnen valt onder het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek in artikel 24, onderdeel a, Embryowet en dus verboden zou zijn.

Cybriden

Mens-diercybriden (zie par. 3.4) vormen een afzonderlijke categorie van mens-diercombinaties waarover in de Embryowet niet wordt gesproken. Overigens zijn humane SCNT-embryo's ook cybriden, zij het van volledig menselijke aard. Het feit dat het maken van SCNT-embryo's als bron van patiëntspecifieke ('autologe') embryonale stamcellen in Nederland (onder artikel 24, onderdeel a, Embryowet), maar ook elders verboden was (en is), en bovendien afhankelijk van schaarse donoreicellen, was aanleiding voor het in de internationale literatuur besproken voorstel om bij SCNT in plaats van een ontkernde menselijke eicel, een dierlijke te gebruiken. Deze interspecies SCNT zou leiden tot mens-diercybriden die dan als bron van de beoogde embryonale stamcellen zouden kunnen dienen zonder dat daarvoor menselijke embryo's zouden hoeven te worden gemaakt. Daarbij werd verondersteld dat dergelijke mens-diercybriden ofwel vanwege niet-levensvatbaarheid, ofwel vanwege niet menselijkheid, niet zelf als menselijke embryo's konden worden aangemerkt. Inmiddels vindt dit voorstel geen steun meer. In de eerste plaats omdat het niet goed bleek te lukken om een menselijke celkern door een dierlijke eicel te laten reprogrammeren, en in de tweede plaats omdat er een moreel niet-problematisch alternatief beschikbaar is gekomen met de ontdekking van humane iPS-cellen (hiPSC).[285]

Uit het recente KNAW-rapport blijkt dat er ook overigens nauwelijks wetenschappelijk onderzoek met de hier bedoelde mens-diercybriden wordt gedaan (zie par. 3.4). Daarmee is de vraag hoe dergelijk onderzoek zich zou verhouden tot de Embryowet aanzienlijk minder urgent dan eerder mogelijk het geval leek. De nadruk die sinds enkele jaren in allerlei beleidsstukken wordt gelegd op de noodzaak tot regulering van onderzoek met 'cybriden' lijkt omgekeerd evenredig met het daadwerkelijke belang van zulk onderzoek.

285 Aldus het rapport van de tweede evaluatie van de Embryowet. Winter e.a. 2012, p. 190. Opmerkelijk genoeg schrijft de minister nog in juli 2018 (in de Nota Medische Ethiek) dat "het onderzoek met cybriden, waarvoor geen menselijke geslachtscellen of embryo's nodig zijn, kan dienen als alternatief voor onderzoek met menselijke embryo's". *Kamerstukken II* 2017–2018, 34 990, nr. 1, p. 10. Nog opmerkelijker is dat daarvoor het rapport van de tweede wetsevaluatie mede als bron wordt aangevoerd.

Voor eventuele regulering van onderzoek met mens-diercybriden[286] bevat de huidige wet twee mogelijke aanknopingspunten: de wettelijke definitie van een embryo in artikel 1, onderdeel c, en de bestaande regulering van hybriden en chimaeren in artikel 25. In de discussie hierover is tot nu toe vooral op dat eerste aanknopingspunt ingezet: moeten mens-diercybriden worden beschouwd als embryo's in de zin van de Embryowet? Zoals eerder aangegeven, valt die vraag uiteen in twee subvragen: zijn dergelijke constructen levensvatbaar? Zo ja, is het individu dat er uit zou kunnen ontstaan een mens?[287] Met betrekking tot die laatste vraag is van belang dat het kern-DNA in alle cellen van dat (hypothetische) individu volledig menselijk is en dat alleen het mitochondriële DNA (mtDNA), dat verantwoordelijk is voor de energiehuishouding in de cellen, dierlijk is. Zoals door verschillende commentatoren is opgemerkt, valt moeilijk vol te houden dat een dergelijk individu geen mens zou zijn.[288] Die opvatting lijkt ons terecht, ook in het licht van de beschermingsdoelstelling van de wet: er is geen goede reden waarom een embryo dat kan uitgroeien tot een kind wiens enige verschil met ons allemaal is dat zijn cellen draaiend gehouden worden door mtDNA van dierlijke herkomst, op minder bescherming zou mogen rekenen dan ieder ander menselijk embryo. Dat is ook de stellingname van de Gezondheidsraad in zijn advies over 'Stamcellen voor weefselherstel' uit 2002.[289]

Aangezien echter de andere vraag, die naar de levensvatbaarheid van mens-diercybriden, op gezag van het KNAW-rapport negatief beantwoord moet worden (zie par. 5.1), kan de conclusie alleen maar zijn dat zij toch géén embryo's zijn in de zin van de Embryowet. Overigens: die conclusie zou niet anders luiden als de definitie van een embryo in artikel 1, onderdeel c, ook niet-levensvatbare embryo's had omvat. Immers, pogingen tot het maken van mens-diercybriden zijn tot nu toe steeds al in het reprogrammeringsstadium gestrand: het is niet gelukt iets te verkrijgen wat zelfs maar als een 'niet-levensvatbaar embryo' zou kunnen worden aangeduid. Volgens de Gezondheidsraad kan het nog decennia onderzoek vergen voordat dit anders wordt.[290]

Deze negatieve conclusie houdt in dat als men onderzoek met mens-diercybriden onder de Embryowet zou willen reguleren, daarvoor een ander aanknopingspunt gevonden moet worden. Valt wellicht aan te sluiten bij de regulering van mens-diercombinaties in artikel 25? De mens-dierchimaeren genoemd in artikel 25, onderdeel b, zijn volgens de wetgever evenmin embryo's in de zin van artikel 1, onderdeel c, (zie eerder). Toch valt onderzoek met dergelijke chimaeren onder de reikwijdte van de wet en moet het volgens de memorie van toelichting worden beschouwd en getoetst als was het onderzoek met menselijke embryo's. Maar ook dat levert geen aanknopingspunt

286 Hieronder verstaan wij in de verdere tekst steeds: mens-diercybriden ontstaan door plaatsing van een menselijke somatische celkern in een ontkernde dierlijke eicel of zygote.

287 De Wert 2001, p.50.

288 R.P. Lanza, J.B. Cibelli & M.D. West, 'Human therapeutic cloning', *Nat Med* (5) 1999 p. 975-977; G. de Wert & C. Mummery, 'Human embryonic stem cells: research, ethics and policy', *Hum Reprod* (18) 2003 p. 672-82.

289 Gezondheidsraad 2002, p.65. Minder duidelijk is de Raad in zijn advies over *De regulering van cybriden en chimaeren* uit 2019: "De commissie ziet cybriden als een mengvorm van veel menselijk en een klein beetje dierlijk materiaal; elke cel bevat een menselijke kern en mitochondriaal DNA van dierlijke herkomst. De commissie onderschrijft het belang van de kern voor de persoonskenmerken, *daarom vindt ze deze mens-diercombinatie moreel gezien bijna even beschermwaardig als een menselijk embryo*" (onderstreping auteurs wetevaluatie). Gezondheidsraad 2019, p.31.

290 Gezondheidsraad 2019, p.13, onder verwijzing naar pers comm J Gribnau.

op voor mogelijke regulering van onderzoek met mens-diercybriden. Immers waar het gaat om chimaeren is de argumentatie in de memorie van toelichting dat zij onder de reikwijdte van de wet vallen omdat en voorzover[291] voor het tot stand brengen van die chimaeren, menselijke embryo's of menselijke embryonale cellen als bron worden gebruikt. Daarvan is bij onderzoek met mens-diercybriden nu juist geen sprake. De enige menselijke cellen die daarvoor gebruikt worden zijn somatische cellen.

hiPSC-chimaeren

In de rapporten van beide eerdere wetsevaluaties is erop gewezen dat mens-dier chimaeren niet alleen tot stand gebracht kunnen worden door het samenbrengen van embryo's of embryonale cellen van menselijke en dierlijke herkomst, maar dat daarvoor ook pluripotente stamcellen kunnen worden gebruikt. In het rapport uit 2006 was de aanleiding om daarvoor aandacht te vragen het belang van wetenschappelijk onderzoek gericht op het verkrijgen van inzicht in de daadwerkelijke pluripotentie van menselijke embryonale stamcellen. In het rapport uit 2012 kwam daar als nieuwe mogelijke toepassing bij: het maken van mens-dierchimaeren als bron van volledig menselijke transplantatieorganen. Een derde toepassingsgebied is het maken van *in vivo* modellen voor het bestuderen van ontwikkelings- en ziekteprocessen en het testen van geneesmiddelen (zie par. 3.4).

In beide rapporten ging het er om of het hier bedoelde onderzoek waarbij menselijke embryonale stamcellen (hESC) of menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSC) worden geïnjecteerd in een dierlijk embryo wel of niet begrepen is in de regulering van mens-dier chimaeren onder artikel 25, onderdeel b, en dan dus conform de memorie van toelichting (zie eerder) als embryo-onderzoek moet worden beschouwd en beoordeeld door de CCMO. In dat geval zou het verbod op embryotransfer voor dat onderzoek (of in ieder geval voor de stap van dier-dier naar mens-dierchimaeren) meteen al een onoverkomelijke barrière opwerpen.

In 2006 (eerste wetsevaluatie) was de konkrete vraag of onder de in artikel 25, onderdeel b, genoemde 'menselijke embryonale cellen' ook menselijke embryonale *stamcellen* moeten worden begrepen.[292] In 2012 (tweede wetsevaluatie) konden voor het maken van bedoelde mens-dierchimaeren in plaats van hESC inmiddels ook hiPSC worden gebruikt; het was wel duidelijk dat dat in ieder geval geen embryonale cellen zijn. Daarmee was de vraag acuut hoe onderzoek met 'iPS-chimaeren' zich verhield tot de Embryowet. Aanbevolen werd te kijken of er in termen van regulering een lacune is die gedicht moet worden, maar daarbij ook rekening te houden met "het mogelijk grote belang van deze toepassing voor de gezondheidszorg".

---

291 Zie de conditionele formulering: "Als voor het zojuist genoemde wetenschappelijk onderzoek menselijke embryo's als bron worden gebruikt valt dit onder de werkingssfeer van het onderhavige wetsvoorstel." *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 47.

292 Dat leek op zijn minst twijfelachtig, aangezien die stamcellen niet rechtstreeks uit menselijke embryo's worden verkregen, maar uit zichzelf regenererende embryonale stamcellijnen die als zodanig buiten de reikwijdte van de Embryowet vallen. In haar antwoord liet de Staatsecretaris weten dat "de Embryowet geen onderscheid (maakt) tussen embryonale stamcellen en andere embryonale cellen. Het verbod geldt dus voor alle soorten embryonale cellen." *Kamerstukken II* 2006–2007, 30 486, nr. 3, p. 14. Het rapport van de tweede wetsevaluatie noemt dat antwoord onbevredigend. Winter e.a 2012, p. 194.

De minister liet in haar reactie weten de wet zo te zullen aanpassen dat artikel 25, onderdeel b, inclusief de daar geformuleerde begrenzingen (niet langer dan veertien dagen, geen embryotransfer) ook van toepassing is op onderzoek waarbij hiPSC worden geïnjecteerd in dierlijke embryo's, wat zou neerkomen op het blokkeren van alle onderzoek waarvoor het nodig is dergelijke hiPSC-chimaeren in een dierlijke baarmoeder te plaatsen, waaronder het onderzoek gericht op het laten groeien van menselijke transplantatieorganen in dieren. Een inhoudelijke argumentatie, anders dan de veronderstelde noodzaak de bestaande regels ook voor hiPSC-chimaeren te laten gelden, werd niet gegeven. Later is de minister van dat standpunt teruggekomen: eerst zou over de morele voors en tegens (met name van het maken van mens-dierchimaeren als bron van transplantatieorganen) een nadere reflectie moeten plaatsvinden.[293] Dat is ook de beleidslijn van haar ambtsopvolger in het huidige kabinet ('Rutte III'), die "het kweken van menselijke organen in dieren met behulp van iPS-chimaeren" tot één van de thema's van de over "Handelingen met embryo's" te voeren maatschappelijke dialoog heeft uitgeroepen.[294]

Mens-diercombinaties in ELS-onderzoek

De in 3.4 genoemde suggestie van onderzoekers om bestaande 'gaten' in humane ELS op te vullen met behulp van uit dierlijke cellen verkregen weefsels is nog weer een nieuwe variant van mens-diercombinaties. Dit scenario is vanuit ethisch perspectief om verschillende redenen interessant.

In de eerste plaats omdat dit voorstel in ieder geval deels is ingegeven door de wens een volgende stap te kunnen zetten (ontwikkeling van gastruloïden met een hersenstructuur) zonder daarmee in het vaarwater te komen van wat mogelijk moreel problematisch zou kunnen zijn: de ontwikkeling van menselijke hersenen in ELS. Op dit punt raakt het ELS-onderzoek aan het om dezelfde reden ethisch gevoelige onderzoek naar zogenoemde hersenorganoids.[295]

In de tweede plaats omdat het onderzoek naar deze nieuwe combinaties nieuwe inzichten oplevert op het gebied van de evolutie die (nog weer eens) laten zien dat de verschillen tussen soorten minder groot en de soortgrenzen minder hard zijn dan vaak wordt gedacht.[296] Dat is ook van belang in verband met ethische discussie over de aanvaardbaarheid van het maken van mens-diercombinaties (zie hieronder). De gedachte dat daarmee een natuurlijke orde wordt doorbroken veronderstelt dat grenzen tussen soorten vastliggen op een manier die geen steun vindt in de biologie.[297] Soort is een fluïde concept; er is niet zoiets als een unieke set van eigenschappen die deze specifieke soort van alle andere onderscheidt. Laat staan dat er consensus zou zijn over de vraag naar welke eigenschappen je dan zou moeten kijken. Dat is voor de mens niet anders: "There are actually several suggested definitions for the human genus – and an astonishingly broad range of opinions over what does and

293 *Kamerstukken II* 2016–2017, 30 486, nr. 15

294 Tweede Kamer, vergaderjaar 2017–2018, 34 990, nr. 1, p. 14.

295 H.T. Greely, 'Human Brain Surrogates Research: The Onrushing Ethical Dilemma', *Am J Bioeth* (21) 2021 p. 34-45.

296 'What is the moral status of an embryo-like structure that is generated with human ES cells but that in terms of its morphology looks more like a fish embryo than like a human embryo?". Van den Brink 2020, p. 144.

297 Jason Scott Robert and Françoise Baylis constateren dat een gezaghebbende wetenschappelijke definitie van 'soort' ontbreekt. Ze merken op dat biologen gebruik maken van uiteenlopende species concepten, al naar gelang hun bruikbaarheid voor de context van het onderzoek. J.S. Robert & F. Baylis, 'Crossing species boundaries', *Am J Bioeth* (3) 2003 p. 1-13.

does not belong within it".[298] Robert and Baylis merken overigens op dat het ontbreken van een vaste soortgrens in biologische zin de realiteit van die notie als een sociale constructie onverlet laat: "Scientifically, there might be no such thing as fixed species identities or boundaries. Morally, however, we rely on the notion of fixed species identities and boundaries in the way we live our lives and treat other creatures, whether in decisions about what we eat or what we patent"[299]

Wat betreft de verhouding tot de Embryowet: in het voorbeeldscenario van een overigens menselijke gastruloïde met hersencellen van een muis is daarvoor geen aanknopingspunt. Hoewel onder de eerder (zie par. 3.4) aangehaalde definitie van de KNAW gesproken lijkt te kunnen worden van een mens-dierchimaer, is daarvoor geen menselijk embryo of embryonale cel als bron gebruikt. Er is dus geen sprake van een chimaer in de zin van artikel 25, onderdeel b. Ook is zo'n constructie geen embryo onder de definitie in artikel 1, onderdeel c. Met of zonder die muizenbijdrage heeft een gastruloïde immers al om te beginnen niet het vermogen te leiden tot een geboorte van een nieuw individu, zodat de vraag of dat hypothetische individu een mens zou zijn, niet eens aan de orde komt. Maar er zijn scenario's denkbaar waarin die vraag zich wel degelijk aandient. Het lijkt denkbaar dat de verdere ontwikkeling van onderzoek met humane blastoïden er toe leidt dat die zouden kunnen uitgroeien tot een mens en dan dus onder de definitie in artikel 1, onderdeel c, als embryo's moeten worden beschouwd. Maar wat als zo'n blastoïde bestaat uit een combinatie van menselijke en dierlijke cellen? Of dat dan nog steeds een embryo is in de zin van de Embryowet, hangt er van af of een hypothetische geboorte dan nog steeds de geboorte van een mens zou zijn. Daarmee zijn we terug bij de vraag: bij hoeveel dierlijke cellen in welke organen en weefsels valt nog van een mens te spreken? Het in de eerder (bij de bespreking van artikel 25, onderdeel b) aangehaalde passage uit de memorie van toelichting gesuggereerde antwoord op deze vraag ('nul'), is niet bevredigend, ook niet het licht van de beschermingsdoelstelling van de wet.

Mens-diercombinaties en de uitgangspunten van de Embryowet

Vanuit het perspectief van de Embryowet gaat het erom hoe het maken van mens-diercombinaties zich verhoudt tot de uitgangspunten van het beschermen van menselijk leven en het respecteren van de menselijke waardigheid. Het eerste uitgangspunt is in het geding wanneer het combineren van menselijke en dierlijke cellen leidt tot een embryo dat zou kunnen uitgroeien tot een mens.

Het tweede uitgangspunt, respect voor de menselijke waardigheid, wordt in discussies over de ethiek van mens-diercombinaties op verschillende manieren geïnterpreteerd. Vertegenwoordigers van de bioconservatieve interpretatie van menselijke waardigheid zijn vooral bezorgd dat de unieke plaats van de mens ten opzichte van andere levende wezens uit het zicht dreigt te verdwijnen als we geen duidelijke grenzen meer kunnen trekken tussen dierlijk en menselijk.[300] Vanuit de alternatieve,

298 C. Barras, 'We don't know which species should be classed as 'human', *BBC Earth*. 11 January 2016.

299 Robert & Baylis 2003, p. 6.

300 De Amerikaanse ethicus Adam Schulman presenteert het als een retorische vraag: "Would it not be degrading to our humanity and an affront to human dignity to produce animal-human chimeras with some human features and some features of lower animals?"A. Schulman, 'Bioethics and the question of human dignity' In: President's council on Bioethics, *Human Dignity and Bioethics Essays commissioned by the President's council on Bioethics*. Washington DC 2008. p. 3-18. En Calum MacKellar van de Scottish Council on Human Bioethics schrijft in dezelfde geest dat het produceren van mens-dier chimaeren "could threaten to

liberale, traditie van het denken over menselijke waardigheid, verwijst het begrip naar wat mensen in moreel opzicht bijzonder maakt: dat het gaat om wezens die in staat zijn over zichzelf en hun bestaan na te denken, keuzes te maken en daar verantwoordelijkheid voor te nemen, kortom wat we bedoelen als we mensen 'personen' noemen.[301] Voor de vraag hoe mens-diercombinaties zich verhouden tot het uitgangspunt van respect voor de menselijke waardigheid, maakt het veel uit vanuit welk van deze perspectieven men kijkt. Vanuit het eerste perspectief is het doorbreken van de soortgrens op zichzelf problematisch, omdat daarmee een door dat onderscheid gemarkeerde symbolische orde dreigt te worden ondermijnd, wat alleen maar kan leiden tot 'morele verwarring'. Vanuit het tweede perspectief is het maken van combinaties van menselijke en dierlijke cellen niet op zichzelf problematisch, maar wordt het dat pas als mengwezens ontstaan waarvan onduidelijk is of ze over eigenschappen beschikken die zouden maken dat we ze, net als mensen, als personen (of bijna-personen) zouden moeten beschouwen. Daarbij is het probleem niet zozeer dat we het bestaan van niet-menselijke personen zouden moeten erkennen, maar dat we, als we de waardigheid van personen serieus nemen, het instrumentaliseren van wat mogelijk personen zijn dienen te voorkomen. Terwijl vanuit het eerste perspectief dus alle in deze paragraaf besproken mens-dier combinaties problematisch zijn, inclusief de ééncellige hybriden uit artikel 25, onderdeel a, geldt vanuit het tweede perspectief dat de menselijke waardigheid pas in het geding is als hiPSC-chimaeren zich zouden kunnen ontwikkelen tot varkens met een vermenselijkt brein. Daaruit volgt dan uiteraard niet dat het maken van hiPSC-chimaeren als zodanig moreel problematisch zou zijn, maar wel dat bij de toepassing van die techniek moet worden nagedacht over de noodzaak van waarborgen ter voorkoming van een bijdrage van menselijke cellen aan de hersenontwikkeling van het dier.

In de memorie van toelichting wordt het maken van mens-diercombinaties niet expliciet in verband gebracht met het uitgangspunt van respect voor de menselijke waardigheid.[302] Het doorbreken van de soortgrens als zodanig bij het laten ontstaan van ééncellige hybriden of embryonale chimaeren wordt ook niet geproblematiseerd. Dat lijkt te betekenen dat de wetgever zich in ieder geval niet heeft laten leiden door de gedachte dat de menselijke waardigheid reeds in het geding zou zijn bij het maken van mens-diercombinaties in het laboratorium. Anders ligt het waar het gaat om het overschrijden van de soortgrens bij de embryotransfer: het plaatsen van een dier in een menselijke baarmoeder of andersom, wordt in de memorie van toelichting in krachtige bewoordingen veroordeeld, die impliciet verwijzen naar overwegingen van 'waardigheid'. Dergelijke handelingen druisen in "tegen ieder gevoel voor respect en piëteit jegens mens en dier". Ook het verbod op het plaatsen van een embryonale chimaer in de baarmoeder van een mens of dier lijkt tegen deze achtergrond te moeten worden gelezen. De vraag is wat dit zou kunnen betekenen voor de beoordeling van de aanvaardbaarheid van het maken en tot wasdom brengen van hiPSC-chimaeren.

Een belangrijk verschil met de in artikel 25, onderdeel b, bedoelde embryonale chimaeren[303] is dat het gaat om het inspuiten van menselijke pluripotente stamcellen in een dierlijk embryo, met als gevolg

---

undermine the concept of human dignity since it is a dignity specifically reserved for humankind". C. MacKellar, 'Chimeras, hybrids and 'cybrids'.', *CMF files* 2007 34.

301 D. DeGrazia, 'Human-animal chimeras: Human dignity, moral status, and species prejudice', *Metaphilosophy* (38) 2007 p. 309-29.

302 Die term wordt in de MvT uitsluitend gebruikt waar het gaat om kloneren en kiembaanmodificatie: contexten waarin volgens internationale documenten de menselijke waardigheid op het spel zou staan.

303 Die overigens niet in baarmoeder mogen worden geplaatst en dus niet tot wasdom zullen komen.

een hoogstens zeer beperkte bijdrage van menselijke cellen aan de ontwikkeling van de weefsels en organen van het dier, behalve (dat is althans de bedoeling) waar het gaat om het in het specifieke toepassingen beoogde doelorgaan (zie par. 3.4). Het in een menselijke of dierlijke baarmoeder plaatsen en tot wasdom brengen (als dat mogelijk zou zijn) van een mengwezen dat mogelijk evenveel mens als dier zou zijn, is vanuit beide eerder genoemde interpretaties van menselijke waardigheid problematisch. Maar wat is het probleem van het in een dierlijke baarmoeder plaatsen van wat moet worden gezien als een dier met (bijvoorbeeld) een menselijke lever? Van het door de wetgever genoemde 'respect voor mens en dier' lijkt hier vooral het laatste in het geding te zijn: wat betekent het maken van hiPSC-chimaeren vanuit het perspectief van dierenwelzijn? 'Respect voor de mens' lijkt hier niet het probleem te zijn, tenzij men iedere combinatie van menselijke en dierlijke cellen vanuit dat perspectief zou willen problematiseren, maar die redenering wordt, naar onze mening terecht, door de wetgever niet gevolgd (zie eerder).

Wat overblijft zijn mogelijke zorgen over door onvoorspelbaar chimerisme buiten het doelorgaan veroorzaakte 'vermenselijking'. Hierboven noemden wij al de theoretische mogelijkheid van vermenselijking van het brein als een belangrijk aandachtspunt vanuit het perspectief van de menselijke waardigheid als de waardigheid van personen. Het gaat dan om een niet bedoeld en volgens experts bovendien hooguit theoretisch denkbaar effect van het maken van hiPSC-chimaeren. Omdat de hersenen zo goed als volledig door dierlijke cellen worden gevormd, valt een in moreel opzicht betekenisvolle vermenselijking van het brein van het dier niet te verwachten. Om ieder risico uit te sluiten zou ervoor gekozen kunnen worden om uitsluitend menselijke stamcellen te gebruiken die zodanig zijn gemodificeerd dat ze niet aan de hersenontwikkeling kunnen bijdragen. [304]

Een ander mogelijk bijeffect is vermenselijking van het uiterlijk van het dier. Hierbij valt te denken aan aspecten als de huid, de structuur van het gezicht, of de aanwezigheid van (deels) menselijke ledematen. Als het maken van hiPCS-chimaeren tot dergelijke 'monsters' leidt, zou dat een publieke reactie van weerzin en afkeer kunnen oproepen.[305] Dergelijke reacties zijn moreel relevant, al was het maar omdat ze medebepalend zijn voor de aanvaarding van de technologie door potentiële gebruikers.[306] Hoe zo'n deels vermenselijkt uiterlijk zich verhoudt tot het uitgangspunt van respect voor de menselijke waardigheid zal vanuit de bovengenoemde tradities echter zeer verschillend worden beoordeeld: als een fysieke bevestiging van het 'affront to human dignity' dat zich in deze technologie manifesteert, of als voor dat uitgangspunt niet relevante bijverschijnselen van een belangrijke toepassing van wetenschappelijke kennis. Vanuit het perspectief van de menselijke waardigheid als die van personen is in ieder geval van belang dat vermenselijking van het uiterlijk er niet toe leidt dat het dier om zo te zeggen in een andere morele divisie terecht komt en dan dus niet louter als middel gebruikt mag (of had mogen) worden. Er is zo beschouwd geen noodzaak dit *per se* te willen voorkomen. Vanwege de onvoorspelbaarheid van eventuele uiterlijke

304 T. Rashid, T. Kobayashi & H. Nakauchi, 'Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras', *Cell Stem Cell* (15) 2014, p.406-9. Daarbij moet worden bedacht dat als hier een categorische voorwaarde van wordt gemaakt, de technologie niet kan worden gebruikt voor de ontwikkeling van een patiëntspecifiek *in vivo* model voor onderzoek naar hersenziekten. Zie: Jochemsen, Dondorp & De Wert 2017; W. Dondorp, M.H.Johnson, 'Human-animal chimeras: circumventing rather than discussing ethical concerns comes at a price'. *Reprod Biomed Online* 2017 p. 341-342.

305 M. Smits, 'Taming monsters: The cultural domestication of new technology', *Technology in Society* (28) 2006 p. 489-504.

306 M. Rijnen, G. de Wert & W. Dondorp, 'Dilemma's rond orgaankweek', *Medisch Contact* 20 februari 2014 p. 382-85.

vermenselijkingseffecten, is preventieve modificatie van de te gebruiken stamcellen trouwens geen optie.[307]

Ten slotte zou men via hiPSC-chimaeren wellicht naast dierlijke ook menselijke geslachtscellen kunnen produceren.[308] Vanuit de bioconservatieve interpretatie is dat op zichzelf in strijd met de menselijke waardigheid; vanuit het liberale perspectief gaat het vooral om de waardigheid van kinderen die daarmee verwekt zouden kunnen worden.[309] Met name dat laatste scenario is uiteraard ongewenst, ook in het licht van de uitgangspunten van de Embryowet. Deze uitkomsten kunnen echter eenvoudig voorkomen worden door maatregelen die zorgen dat mens-dierchimaeren niet kunnen paren.[310] De meest waterdichte maatregel zou zijn te voorkomen dat menselijke cellen bijdragen aan de gametogenese. Dat zou kunnen door gebruik te maken van met het oog daarop gemodificeerde stamcellen.

Regulering van mens-diercombinaties: adviezen van de Gezondheidsraad en Raad van State

Inmiddels heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht over de mogelijke regulering van cybriden en hiPSC-chimaeren. Wat betreft mens-diercybriden komt de Raad tot dezelfde conclusie als hierboven geformuleerd: de huidige Embryowet biedt geen bruikbaar aanknopingspunt voor regulering, immers onderzoek met cybriden is noch onderzoek met embryo's, noch met geslachtscellen, noch met embryonale cellen.[311] Wat betreft hiPSC-chimaeren stelt de Raad het eens te zijn met de Minister van VWS in haar bovenaangehaalde reactie op het rapport van de tweede wetsevaluatie, namelijk dat er "geen argumenten (zijn) om iPS-chimaeren anders te behandelen dan chimaeren die zijn gecreëerd met embryonale (...)cellen"[312]. Toch wordt in de memorie van toelichting op zijn minst gesuggereerd dat er daarvoor wel degelijk een argument is (zie eerder). Het argument is dat de in artikel 25, onderdeel b, bedoelde chimaeren onder de Embryowet vallen omdat en voorzover ze tot stand gebracht zijn met cellen van menselijke embryo's. En dat geldt niet voor hiPSC-chimaeren. Naar onze mening moet daarom ook voor hiPSC-chimaeren (net als trouwens voor hESC-chimaeren) de conclusie

307 Om de kans op dergelijke effecten te verkleinen zou men, zo is gesuggereerd, een prenatale echo kunnen doen. "If, for instance, a pig embryo had a hand or a foot, it would be sacrificed". R. Bourret, E. Martinez e.a., 'Human-animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs', *Stem Cell Res Ther* (7) 2016 p. 87.

308 Als zo'n chimaer met menselijke geslachtscellen de kans krijgt met 'gewone' varkens of schapen te paren zou misschien een hybride embryo tot ontwikkeling kunnen komen, dat echter bij voorbaat niet levensvatbaar is. Als chimaeren met menselijke geslachtscellen onderling paren, kan dat leiden tot de ontwikkeling van een normaal menselijk embryo. In een soortvreemde baarmoeder zal dat echter niet kunnen uitgroeien tot een kind; het embryo of de foetus zal verloren gaan

309 Voor het (hypothetische) scenario van een mensenkind dat bij een dierlijke moeder geboren wordt, zie C. Palacios-Gonzalez, ' Ethical aspects of creating human-nonhuman chimeras capable of human gamete production and human pregnancy', *Monash Bioeth Rev* (33) 2015;33 p. 181-202.

310 Zo is door de Amerikaanse National Academies of Sciences bepaald dat "No animal into which hES cells have been introduced at any stage of development should be allowed to breed". The National Academies of Sciences, *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research* Washington DC 2005.

311 Gezondheidsraad 2019, p. 30-31.

312 Gezondheidsraad 2019, p. 32. In het volledige citaat is het laatste woord "(stam)cellen". Dat is verwarrend, omdat artikel25, onderdeel b, niet spreekt over embryonale stamcellen, maar uitsluitend over embryonale cellen.

luiden dat de huidige Embryowet geen aanknopingspunt biedt voor regulering. Dergelijke chimaeren zijn dierlijke embryo's (of na geboorte: dieren) waarin menselijke cellen groeien; bij het tot stand brengen van die chimaeren worden bovendien geen menselijke embryo's of menselijke embryonale cellen 'als bron gebruikt'.[313] Dat laatste is nodig, zegt de memorie van toelichting, om onderzoek met chimaeren te kunnen beschouwen als onderzoek met embryo's dat als zodanig aan de daarvoor gestelde wettelijke eisen moet voldoen en ter toetsing moet worden voorgelegd aan de CCMO. Het punt is hier dus niet dat men ten tijde van het opstellen van de wet nog niet van hiPSC had gehoord, het punt is dat met hiPSC tot stand gebrachte chimaeren niet voldoen aan de voorwaarde die volgens de memorie van toelichting nodig is als men ze onder de werkingssfeer van de Embryowet zou willen brengen.

Dat is overigens niet wat de Gezondheidsraad bepleit, omdat daarmee het doel van de wet (bescherming van menselijk leven) te veel zou worden opgerekt. In plaats daarvan denkt hij aan een afzonderlijke regelgeving voor mens-diercombinaties en ethisch en anderszins maatschappelijk controversiële biotechnologische entiteiten, naast de huidige Embryowet. Dat voorstel wordt niet gesteund in het recente advies dat hierover door de regering is gevraagd aan de Raad van State. Volgens de Raad van State is het "te vroeg om onderzoek op dit terrein volledig te reguleren, gelet op de onzekerheden en onvoorspelbaarheid van de ontwikkelingen en gelet op het beperkte onderzoek dat nu in Nederland plaatsvindt", terwijl van het invoeren van "een regeling die uitsluitend in algemene waarborgen voor onderzoek voorziet", de boodschap zou uitgaan "dat dit soort onderzoek in beginsel wordt toegestaan".[314] Daarmee zou volgens het advies worden vooruitgelopen op de uitkomsten van het door de regering aangekondigde maatschappelijk debat over relevante biotechnologische ontwikkelingen.

Anders dan voorgesteld door de Gezondheidsraad zouden mens-diercybriden en hiPSC-chimaeren volgens de Raad van State onder de Embryowet moeten worden gebracht. Voor beide entiteiten zouden de in artikel 25, onderdeel b, geformuleerde begrenzingen moeten gelden: maximale ontwikkelingsduur van veertien dagen en een verbod op inbrengen in de baarmoeder van een mens of dier.[315] De Raad gaat niet in op de vraag hoe mens-diercybriden dan wel hiPSC-chimaeren zich verhouden tot de in de memorie van toelichting conditioneel geformuleerde ratio voor het onder de Embryowet brengen van mens-dier combinaties: 'omdat en voorzover ze tot stand gebracht zijn met cellen van menselijke embryo's'.

Aangezien onderzoek met mens-dierchimaeren zich volgens het rapport van de KNAW vrijwel uitsluitend beperkt tot onderzoek met gekweekte weefselcellen[316], wordt dat onderzoek door het voorstel van de Raad van State niet werkelijk geraakt. Dat ligt anders waar het gaat om hiPSC-chimaeren. Het advies om dat slechts voor een periode van veertien dagen[317] en alleen in het

313 "Als voor het zojuist genoemde wetenschappelijk onderzoek menselijke embryo's als bron worden gebruikt valt dit onder de werkingssfeer van het onderhavige wetsvoorstel." *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 47.

314 Raad van State 2019/2020, p. 8.

315 Raad van State 2019/2020, p. 10.

316 KNAW, p. 33

317 Als het gaat om iPSC-chimaeren is de veertiendagengrens volstrekt losgezongen van zijn oorspronkelijke verbinding met het bereiken van de post-implantatiefase in de menselijke embryonale ontwikkeling (zie par. 5.4). Ook als het ontstaansmoment van

laboratorium toe te staan, maakt onderzoek naar de toepassing van deze technologie gericht op het kweken van menselijke organen (als ziektemodellen of voor transplantatie) in dieren onmogelijk, behalve in de zin van voorbereidend onderzoek middels dier-dierchimaeren. Hoewel het klopt dat bedoelde toepassingen voorlopig nog ver weg zijn, is daarmee nog geen argument gegeven voor het verbieden van onderzoek gericht op de ontwikkeling ervan, noch voor het onder de Embryowet brengen van dat verbod.

De Britse benadering als mogelijk voorbeeld

Een mogelijk bruikbare benadering van de vraag welke mens-diercombinaties in de Embryowet zouden moeten worden gereguleerd is te vinden in de in 2008 geamendeerde Britse Human Fertilisation & Embryology Act (zie hoofdstuk 6). Wat betreft mens-diercombinaties beperkt de wet zich tot bepalingen die betrekking hebben op handelingen met "human admixed embryos". Daaronder verstaat de wetgever in het VK: "[A]ny embryo (....) which contains both human nuclear or mitochondrial DNA and nuclear or mitochondrial DNA of an animal, but where the animal DNA is not predominant".[318] Het gaat onder meer om hybriden[319], mens-diercybriden, maar ook om mens-dierchimaeren waarin het aandeel van menselijk DNA overheerst. Onderzoek met mens-dierchimaeren waarin het dierlijke DNA overheerst (zoals het geval is bij hiPSC-chimaeren) worden niet in de HFE-Act gereguleerd, maar vallen onder wetgeving voor dieronderzoek.[320]

De Britse wet bepaalt dat 'human admixed embryos' uitsluitend tot stand gebracht mogen worden voor wetenschappelijk onderzoek door centra die daarvoor een vergunning hebben, onder de voorwaarde van begrenzing door ofwel het verschijnen van de primitiefstreep ofwel het verstrijken van veertien dagen vanaf het ontstaan van de bijgemengde embryo's in kwestie, welke van die twee zich ook maar als eerste aandient, en een verbod op plaatsing in een mens of dier.

Het overnemen van deze benadering in de Embryowet zou sporen met de inzet van de memorie van toelichting die *in vitro* onderzoek met bepaalde mens-diercombinaties onder in grote lijnen dezelfde voorwaarden toestaat[321], maar die geen aanknopingspunt biedt voor het reguleren van onderzoek met mens-diercybriden en ook overigens contra-intuïtieve implicaties heeft (zie eerder in dit hoofdstuk). Die problemen rijzen bij deze benadering niet. Bovendien geeft zij een argument voor het buiten de Embryowet houden van hiPSC-chimaeren: het gaat daarbij om dierlijke embryo's met een

---

iPSC-chimaeren al direct bij de bevruchting ligt (dat kan, maar het hoeft niet), zouden die veertien dagen immers betrekking hebben op de ontwikkeling van een dierlijk, niet van een menselijk embryo.

318 Human Fertilisation and Embryology Act 2008 Explanatory Notes.

319 Ontstaan door bevruchting van een menselijke eicel door een dierlijke zaadcel of andersom, maar mogelijk ook door het samenbrengen van een menselijke en een dierlijke voorkern.

320 Animals (Scientific Procedures) Act 1986.

321 In de oorspronkelijke HFE-Act (1990) gold voor onderzoek met hybriden als voorwaarde dat hun ontwikkeling niet verder mocht reiken dan het tweecellig stadium. De begrenzing van onderzoek met hybriden en chimaeren is bij de wetsaanpassing van 2008 gelijkgetrokken. Een parlementaire commissie had opgemerkt dat de reden voor het onderscheid onduidelijk was. "We can see no clear reason why certain categories of inter-species embryo should be permitted under licence and 'true' hybrids proscribed". *Joint committee on the Human Tissue and Embryos (Draft) Bill First Report.*

(afgezien van het daarin te kweken doelorgaan) hoogstens geringe bijdrage van menselijke cellen aan de organogenese.

Wel is duidelijk dat deze benadering in de Embryowet niet goed mogelijk is zolang een menselijk embryo wordt gedefinieerd in termen van het vermogen uit te groeien tot een mens. Aanpassing van de definitie in artikel 1, onderdeel c, conform het in 5.1 besproken voorstel (zie par. 7.3.1) betekent ook dat regulering van mens-diercombinaties niet langer wordt belast met de niet goed te beantwoorden vraag bij welke bijdrage van dierlijke cellen in welke organen en weefsels een mens nog mens mag heten.[322]

5.5 Kiembaanmodificatie

De Embryowet bevat in artikel 24, onderdeel g, een verbod op reproductieve kiembaanmodificatie (KM). Aanleiding voor de actuele discussie over dit onderwerp (het is één van de thema's van de door het huidige kabinet ('Rutte III') geëntameerde 'embryo-dialogen') is vooral de ontdekking van CRISPR/Cas (zie par. 3.5). Deze voedde onmiddellijk speculaties over mogelijke toepassing in het kader van de menselijke voortplanting - verder aangeduid als reproductieve of klinische KM. Dit vooruitzicht - en vooral ook de (voor bijna iedereen) onverwacht snelle klinische toepassing door de Chinese onderzoeker Jiangkui He in 2017/18 - leidde in de afgelopen jaren tot een herleving van de ethische (en juridische) discussie die eerder, in de laatste decennia van de vorige eeuw, is gevoerd over wat toen meestal werd aangeduid als 'kiembaangentherapie'.

Achtergrond en wetsgeschiedenis

Artikel 24, onderdeel g, verbiedt "het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen waarmee een zwangerschap tot stand zal worden gebracht, opzettelijk te wijzigen". Deze formulering bevat drie kwalificaties: het verbod betreft het 1) wijzigen van het kern-DNA ('nucleair' DNA), voor zover 2) het gaat om kiembaancellen waarmee een zwangerschap tot stand wordt gebracht[323], en 3) die wijziging ook wordt beoogd ('opzettelijk wijzigen'). Daarmee is de reikwijdte van het verbod beperkt. Buiten het verbod valt ten eerste het opzettelijk wijzigen van het mtDNA (zie par. 3.5). Dat is volgens de wetgever kennelijk ook vanuit normatief perspectief een categorie *sui generis*. Het Verenigd Koninkrijk is vooralsnog het enige andere land waarin dit onderscheid in de wetgeving wordt gemaakt; elders omvat het verbod op reproductieve KM ook modificatie van het mtDNA. Ten tweede valt KM van geslachtscellen en embryo's die niet voor de voortplanting worden gebruikt (verder aangeduid als niet-reproductieve KM) buiten het verbod. Ten slotte vallen ook vormen van genetische modificatie die onopzettelijk (niet-bedoeld) kunnen leiden tot reproductieve KM buiten het verbod art 24, onderdeel g. Te denken valt vooral aan onbedoelde kiembaaneffecten van somatische genetische modificatie bij de foetus in het kader van (experimentele) foetale therapie (zie par. 3.6). Dat dit buiten de reikwijdte van het verbod valt, wil uiteraard niet zeggen dat dit

322 Zie ook de opmerking hierover van de KNAW: "De definitie van embryo volgens de Embryowet (...) sluit niet goed aan op de wetenschappelijke ontwikkelingen binnen mens-diercombinaties, omdat niet duidelijk is wanneer dergelijke constructen als 'menselijk' beschouwd moeten worden". KNAW, p. 37.

323 Deze formulering ('waarmee een zwangerschap tot stand wordt gebracht') is opmerkelijk. Bedoeld zal zijn: 'waarmee wordt beoogd een zwangerschap tot stand te brengen' (vgl ook de titels van paragrafen 3 en 4 van de Embryowet).

ongereguleerd zou mogen plaatsvinden. Daarbij lijkt de beoordeling van de grootte van het risico op onbedoelde kiembaanmodificatie een belangrijk aandachtspunt te moeten zijn.

De formulering van het verbod in artikel 24, onderdeel g, wijkt op twee belangrijke punten af van die in het oorspronkelijke wetsvoorstel.[324] In de eerste plaats beperkte het verbod zich daar (in wat toen artikel 24, onderdeel e, was) niet uitsluitend tot reproductieve KM, maar omvatte ook KM (de opzettelijke wijziging van het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen) in de context van onderzoek. In de tweede plaats was het nadrukkelijk bedoeld als een tijdelijk verbod, net als het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek in artikel 24, onderdeel a (waarvoor dat nog steeds geldt). Die tijdelijkheid werd bewerkt door de bepaling (in artikel 32 lid 3 van het wetsvoorstel) dat het verbod in artikel 24, onderdeel e, zou vervallen op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip.[325] Aanleiding voor aanpassing van deze voornemens was de Europese Richtlijn voor geneesmiddelenonderzoek (2001) die bepaalde dat "geen klinische proeven voor gentherapie mogen worden verricht die leiden tot modificatie van de kiembaan en de daarin vastgelegde genetische identiteit."[326] Omdat Nederland verplicht was de Richtlijn in eigen wetgeving te incorporeren, was de beoogde tijdelijkheid van het verbod niet meer mogelijk, althans voor zover het klinische toepassing betrof. Natuurlijk was het mogelijk geweest om dan meteen voor *alle* toepassingen een verbod voor onbepaalde tijd uit te vaardigen, of anders om het tijdelijk verbod alleen voor researchtoepassingen te handhaven. Zoals wordt uitgelegd in de Nota naar aanleiding van het verslag, is voor geen van die opties gekozen. In plaats daarvan is besloten om kiembaanmodificatie in de context van onderzoek ("preklinisch onderzoek waarbij de embryo's niet geïmplanteerd worden") van het verbod uit te zonderen. Als reden om researchtoepassing niet te willen verbieden noemt de wetgever het belangrijk dat ons land aan preklinisch onderzoek kan bijdragen, zodat het "op grond daarvan ook een stem kan hebben in de internationale besluitvorming over daadwerkelijke introductie".[327]

De memorie van toelichting motiveert het, destijds dus als tijdelijk bedoelde, verbod op 'kiembaangentherapie' met de behoefte aan nadere ethische reflectie: "Het gaat immers om principiële vragen als de vraag of respect voor de waardigheid van de menselijke persoon de erkenning moet inhouden van het recht om een niet door gericht menselijk ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven of dat therapie op het niveau van de kiembaan juist aan dat beginsel tegemoetkomt. Andere vragen die rijzen zijn vragen naar de toelaatbaarheid van het nemen van het risico dat de natuurlijke verscheidenheid van mensen wordt aangetast. Ook zijn de gevolgen voor de

---

324 *Kamerstukken II* 2000-2001, 27 423, nrs 1-2.

325 De voordracht voor dat KB zou tussen vijf en zeven jaar na inwerkingtreding van het wetsartikel moeten worden gedaan.

326 Richtlijn 2001/20/EC, art 9 lid 6. In de 'Clinical Trials Regulation' (CTR), de opvolger van genoemde Richtlijn, is een vergelijkbaar verbod opgenomen: par. 75 Preambule CTR; artikel 90 CTR. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.

327 Nota naar aanleiding van het verslag. *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 5 p. 99. Overigens wordt in dit verband opgemerkt dat voor dat preklinisch onderzoek onderzoeksembryo's moeten worden gemaakt, iets wat pas mogelijk zou zijn na opheffing van het verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet; dat zou op grond van artikel 32 lid 2 van het wetsvoorstel eveneens bij KB moeten gebeuren; de voordracht daartoe zou volgens die bepaling binnen drie tot vijf jaar na inwerkingtreding moeten worden gedaan.

biologische evolutie van de mensheid onzeker ..."[328] Wat betreft de regeling ervan in het wetsvoorstel "vinden wij het wenselijk voorlopig een verbod te laten gelden".

Hierbij passen de volgende opmerkingen: in de eerste plaats valt op dat de wetgever niet al bij voorbaat principiële bezwaren ziet, en daadwerkelijke toekomstige introductie, als uitkomst van internationale besluitvorming, als een reële mogelijkheid benoemt. In de tweede plaats: de in de memorie van toelichting genoemde overwegingen betreffen slechts een selectie van de argumenten die in het ethische debat en de relevante literatuur werden en worden genoemd. Het is zelfs zo dat de bezwaren die in het actuele debat door critici vaak als het belangrijkste worden beschouwd (zoals de mogelijke gezondheidsrisico's van KM voor de gemodificeerde kinderen en de mogelijke ongewenste sociaal-culturele gevolgen van KM, zie onderstaand) nagenoeg volledig onvermeld blijven.

Mogelijke voordelen van reproductieve KM

In dat debat over KM ligt de nadruk vaak op de (mogelijke) nadelen, risico's en bezwaren. Toch beginnen we deze bespreking met de vraag naar de mogelijke voordelen. Immers, zonder evidente voordelen is het blootstellen van toekomstige kinderen aan mogelijke risico's van ingrijpen in het genoom bij voorbaat onverantwoord. We beperken onze bespreking vooralsnog tot reproductieve KM van het kern-DNA (aan het slot van deze paragraaf gaan we afzonderlijk in op de ethiek van ingrijpen in het mtDNA). Ten behoeve van de discussie veronderstellen we hier dat KM veilig en effectief is. We komen daar bij de bespreking van mogelijke bezwaren op terug.

Medisch gemotiveerde toepassingen

Het belangrijkste voordeel is medisch van aard, meer in het bijzonder: reproductieve KM kan bijdragen aan de gezondheid van toekomstige kinderen door vlak voor of vlak na de bevruchting een genetische afwijking uit te schakelen of te corrigeren. KM heeft dan een preventief-therapeutisch karakter. Concreet valt hier te denken aan de volgende toepassingen:
1. Eerst en vooral: KM bij mendeliaans overervende ziekten. Als een van de a.s. ouders (een heterozygote) drager is van een autosomaal dominant erfelijke ziekte, zoals de ziekte van Huntington of 'early-onset' Alzheimer, is het risico op overerving naar de volgende generatie 50% per zwangerschap/kind. Bij zowel autosomaal recessief erfelijke ziekten (zoals taaislijmziekte en betha-thalassemie) als geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten (zoals de spierziekte van Duchenne en hemofilie) is het risico 25% per zwangerschap/kind. Voorstanders van reproductieve KM zien deze toepassingen meestal als de belangrijkste (soms als de enig aanvaardbare), omdat en in zoverre het gaat om een groot a priori risico op het krijgen van een ernstige, erfelijke, ziekte in het nageslacht.
2. Een tweede, vooralsnog minder evidente, mogelijke toepassing betreft het corrigeren van (erfelijke en niet-erfelijke) numerieke chromosomale afwijkingen (aneuploidiëen) in het kader van IVF. Volgens sommigen zou dit op termijn wel eens de belangrijkste toepassing van KM kunnen worden.[329]
3. En ten derde, eveneens minder vaak genoemd: het wegnemen van (vaak kleinere) erfelijke risico's

328 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 45.

329 E. Zuo, X. Huo e.a., 'CRISPR/Cas9-mediated targeted chromosome elimination', *Genome Biology* (18) 2017 p. 224; M. Viotti, A.R. Victor e.a., 'Estimating demand for germline genome editing: an in vitro fertilization clinic perspective', *The CRISPR Journal* (2) 2019 p. 304-315.

voor multifactoriële/complexe aandoeningen in het nageslacht, zoals bepaalde erfelijke cardiovasculaire aandoeningen, diabetes type 2, en de later in het leven optredende ziekte van Alzheimer.[330]

Behalve het wegnemen van risico's op een erfelijke of genetische aandoening of handicap in het nageslacht, zijn nog andere medische toepassingen denkbaar. Een eerste voorbeeld is KM van een genetisch defect in 'voorloper'-cellen van zaadcellen van mannen die ten gevolge van een verstoorde spermatogenese anders infertiel zouden blijven. Een tweede voorbeeld is het versterken van de immunologische weerstand van toekomstige kinderen tegen infectieziekten – een voorbeeld van de grensvervaging tussen preventie en mensverbetering (de zogenoemde 'enhancement'; zie onderstaand).

KM om medische redenen zou in principe diverse belangen kunnen dienen: belangen van het kind, van de wensouders en van de samenleving. Het belang van het kind is vooral gediend bij de eerstgenoemde medisch gemotiveerde toepassing (preventie van Mendeliaans overervende ziekten), in zoverre hem of haar daardoor een ernstige ziekte bespaard blijft.[331] KM om medische redenen kan ook het belang van wensouders dienen, en wel op heel verschillende manieren. Eerst en vooral kan door KM een groot risico op het krijgen van een kind met een ernstige ziekte worden uitgesloten. Dit kan ernstig leed van de wensouders, dat mogelijk hun draagkracht te boven gaat, voorkomen. Bij KM ten behoeve van de correctie van een genetische stoornis in de gametogenese gaat het niet om het voorkomen van de conceptie van een aangedaan kind, maar om een fertiliteitsbehandeling: het kunnen realiseren van de kinderwens, meer in het bijzonder de wens om een genetisch eigen kind te krijgen. En KM ten behoeve van de correctie van aneuploïdie zou beide doelen dienen: het vergroten van de kans op zwangerschap door het repareren van aneuploïde, vaak niet of weinig levensvatbare, IVF-embryo's, en het voorkomen van de geboorte van een aangedaan kind. Tenslotte zou KM 'op medische indicatie' ook de belangen van de samenleving kunnen dienen, namelijk door het voorkomen van met aangeboren afwijkingen of risico's verweven zorgkosten.

Niet-medisch gemotiveerde toepassingen

Behalve medisch gemotiveerde toepassingen met uiteenlopende voordelen, worden vaak niet-medische toepassingen (en daaraan volgens sommigen verbonden voordelen) van KM genoemd. Deze zijn overigens grotendeels speculatief. In algemene zin gaat het hierbij om het inbouwen van niet aan de gezondheid van het toekomstige kind gerelateerde eigenschappen. Belangrijker dan al te fantastische gedachtenexperimenten over het nut van niet-menselijke eigenschappen voor toekomstige generaties (denk bijvoorbeeld aan een sonar-systeem, vergelijkbaar met dat van vleermuizen en dolfijnen), is het scenario waarin wensouders de genetische aanleg voor bijzondere,

330 National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society, *Heritable Human Genome Editing,* Washington DC: The National Academies Press 2020.

331 Terwijl bij prefertilisatie-varianten van KM (editing van stamcellen of voorloper-cellen van de gameten; zie 3.5), net als trouwens bij PGD, kan worden betwist dat het kind dat uiteindelijk geboren wordt beter af is als gevolg van die interventie (zonder die interventie zou immers een ander kind geboren zijn), kan KM bij de zygote of het iets verder ontwikkelde embryo worden beschouwd als een interventie die het toekomstige kind een ernstige ziekte bespaart. D. Boonin, *The Non-Identity Problem and the Ethics of Future People*, Oxford: OUP 2014.

positief gewaardeerde eigenschappen kunnen laten inbouwen in het genoom van hun toekomstige kinderen. Vaak genoemde voorbeelden zijn het type ('zware' of 'snelle') spieren dat nodig is voor een super-atleet, de bijzondere muzikaliteit van een geniale componist, de delicate 'make-up' van mensen met een zeer hoge levensverwachting, de 'brains' van een briljante geleerde, of het hoogstaande morele karakter van een heilige.

Ook hier rijst de vraag in wiens belang dit zou zijn (als het ooit technisch mogelijk wordt). Deels zal het gaan om de meer of minder persoonlijke preferenties van de wensouders, waarbij het belang van het kind bij het kunnen kiezen van een eigen levensplan al gauw in het gedrang kan komen. Bij sommige toepassingen - denk aan de genetische aanleg voor een hoog IQ - kan wellicht worden verdedigd dat deze mede in het belang van het kind zijn. Reeds in wat oudere (filosofisch-)ethische literatuur wordt daarnaast gespeculeerd over - en zelfs gepleit voor - KM gericht op cognitieve en morele mensverbetering om de grote uitdagingen waar de mensheid voor staat aan te kunnen en uiteenlopende, socioculturele dreigingen af te wenden.[332] Uiteraard is het de vraag hoe we dit zouden moeten beoordelen. Maar om te beginnen staan dit soort filosofische exercities veelal ver af van de realiteit van de complexe etiologie van de desbetreffende eigenschappen.

Samenvattend: het belangrijkste mogelijke voordeel van KM is van medische aard. Meer in het bijzonder: KM biedt wensouders met een groot risico op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke ziekte een nieuwe mogelijkheid om dit risico uit te sluiten. Uiteraard is de vraag dan wel of dat voordeel niet ook langs andere weg te bereiken valt: wat is de meerwaarde van KM vergeleken met de beschikbare *alternatieven*? Voordat we dit bespreken, gaan we eerst in op de mogelijke bezwaren.

Mogelijke bezwaren tegen reproductieve KM

Sommige bezwaren betreffen de klinische toepassing van KM *per se*, dus ongeacht de gebruikte techniek, de doelstelling of eventuele andere voorwaarden. We spreken dan van *'categorische'* (onvoorwaardelijke) bezwaren, in onderscheid tot *risico-gerelateerde* bezwaren (waarbij het kan gaan om risico's van uiteenlopende aard: medisch, maatschappelijk). Ook wie meent dat er geen overtuigende categorische bezwaren tegen klinische toepassing van KM kunnen worden ingebracht, kan (en zal) van mening zijn dat sommige toepassingen van KM gelet op de risico's van die technologie wel degelijk problematisch zijn en verboden moeten blijven.[333]

332 H.T. Engelhardt jr., 'De menselijke natuur technologisch herzien Over genetische manipulatie van embryo's' In: De Wert 1991 p.21-43; J. Glover, *Choosing children. The ethical dilemmas of genetic intervention*. Oxford, UK: Clarendon Press 2006.

333 N.A. Wivel, L. Walters, ' Germ-Line Gene Modification and Disease Prevention: Some Medical and Ethical Perspectives', *Science* (262) 1993 p. 533-538; L. Walters & J.G. Palmer, *The ethics of human gene therapy*, New York/Oxford: OUP 1997; President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research, *Slicing Life*, Washington DC 1982; De Wert, Heindryckx e.a. 2018; COGEM & Gezondheidsraad 2017; Nuffield Council on Bioethics, *Genome editing and human reproduction: social and ethical issues*. London: Nuffield Council on Bioethics 2018; National Academy/ Royal Society 2020.

Categorische bezwaren

Een verbindend element in een hele reeks van onderling deels overlappende categorische bezwaren, is de gedachte dat het opzettelijk veranderen van het menselijk genoom op gespannen voet staat met respect voor de menselijke waardigheid.[334] Vaak wordt verwezen naar een *Recommendation* van de Parlementaire Assemblee van de Raad van Europa uit 1982, waar gesproken wordt van "het recht om een niet door gericht menselijk ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven".[335] In de eerder aangehaalde Europese geneesmiddelenrichtlijn wordt uitgegaan van een recht op 'genetische identiteit'. KM zou neerkomen op het veranderen van die identiteit en wordt om die reden zonder nadere kwalificatie (categorisch) verboden.[336] Dat KM in strijd zou zijn met de menselijke waardigheid wordt door het Internationale Bio-ethiek Comité van UNESCO in verband gebracht met de notie van het menselijk genoom als 'gemeenschappelijk erfgoed' van de gehele mensheid, dat als zodanig bescherming verdient en zonder opzettelijk aangebrachte veranderingen aan volgende generaties moet worden doorgegeven.[337] Deze redenering ligt ook ten grondslag aan het verbod op reproductieve KM in artikel 13 van de Oviedo Conventie.[338]

Zoals hierboven aangehaald werpt ook de memorie van toelichting de vraag op "of respect voor de waardigheid van de menselijke persoon de erkenning moet inhouden van het recht om een niet door

334 B.C van Beers, 'Rewriting the human genome, rewriting human rights law? Human rights, human dignity, and human germline modification in the CRISPR era', *Journal of Law and the Biosciences* 2020 p. 1-36.

335 Deze stellingname: " the rights to life and to human dignity protected by Articles 2 and 3 of the European Convention on Human Rights imply the right to inherit a genetic pattern which has not been artificially changed" wordt in die aanbeveling echter gevolgd door een uitzondering voor KM met een therapeutisch doel: "the explicit recognition of this right must not impede development of the therapeutic applications of genetic engineering (gene therapy), which holds great promise for the treatment and eradication of certain diseases which are genetically transmitted". Die uitzondering wordt in beschouwingen niet altijd overgenomen, waardoor verwijzingen naar dit standpunt een categorisch karakter krijgen. Raad van Europa. Parlementaire Assemblee (PA) *Recommendation 934* (1982).

336 "No gene therapy clinical trials may be carried out which result in modification in the subject's germ line genetic identity" (CTR, 2014). Zie voor een kritiek op deze notie: M. Cornel & M. Smalbrugge, 'Kiembaanmodificatie: waarom mag het niet?', *Ned Tijdschr Geneeskd* (163) 2019 p. D4211.

337 In art 1 van de Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (UDHGHR) van Unesco (1997) wordt het menselijk genoom aangeduid als "the heritage of humanity". In een aanvullend rapport uit 2015 staat over die term: "this is to underline the outstanding value of what should be *protected* and t*ransmitted* to future generations. (...) The alternative would be to jeopardize the inherent and therefore equal dignity of all human beings and renew eugenics, disguised as the fulfilment of the wish for a better, improved life." Unesco, *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights,* 2015 p. 26.

338 Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde (VRMB) van de Raad van Europa (Oviedo Conventie). Het voornemen tot ratificatie van dit verdrag was destijds de reden voor de bijzondere constructie waarmee zowel voor het doen ontstaan van onderzoeksembryo's als voor KM een nadrukkelijk als tijdelijk gepresenteerd verbod in de wet werd opgenomen. Daartoe bevatte het wetsvoorstel tevens bepalingen die de termijn specificeerden waarbinnen een besluit tot opheffing genomen moest zijn. Met deze constructie beoogde de wetgever te bewerkstelligen dat ons land bij ratificatie van 'Oviedo' een voorbehoud zou kunnen maken bij de overeenkomstige verbodsbepalingen (ter zake van het maken van onderzoeksembryo's: artikel 18 VRMB; ter zake van KM: artikel 13 VRMB) in dat verdrag. *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 5, 28, 46. Van het voornemen tot ratificatie van het VRMB (en zijn additionele protocollen) is inmiddels afgezien; zie *Kamerstukken I* 2014/15, 34000 XVI, E.

gericht menselijk ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven".[339] De wetgever beantwoordt die vraag niet expliciet, maar geeft wel aan dat men daar ook anders naar kan kijken, namelijk door als tegenvraag op te werpen: "of dat [het zo is dat] therapie op het niveau van de kiembaan juist aan dat beginsel tegemoetkomt." Daarmee wordt niet alleen afstand genomen van een categorische problematisering van KM: er zijn misschien toepassingen die wel aanvaardbaar kunnen zijn, maar bovendien wordt het argument omgekeerd: de menselijke waardigheid vraagt misschien juist de ontwikkeling van KM, namelijk voor zover die zou kunnen leiden tot wat de wetgever aanduidt als 'therapie op het niveau van de kiembaan'.

Hier zien we opnieuw de beide tradities in het denken over 'menselijke waardigheid' die we ook in de discussie over mens-diercombinaties (in 5.4) hebben onderscheiden. Volgens de bioconservatieve traditie is de menselijke waardigheid verbonden met ons natuurlijk bestaan en valt ook ons persoon-zijn niet goed te waarderen zonder in die waardigheid de biologische dimensie van ons bestaan te betrekken.[340] Vanuit de liberale traditie gedacht heeft de menselijke natuur (in deze discussie: het menselijk genoom) daarentegen geen normatieve betekenis[341] en moet 'respect voor de menselijke waardigheid' uitsluitend worden uitgelegd in termen van respect voor personen als wezens met moreel betekenisvolle eigenschappen.[342] In dat laatste perspectief past ook de in de memorie van toelichting geformuleerde tegenvraag: is het niet eerder zo dat de menselijke waardigheid juist is gediend met KM wanneer daarmee de kwaliteit van het menselijk bestaan, in ieder geval door het voorkomen van ziekte, kan worden verbeterd?[343]

Aansluitend bij deze tweede manier van denken over 'menselijke waardigheid' wordt door sommigen als bezwaar naar voren gebracht dat KM juist ook de morele vrijheid van toekomstige personen miskent of ondermijnt. 'Miskent' door het aanbrengen van veranderingen in het genoom waarvoor de betrokkene geen toestemming heeft gegeven[344], en 'ondermijnt' omdat die veranderingen de ruimte voor bepaalde toekomstige keuzes al bij voorbaat beperkt.[345] Geen van deze redeneringen lijkt echter

339 *Kamerstukken II* 2000–2001, 27 423, nr. 3, p. 45. Dat is een rechtstreekse verwijzing naar de boven aangehaalde formulering door de PA van de Raad van Europa.

340 Van Beers 2020. Zie ook het eerder aangehaalde Unesco rapport: "Nature is often understood as a limit to human freedom. At least in this case (...) the argument is made that it should be rather considered as its premise, so that interventions on the human genome should be admitted only for preventive, diagnostic or therapeutic reasons and without enacting modifications for descendants, as affirmed in Article 13 of the Oviedo Convention". Unesco 2015, p. 26.

341 "Humans are not considered to have dignity because they are homo sapiens, but because they possess a cluster of capacities that matter ethically and that members of that species generally exhibit". P. Karpowicz, C.B. Cohen & Van der Kooy. 'Developing human-nonhuman chimeras in human stem cell research: ethical issues and boundaries' *Kennedy Inst Ethics J* (15) 2005 p.107-134, 121.

342 Ruth Macklin heeft betoogd dat 'menselijke waardigheid' voor de ethiek een overbodig (en nodeloos verwarrend) concept is: het betekent niets anders dan respect voor personen. R. Macklin. 'Dignity is a useless concept', *BMJ* (327) 2003 p. 1419-20.

343 De Wert 1988, p. 427-456; Gezondheidsraad. *Erfelijkheid: wetenschap en samenleving*, Den Haag: Gezondheidsraad 1989.

344 F.S. Collins, 'Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos', *Website National Institutes of Health (NIH)*, 28 April 2015.

345 J. Habermas, *Die Zukunft der Menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik?* Erweiterte Ausgabe. Frankfurt a.M: Suhrkamp 2002; M.J. Sandel, *The case against perfection. Ethics in the age of genetic engineering,* Cambridge MA, London: Belknap 2007.

een categorisch bezwaar tegen KM te kunnen opleveren. Het ontbreken van 'informed consent' zou anders *iedere* nieuwe vorm van 'kunstmatige' voortplanting problematiseren, of zelfs de menselijke voortplanting in het algemeen. En wat betreft het mogelijk ondermijnen van het recht van het kind op een 'open toekomst'[346]: wellicht zijn sommige 'enhancement'-achtige toepassingen van KM in strijd met (een extensieve interpretatie van) dit recht, in zoverre dat zij de ontwikkeling van het kind al te zeer een bepaalde kant opsturen (zie onderstaand). Het valt echter moeilijk in te zien hoe medische (preventieve of therapeutische) KM de open toekomst van het kind zou kunnen schenden.

Risico-gerelateerde bezwaren

Bij risico-gerelateerde bezwaren moet onderscheid worden gemaakt tussen medische en maatschappelijke risico's.

Medische risico's

Deze betreffen zowel de menselijke soort als uit gemodificeerde gameten of embryo's verwekte kinderen. Het eerste type risico wordt aangestipt in de memorie van toelichting. De vraag wordt daar althans opgeworpen of er wellicht nadelige effecten van KM kunnen zijn voor de biologische evolutie. De hier kennelijk bedoelde vrees voor het mogelijk verdwijnen van genetische diversiteit[347] lijkt echter overdreven. In het internationale debat gaat de aandacht vooral uit naar de gezondheidsrisico's voor het kind dat uit gemodificeerde (voorloper-cellen van) geslachtscellen of embryo's ontstaat en diens eventuele nageslacht. Deze (transgenerationele) risico's omvatten in ieder geval mogelijke off-target-effecten, on-target schade, mozaïcisme, en antagonistische pleiotropie (zie par. 3.5). Er bestaat ook onder wetenschappers wereldwijd een sterke consensus dat reproductieve toepassing van KM (alleen al) vanwege de medische risico's vooralsnog prematuur en dus onverantwoord is. De vrees voor iatrogene schade bij ge-edite kinderen speelde ook een grote rol bij de oproep om een wereldwijd moratorium in te stellen wat betreft reproductieve KM.[348] Voor een aantal adviesorganen, beroepsverenigingen en ethici zijn de medische risico's van KM reden te pleiten voor een stappenplan ('pathway') voor risico-reductie (zie onderstaand).

346 Dit recht is door de Amerikaanse rechtsfilosoof Joel Feinberg verdedigd als een begrenzing van de 'pro-actieve' beslissingsruimte van ouders over belangrijke levensdomeinen/beslissingen van hun kinderen later in het leven. J. Feinberg 'The child's right to an open future' In: W. Aiken, H. LaFolette (eds), *Whose child? Children's rights, parental authority and state power*, Totowa, NJ: Littlefield, Adams & Co,1980, p. 124–153.

347 "one of our most valued assets for survival in the future" J. Brosius, 'From Eden to a hell of uniformity? Directed evolution in humans?' *BioEssays* (25) 2003, 815-821.

348 E.S. Lander, F. Baylis e.a., 'Adopt a moratorium on heritable genome editing', Nature (567) 2019 p. 165-168.

Maatschappelijke risico's

De maatschappelijke risico's worden, aldus een aantal critici, in het debat over reproductieve KM vaak miskend, wat zowel symptoom als katalysator is van 'medisch reductionisme' en 'sociaal-wetenschappelijke naïviteit'.[349] De belangrijkste, soms overlappende, zorgen en overwegingen zijn:

1 Nadelige effecten voor mensen met de aandoeningen of handicaps in kwestie.
Deze zogenoemde 'disability rights' kritiek – die wellicht doorklinkt in de memorie van toelichting waar als vraag wordt opgeworpen of KM niet leidt tot een mogelijke aantasting van de maatschappelijke verscheidenheid – kent verschillende vormen.[350] Ten eerste het zogenoemde 'expressivist'-argument. Dit houdt in dat genetische interventies gericht op selectieve voortplanting een negatief waardeoordeel tot uitdrukking brengen over de waarde van het leven van mensen met een handicap, onder miskenning van de morele gelijkwaardigheid van personen.[351] Maar deze kritiek is omstreden, ook in ouder- en patiëntenverenigingen. Het valt al helemaal niet in te zien waarom dit een argument zou kunnen zijn tegen de ontwikkeling van (genetische of niet-genetische) interventies die de kwaliteit van leven van toekomstige kinderen duidelijk zou kunnen verbeteren.[352] Een tweede variant is het zogenoemde 'loss of support'-argument: nieuwe vormen van preventie en therapie leiden tot minder mensen met de betreffende handicap waardoor hun maatschappelijke invloed en het politieke draagvlak voor verbeteringen van hun positie wordt ondermijnd. Hoewel dit argument de maatschappelijke verantwoordelijkheid onderstreept om ook goede zorg te borgen voor kleinere aantallen mensen met bepaalde handicaps, is het, opnieuw, geen overtuigend argument tegen de ontwikkeling van medische (preventief-therapeutische) interventies gericht op verbetering van de kwaliteit van leven.

2 Ondermijning van de samenleving als morele gemeenschap.
Hier moet vooral worden gedacht aan de brede socio-culturele impact van allerlei vormen van genetische correctie en preventie, onder meer in termen van een verarming van het morele 'klimaat'. Pogingen tot 'uitbanning van lijden' door middel van steeds geavanceerdere technologie (zoals reproductieve KM) zouden niet alleen in de weg staan aan de aanvaarding van onze onvermijdelijke sterfelijkheid, maar ook de ontwikkeling van empathie bemoeilijken, omdat we ons daarin door de minder frequente confrontatie met personen met een erfelijke ziekte of handicap minder kunnen oefenen.[353] Dit betoog ("disability as a sociocultural resource"[354]) lijkt uit te monden in een pleidooi voor passiviteit van wensouders met een groot risico op het krijgen

349 Zie bijvoorbeeld: F. Baylis, *Altered inheritance. CRISPR and the ethics of human genome editing.* Cambridge, Mass./London: Harvard University Press 2019.

350 A. Buchanan, D.W. Brock e.a., *From chance to choice. Genetics & Justice*, Cambridge: CUP 2000 /London: Harvard University Press 2019.

351 E. Parens & A. Asch, 'The disability rights critique of prenatal genetic testing. Reflections and Recommendations', *Hastings Cent Rep* (29) 1999 p. S1-22.

352 Zie voor een bespreking van dit argument: De Wert, Dondorp & Bianchi 2017.

353 R. Garland-Thomson, 'The case for conserving disability', *J Bioeth Inq* (9) 2012 p. 339-55; 'R. Garland-Thomson, 'How we got to CRISPR: The dilemma of being human' *Perspect Biol Med* (63) 2020 p. 28-43.

354 J. Zahid, 'A Defense of "The Case for Conserving Disability"', *AMA J Ethics* (18) 2016 p. 399-405.

van kinderen met zelfs de meest gruwelijke ziekten.[355] De vraag rijst of die kinderen dan niet instrumenteel worden gebruikt om ons een morele les te leren.

3 Ondermijning van de reproductieve vrijheid.
Critici vrezen vooral ook een toenemende maatschappelijke druk op aanstaande ouders om de geboorte van een kind met een (ernstige) erfelijke ziekte of handicap te voorkomen, met als gevolg een ondermijning van de reproductieve autonomie.[356] Dezelfde zorg is ook geuit met betrekking tot bijvoorbeeld prenatale screening (of diagnostiek) en PGD. Toch worden die technieken in brede lagen van de bevolking aanvaard omdat en in zoverre deze de conceptie of geboorte van kinderen met een ernstige ziekte of handicap desgewenst (dat wil zeggen: indien door de aanstaande ouders gewenst) kunnen voorkomen. Belangrijk is vooral dat de samenleving bereid blijft om gezinnen waarin een kind met een ziekte of handicap wordt geboren adequaat kunnen ondersteunen. Dit is niet alleen een maatschappelijke randvoorwaarde voor reproductieve vrijheid, maar ook een vereiste van rechtvaardigheid jegens de kinderen in kwestie.[357] Is de vrees voor toenemende maatschappelijke repro-genetische druk misschien een reden om reproductieve KM *selectief* (anders dan bijvoorbeeld prenatale screening en PGD) te verbieden? Het probleem van een aldus gemotiveerd verbod lijkt dat het bewerkt wat het beoogt te voorkomen: het inperken van de reproductieve vrijheid van mensen met grote 'repro-genetische' risico's. Dit risico neemt verder toe wanneer critici niet alleen reproductieve KM zouden willen verbieden, maar om de hier genoemde reden(en) ook een eind willen maken aan de praktijk van prenatale screening en PGD.

Een bijzondere situatie zou zich kunnen voordoen in de context van de medisch geassisteerde voortplanting. De betrokken artsen hebben immers een zogenoemde dubbele verantwoordelijkheid; zij moeten rekening houden met zowel de belangen en rechten van de wensouders als met de (gezondheids-)belangen van toekomstige kinderen die door hun professionele medewerking kunnen worden verwekt.[358] Dit betekent dat er een spanning kan ontstaan tussen het recht op/respect voor reproductieve autonomie enerzijds en de bedoelde professionele (mede-)verantwoordelijkheid om ernstige genetische risico's te vermijden anderzijds.[359] Stel, dat mensen met een hoog risico op het krijgen van een kind met een ernstige genetische ziekte dit risico willen nemen, zou de arts dan KM – indien veilig en effectief – als

355 Als een soort lakmoesproef ("the most difficult and controversial case for disability conservation") presenteert Garland Thomson de casus van wensouders met een 25% risico op het krijgen van een kind met de ziekte van Tay Sachs: een progressieve neurologische aangeboren ziekte, met een zeer negatieve impact voor de kwaliteit van leven van het kind en een levensverwachting van slechts enkele jaren. Ze ziet daarin geen reden voor bijstelling van haar pleidooi. Garland-Thomson 2012, p. 349.

356 W. van den Daele, *Mensch nach Mass? Ethische Probleme der Genmanipulation und Gentherapie*, München: Beck, 1985.

357 G. de Wert & M. de Wachter, *Mag ik uw genenpaspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting*, Baarn: Ambo 1990; Gezondheidsraad, *Prenatale screening. Downnsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie*, De Haag: Gezondheidsraad 2001b, p. 129.

358 Pennings e.a. 2007; Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), *Modelprotocol mogellijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen*, Utrecht: NVOG 2010.

359 G. de Wert 1999, p. 147f; Ook in de huidige PGD-praktijk speelt deze spanning een rol. Zie: W. Dondorp & G. de Wert. 'Refining the ethics of preimplantation genetic diagnosis: A plea for contextualized proportionality', *Bioethics* (33) 2019 p. 294-301.

voorwaarde voor de toegang tot geassisteerde voortplanting mogen stellen? Over zo'n 'coercive offer' zullen de meningen ongetwijfeld verdeeld zijn. Maar een valide argument tegen reproductieve KM als zodanig levert dat niet op.

4 'Mensverbetering'.
De vrees dat wensouders en arts-onderzoekers KM zullen willen gebruiken voor mensverbetering ('enhancement') is wellicht het belangrijkste punt van debat. Hierbij kunnen vier sub-vragen worden onderscheiden (conceptueel, wetenschappelijk, moreel, en beleidsmatig): Wat is mensverbetering? Hoe realistisch is mensverbetering door middel van KM? Wat is er eigenlijk mis met mensverbetering (via KM)? En tenslotte: wat betekent het antwoord op voorgaande vraag voor de regulering van reproductieve KM?

Om te beginnen: wat is eigenlijk mensverbetering? Meestal is bedoeld: het verbeteren van normale menselijke kenmerken. Veelgenoemde voorbeelden zijn buitengewone muzikale of atletische vermogens, hoogbegaafdheid en empathie. Maar wat is normaal? Neem het (waarschijnlijk nogal theoretische – zie onderstaand) voorbeeld van het IQ: is er pas sprake van mensverbetering buiten de 'range' van wat je zoal bij mensen aantreft? Dan is een IQ van 160 ook 'normaal'. Of moet je al van mensverbetering spreken zodra je het gemiddelde IQ (100) probeert te overschrijden? Of ook al als je iemand met een IQ op de ondergrens van wat als normaal wordt beschouwd (75-80) tot iemand met een gemiddeld IQ zou proberen 'op te tillen'? Los van dit voorbeeld: bestaat er wel zo'n strikte grens tussen preventie, therapie en verbetering als wij veelal aannemen? In veel gevallen is de categorisering van een eventuele modificatie waarschijnlijk duidelijk, maar niet altijd. Dat is in de reguliere gezondheidszorg trouwens niet anders: denk aan vaccinatie, gericht op het verbeteren van de weerstand tegen infectieziekten. Is dat gewoon preventie of eigenlijk een vorm van medische, zij het niet-genetische, mensverbetering? We zullen in ieder geval 'genetisch exceptionalisme', waarbij alleen *genetische* grensgevallen (of grensoverschrijdende gevallen) als mensverbetering worden gekwalificeerd, moeten vermijden.

Ten tweede: is mensverbetering via KM wel realistisch? Deze vraag is al net zomin eenduidig te beantwoorden als de vorige. Biomedische experts onderstrepen dat de vrees voor via KM geproduceerde 'designer baby's' blijk geeft van een miskenning van de complexiteit van de genetische en niet-genetische achtergrond van de gewenste kenmerken, zoals een hoog IQ. De discussie over KM moet, zo betogen zij, niet worden vertroebeld door irreële ideeën in de categorie van de *science fiction*.[360] Een eigenschap kan, zo luidt dan de redenering, slechts via KM worden ge-edit als aan twee voorwaarden is voldaan. Ten eerste: de erfelijke factor (de zogenoemde 'heritability') dient zeer hoog te zijn, bijna 100%. Welnu, volgens een recente review is de 'heritability' van het IQ slechts 50%. En ten tweede: de desbetreffende eigenschap moet door één of slechts enkele genvarianten worden bepaald. Het IQ wordt echter, behalve door omgeving, door tenminste vele tientallen genvarianten beïnvloed. Het is onwaarschijnlijk dat onderzoekers in de te overziene toekomst zullen leren hoe ze succesvol tientallen (of zelfs honderden) genvarianten tegelijk kunnen editen. De vraag is welke conclusie we hier moeten trekken. Kan de vrees voor mensverbetering via KM inderdaad worden afgedaan als fantasterij of 'science fiction'?

360 A.C.W. Janssens, 'Designing babies through gene editing: science or science fiction?', *Genet Med* (18) 2016 p. 1186-1187.

Natuurlijk, sommige critici van KM argumenteren (net als een aantal pleitbezorgers) met weinig realistische scenario's (IQ, muzikaliteit, empathie....). Maar er zijn ongetwijfeld in technisch en moleculair opzicht simpeler en daarmee realistischer voorbeelden van genetische mensverbetering te bedenken. Bijvoorbeeld het verbeteren van het immuunsysteem, het versterken van de spieren of, wellicht, het vergroten van de kans op een zeer hoge levensverwachting. Dit lijkt een proactieve discussie over mensverbetering via KM toch minder onzinnig te maken dan sommige experts waar willen hebben. Overigens is de aanname, dat wensouders uitsluitend KM zouden willen overwegen als de betreffende eigenschap een 'heritability' heeft van bijna 100%, een slag in de lucht. Het is niet ondenkbeeldig dat commerciële aanbieders in het buitenland een interessante 'business case' zullen zien in het editen van complexe eigenschappen, waaronder het IQ, ook al kan, vanwege de complexiteit van de aanleg voor die eigenschappen, geen garantie op succes worden gegeven.[361]

Ten derde: wat is er eigenlijk mis met mensverbetering via KM? Om te beginnen: de Nederlandse bevolking staat hier niet positief tegenover. Uit empirisch onderzoek in ons land lijkt te kunnen worden opgemaakt dat de meeste Nederlandse burgers KM gericht op de preventie van ernstige ziekten onder voorwaarden aanvaardbaar vinden, maar KM gericht op mensverbetering afwijzen.[362] Dit spoort met in het buitenland verricht empirisch onderzoek[363], al vond een online survey in China veel meer steun (40%) voor mede op mensverbetering gerichte KM.[364] Het maatschappelijke debat hierover is eigenlijk nog maar net begonnen. Hoewel brede consensus lijkt te bestaan dat in ieder geval KM ten behoeve van *niet-medische* mensverbetering als ethisch problematisch moet worden beschouwd, onder meer omdat dit het kind zou reduceren tot louter middel, lijkt ook hier enige differentiatie mogelijk – en nodig. Er zijn, zeker in theorie, vormen van niet-medische verbetering denkbaar die het toekomstige kind in een mal drukken en diens vrije ontplooiing daardoor mogelijk in de weg staan ('wij willen dat ons kind een topsporter wordt!'). Dan lijkt het eerdergenoemde bezwaar in termen van de ondermijning van de vrijheid van genetisch gemodificeerde kinderen ter zake.[365] Maar er zijn (opnieuw: in ieder geval in theorie) ook vormen van niet-medische verbetering denkbaar waarop dit bezwaar niet zonder meer van toepassing lijkt. Denk aan het versterken van de genetische basis van zogenoemde 'general purpose means'[366]: capaciteiten die nuttig en waardevol zijn voor de uitvoering van bijna ieder levensplan dat het kind later zou willen ontwerpen, zoals een beter geheugen, of een hoger IQ.

361 D.J. Kevles, 'If You Could Design Your Baby's Genes, Would You?', *Politico Magazine* 9 December 2015.In feite wordt hier al een voorschot op genomen door enkele buitenlandse commerciële IVF/PGD-klinieken die wensouders lokken met de belofte dat zij slimmere baby's kunnen leveren door IVF-embryo's te screenen op een hele reeks relevante gen-varianten. Devlin 2019.

362 Schuijff & Munnichs 2012; S. Hendriks, N. Giesbertz, e.a., 'Reasons for being in favour of or against genome modification: a survey of the Dutch general public', *Hum Reprod Open* (2) 2018 p. hoy008; I. van Dijke, M. van Wely e.a., 'Should germline genome editing be allowed? The effect of treatment characteristics on public acceptability', *Hum Reprod* (36) 2021 p. 567-478; Gouman, van Baalen & Verhoef 2021.

363 T. McCaughey, P.G. Sanfilippo, e.a., 'A global social media survey of attitudes to human genome editing', *Cell Stem Cell* (18) 2016 p. 569-572.

364 J.H. Wang, R. Wang e.a., 'Public attitudes toward gene therapy in China', *Molecular Therapy: Methods and Clinical Development* (6) 2017 p. 40-42.

365 Habermas 2002; Sandel 2007.

366 Buchanan e.a. 2000/2019; Glover 2006.

Nadere discussie over het ethisch gehalte van dit soort verbeteringen (met inachtneming van het per casus verschillende realiteitsgehalte) is nodig.

Daarbij moet in ieder geval ook de samenhang met relevante andere ethische aandachtpunten aan de orde komen. Zorgen over toenemende ongelijkheid (zie hieronder) lijken geen doorslaggevend argument te zijn tegen preventieve-therapeutische toepassingen, maar wellicht wel tegen toepassingen in de sfeer van enhancement, omdat en voorzover er aan de kant van de ontvangers minder overtuigende belangen op het spel staan. Iets dergelijks lijkt ook gezegd te kunnen worden van het risico op onvoorziene effecten van antagonistische pleiotropie (zie par. 3.5). Het nemen van dit risico kan eerder proportioneel en dus verantwoord zijn als het gaat om het corrigeren of elimineren van ziekte-veroorzakende mutaties, gericht op de preventie van ernstige ziekten en handicaps in het nageslacht, dan wanneer het gaat om ingrijpen in de genetische basis van normale eigenschappen, gericht op 'mensverbetering'.

Tot slot: wat betekent het uiteindelijke oordeel over op mensverbetering gerichte KM voor onze morele oordeelsvorming over (en voor de regulering van) KM gericht op het vermijden van ernstige ziekte in het nageslacht: kunnen we dit laatste aanvaarden als we het eerste onaanvaardbaar zouden vinden? Deze vraag wordt verschillend beantwoord. Wij structuren dit deel van het debat met behulp van het argument van het hellend vlak. Hellend vlak redeneringen bestaan uit drie elementen: er is een ongewenste uitkomst (a), waar we onvermijdelijk op af koersen (b), tenzij we nu besluiten om een eerste stap op die glijbaan niet te zetten (c). Zoals eerder opgemerkt (zie par. 5.2), is daar onvermijdelijk een prijs aan verbonden. Het niet zetten van stap (c), betekent dat iets dat op zichzelf aanvaardbaar is, wordt afgewezen of geproblematiseerd omdat het zou kunnen leiden naar een niet aanvaardbaar geacht toekomstscenario. Het is daarom niet juist om te denken dat er bij een 'hellend vlak' maar één problematische uitkomst is die moet worden verdisconteerd. In de discussie over KM is duidelijk wat de prijs zou zijn: afzien van de medische voordelen die deze techniek zou kunnen brengen, om zo te voorkomen dat we zouden 'afglijden' naar als onaanvaardbaar beschouwde enhancement-toepassingen.

Wat hiervan te denken? Om te beginnen is van belang dat een groot aantal experts denkt dat veel, zo niet de meeste, in het debat genoemde 'enhancement'-toepassingen waarschijnlijk genetisch-technisch onmogelijk zijn, in ieder geval op afzienbare termijn. Los daarvan: niet iedereen is het ermee eens dat iedere toepassing in die categorie problematisch is. Daarmee is het argument van het hellend vlak uiteraard nog niet van tafel; ook al is slechts een beperkt aantal 'enhancement'-toepassingen realistisch of haalbaar, en is slechts een deel daarvan ethisch problematisch, dan nog zou men het argument kunnen inbrengen – al neemt de overtuigingskracht ervan dan vermoedelijk al op voorhand flink af.

Een belangrijke vraag is ook hoe het zit met element (b). Hoe onvermijdelijk is het eigenlijk dat stap (c) zal leiden tot de problematisch geachte uitkomst bij (a)? Hier valt onderscheid te maken tussen een 'logische' en een 'empirische' variant van het hellend vlak argument. De logische variant zegt dat wie KM voor medisch gemotiveerde toepassingen aanvaardt, per implicatie ook vast zit aan aanvaarding van KM voor enhancement. Het argument daarvoor is dat er, zoals hierboven ook is onderstreept, geen scherpe grens te trekken valt tussen medisch- en niet-

medisch gemotiveerde toepassingen van KM. Degenen die daar in dit verband op wijzen, hebben echter géén gelijk als ze vervolgens suggereren dat het hele onderscheid niet meer te maken valt en dat op basis daarvan het trekken van grenzen of het formuleren van voorwaarden voor de verantwoorde toepassing van KM niet mogelijk zal zijn. Ook van PGD kan gezegd worden dat er geen scherpe grens te trekken valt tussen medische en niet-medische toepassingen; toch hebben we een goed functionerende wettelijke regeling waarbinnen PGD uitsluitend op medische indicatie is toegestaan.

De empirische versie gaat ervan uit dat met het aanvaarden van KM voor medisch-gemotiveerde toepassingen, er een 'klimaat' zal ontstaan waarin uiteindelijk niemand meer op of omkijkt van KM voor allerlei gewenste eigenschappen. Dat is natuurlijk speculatief, en daarom moeilijk te weerleggen, maar ook hier valt te wijzen op de bestaande PGD-praktijk. Die bestaat in ons land al een kwart eeuw, zonder dat dit heeft geleid tot 'afglijden' van die praktijk in de richting van embryoselectie voor blauwe ogen of geslacht, zoals sommige critici destijds al zagen gebeuren. Waarom zou dat voor KM anders zijn? Omdat, zeggen sommigen, het 'hellend vlak' waar het hier om gaat niet netjes binnen de Nederlandse perken te houden valt. Vaak wordt dan gewezen richting China of Oost-Europa. Om te beginnen verraadt dit wellicht een eigentijds 'oriëntalisme', want het gevaar van problematische enhancement-toepassingen lijkt niet minder reëel in bijvoorbeeld de sterk gecommercialiseerde Amerikaanse praktijk van de reproductieve geneeskunde - zeker als KM op termijn (ook volgens de Amerikaanse FDA) veilig zou blijken te zijn. Maar belangrijker lijkt ons de vraag of we in ons land iedere vorm van KM moeten afwijzen vanwege problematische toepassingen in het buitenland? Dat doen we ook niet bij PGD: die praktijk is in Nederland niet stil gelegd toen uit internationale cijfers bleek dat commerciële klinieken in het buitenland hun hand niet omdraaien voor PGD louter en alleen om een paar voor veel geld aan een jongetje of meisje te helpen.[367] Ook zou het naïef zijn te denken dat door in Nederland af te zien van medisch-gemotiveerde KM, we zouden bijdragen aan het voorkomen van ongewenste praktijken in het buitenland.

Al met al lijkt het argument van het hellende vlak niet overtuigend. In navolging van ESHG en ESHRE, adviseren de COGEM en de Gezondheidsraad om voor toekomstige regulering van KM uit te gaan van een combinatie van strenge inhoudelijke criteria en procedurele waarborgen, zoals ook ten grondslag ligt aan de regulering van PGD.[368]

5 Toenemende ongelijkheid - genetische tweedeling.
Met KM zijn ongetwijfeld hoge kosten gemoeid, zodat deze niet beschikbaar zal komen voor iedereen die daar baat bij zou kunnen hebben. Deze ongelijke toegang zal, zo luidt een bezwaar van de critici, leiden tot nog grotere ongelijkheid, niet alleen nationaal, maar vooral ook internationaal: rijke landen zullen zo hun voorsprong verder kunnen vergroten. De wereldwijd zeer ongelijke toegang tot zelfs de meest basale gezondheidszorg is een moreel schandaal. Maar

367 J.C. Harper, L. Wilton , e.a., 'The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection', *Hum Reprod Update* 18 2012 p. 234–247, 243.

368 G. de Wert, G. Pennings, e.a., European Society of Human Genetics and the European Society of Human Reproduction and Embryology, 'Human germline gene editing: Recommendations of ESHG and ESHRE', *Eur J Hum Genet* (26) 2018 p. 445-449; De Wert, Heindryckx e.a. 2018. De draft van deze aanbevelingen is gepresenteerd tijdens de voorbereiding van het gezamenlijke advies over KM van COGEM & Gezondheidsraad (2017).

toch: de stelling dat niemand toegang mag hebben tot bepaalde zorgvoorzieningen als niet iedereen in de wereld die toegang heeft, lijkt daarop niet het juiste antwoord. In de eigen samenleving lijken er, in beginsel, goede argumenten te zijn voor het bieden van gelijke toegang tot (dus collectieve financiering van) KM gericht op het voorkomen van ernstige ziekten bij het nageslacht - indien dat veilig, effectief mogelijk is, en voor zover dat moreel aanvaardbaar wordt geacht. Toch is dat niet evident; niet alles wat veilig, effectief en ethisch aanvaardbaar is, moet via collectieve financiering voor iedereen ter beschikking worden gesteld. Eventuele collectieve financiering hangt onder andere af van de welvaart en het voor de zorg beschikbare budget in een samenleving. Het bestaan van goedkopere reproductieve alternatieven zoals ei- en zaadcellen van donoren en PGD moet hier vanzelfsprekend ook worden verdisconteerd (hierover aanstonds meer).

Onduidelijk is vooralsnog hoe duur KM in eerste termijn precies zal zijn en te meer of de kosten bij frequente toepassing snel zullen dalen en zo ja, in welke mate. Als de kosten van KM (inclusief de kosten gemoeid met alle mogelijke checks en follow-up onderzoek) zeer hoog zijn, kan dat betekenen dat, los van de controverse over de ethiek van KM per se, onduidelijk is of wij ons een collectieve financiering zouden kunnen, willen en mogen veroorloven. Geldt bij schaarste niet dat collectieve financiering van de zorg voor bestaande patiënten met ernstige ziekten voorrang verdient boven preventief-therapeutische ingrepen ten behoeve van toekomstige patiënten? Of is dit een valse tegenstelling omdat en in zoverre KM om te beginnen de reproductieve belangen van bestaande wensouders met een hoog risico op het krijgen van een gehandicapt kind dient?

Samenvattend: De maatschappelijke bezwaren tegen KM zijn divers en complex – maar niet per se overtuigend. Zij zijn grotendeels niet specifiek voor KM, maar van toepassing op en al vaker ingebracht tegen toepassingen van reproductieve genetica in het algemeen, toepassingen die echter in ons land breed aanvaard zijn, zoals prenatale screening/diagnostiek en PGD. Zorgen wat betreft het hellende vlak zijn, hoewel enigszins overdreven in het licht van het weinig realistisch gehalte van veel van de gevreesde toepassingen voor mensverbetering via KM, reden voor een adequate regulering van KM, naar het model van de regulering van PGD. Voor de rechtvaardigheidskwestie is meer helderheid over de te verwachten kosten van KM cruciaal, alsmede nadere reflectie over de mogelijke meerwaarde van KM vergeleken met de bestaande alternatieven.

Wat is de meerwaarde van KM boven alternatieven?

Voor de beantwoording van de vraag hoe we voorgaande bezwaren (met name de gezondheidsrisico's van KM en het risico van een hellend vlak) moeten wegen, is ook van belang wat we eigenlijk zouden verliezen als we KM blijvend verbieden. Hoe belangrijk is KM eigenlijk, in het licht van de reproductieve en niet-reproductieve alternatieven voor wensouders met een groot repro-genetisch risico? Kortom, hoe zit het met die eerder genoemde 'prijs' die gemoeid zou zijn met het afzien van KM voor medisch-gemotiveerde toepassingen?

Een niet-reproductief alternatief is vooral de somatische genoom-editing die momenteel in tal van 'clinical trials' wordt onderzocht. Voor veel patiënten met genetische ziekten is dit een hoopgevende optie. Voor complexe, met name multi-orgaan, ziekten, zoals taaislijmziekte, zal somatische genoom-

editing echter waarschijnlijk niet effectief zijn. Overigens valt te verdedigen dat, ook als dat wèl zo is, (veilige en effectieve) KM te prefereren is vanwege het transgenerationele effect; daarmee kan de betreffende erfelijke ziekte ook voor de kindskinderen worden voorkomen. Dat is niet alleen van belang voor ouders die hun kinderen later liefst niet willen opzadelen met lastige reproductieve dilemma's, maar ook vanuit het oogpunt van doelmatigheid van zorg.

Reproductieve alternatieven zijn: het risico aanvaarden, afzien van kinderen, adoptie, het gebruik van donorgameten of -embryo's, PGD en prenatale diagnostiek. Adoptie en vormen van 'third party reproduction' zijn voor veel mensen in de praktijk geen optie of hoogstens tweede keus. Bijna alle wensouders hebben een sterke voorkeur voor een genetisch eigen kind. De redenen daarvoor zijn heel divers, vaak heel persoonlijk en relationeel, vaak ook cultureel of religieus bepaald. Dat maakt deze opties voor de meeste mensen minder evident. Adoptie is overigens meestal een louter theoretische mogelijkheid, alleen al omdat de meeste kandidaat-adoptieouders niet aan de in ons land gestelde, zeer strenge, criteria voldoen. Kandidaten uit erfelijk belaste families vallen vaak zelfs meteen af. En hoewel het zeker waar is dat het belang van genetisch ouderschap moet worden gerelativeerd[369], dat laat onverlet dat een optie die door wensouders als niet bij hen passend wordt gezien, hun niet mag worden opgedrongen. Dat zou ook in strijd zijn met goed hulpverlenerschap en respect voor reproductieve autonomie.

Het belangrijkste alternatief is voor velen PGD, gericht op de selectieve plaatsing van een embryo zonder de ziekte of afwijking in kwestie; dit kan zowel het verlangen naar een genetisch eigen kind als de wens een ernstige handicap of aandoening te voorkomen, vervullen. Critici die stellen dat er 'geen behoefte' is aan KM, wijzen vaak op deze techniek: 'PGD is bewezen veilig, dus waarom dan riskante KM overwegen?'

PGD is zonder twijfel vaak een effectieve reproductieve optie. Echter, het argument dat de beschikbaarheid van PGD (onderzoek naar) reproductieve KM al bij voorbaat overbodig maakt, is niet vol te houden. Wij lichten dit toe aan de hand van enkele (nu nog theoretische) voorbeelden:

1 Mannelijke infertiliteit veroorzaakt door een genetisch bepaalde verstoring van de spermatogenese.[370] Door 'voorlopercellen' van zaadcellen genetisch te modificeren zodat deze het proces van de gametogenese kunnen voltooien en geschikt zijn voor bevruchting, zou mannelijke infertiliteit kunnen worden behandeld. PGD is hier geen optie.

2 Paren die alleen maar afwijkende embryo's kunnen 'produceren', zoals wanneer twee patiënten met taaislijmziekte (CF) samen kinderen willen krijgen. Als er op voorhand geen niet-afwijkende embryo's zullen zijn, heeft PGD geen zin. Dit soort situaties zal wellicht in de toekomst vaker voorkomen door de hogere levensverwachting van mensen met bepaalde erfelijke ziekten in combinatie met relatievorming onder mensen met dezelfde erfelijke ziekte of handicap (een vorm van 'assortative mating').

369 S. Segers, G. Pennings & H. Mertes, 'Getting what you desire: the normative significance of genetic relatedness in parent-child relationships', *Med Health Care Philos* (22) 2019 p. 487-495.

370 M.S. Oud, L. Ramos, e.a., 'Validation and application of a novel integrated genetic screening method to a cohort of 1,112 men with idiopathic azoospermia or severe oligozoospermia', *Human Mutation* (38) 2017 p. 1592-1605.

3 Paren die in aanmerking komen voor PGD waarbij op meer dan één eigenschap tegelijk wordt getest. Het kan daarbij gaan om PGD voor twee erfelijke ziekten, de zogenoemde 'combinatie-PGD' (cPGD)[371] of om een combinatie van PGD van een erfelijke ziekte en PGD van het HLA-type (het type antigenen) (PGD/HLA+), van belang voor het verwekken van een kind als 'redder', waarbij (HLA-gematchte) hematopoietische (bloedvormende) stamcellen uit navelstrengbloed worden gebruikt om een ernstig ziek broertje of zusje te behandelen.[372]
Vaak blijkt in deze situaties dat er geen embryo is dat vrij is van beide ziekten, respectievelijk een embryo dat vrij is van de betreffende ziekte en tegelijk het goede HLA-type heeft. Wat zijn dan de opties? Men kan besluiten af te zien van verdere behandeling – een grote teleurstelling. Men kan ook kiezen voor een extra ivf/PGD-cyclus, in de hoop dat het volgende keer wel lukt. Maar dat heeft nadelen en risico's, met een onzeker resultaat. Of men kan bij nader inzien toch een embryo met een niet-gewenste eigenschap plaatsen, een embryo dat men eigenlijk had willen 'uitselecteren'. Ook dit is geen aantrekkelijk scenario, vaak zelfs ronduit onacceptabel, zowel voor de betrokken artsen (zie eerder) als voor de betreffende mensen met kinderwens.
KM zou hier op verschillende manieren soelaas kunnen bieden. Om te beginnen: KM aansluitend bij de cPGT of PGD/HLA+, als 'add -on', bij het embryo dat onverhoopt toch de betreffende ongewenste eigenschap heeft. Omdat het embryo zich dan al enkele dagen ontwikkeld heeft (tot het morula- of zelfs het blastocyste-stadium), is er een grote kans dat er na de KM sprake zou zijn van mozaïcisme (zie par. 3.5). Deze strategie kan pas realistisch worden als dat risico kan worden uitgesloten of minstens sterk beperkt. De tweede optie zou zijn om in situaties als deze, waarin er op voorhand een veel groter risico is dat géén van de beschikbare embryo's na de PGD in aanmerking komt voor een transfer, proactief ('pre-emptief') KM toe te passen, dat wil zeggen: zonder cPGT of PGD/HLA+. Omdat men vooralsnog niet mag redeneren 'baat het niet, dan schaadt het niet', is pre-emptieve KM echter problematisch zolang KM niet bewezen veilig is.[373]

4 KM zou op termijn een 'add on' bij of zelfs een alternatief voor de reguliere (*single* disease/gene) PGD kunnen worden. PGD is immers niet heel doelmatig. Omdat er veel embryo's (in principe: alle afwijkende embryo's) afvallen voor plaatsing in de baarmoeder - 25% in geval van PGD voor een autosomaal recessief of geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekte, en zelfs 50% in geval van PGD voor een autosomaal dominant erfelijke ziekte – is de kans op een gezond kind in de wieg na drie IVF/PGD-cycli niet hoger dan zo'n 40%. Net als in de vorige situaties (sub 3), zou KM bij de reguliere PGD als 'add-on' kunnen worden ingezet, bijvoorbeeld wanneer na één of meer IVF/PGD-cycli alleen afwijkende embryo's beschikbaar zijn[374], ofwel 'pre-emptief', als alternatief voor de reguliere PGD. Beide strategieën zijn potentieel doelmatiger dan de reguliere PGD, met een grotere kans op een kind in de wieg.

---

371 V. van der Schoot, W. Dondorp, e.a., 'Preimplantation genetic testing for more than one genetic condition: clinical and ethical considerations and dilemmas', *Hum Reprod* (34) 2019 p. 1146-1154.

372 G. Kakourou, S. Kahraman e.a., 'The clinical utility of PGD with HLA matching: a collaborative multi-centre ESHRE study' *Hum Reprod* (33) 2018 p. 520-530.

373 National Academy/ Royal Society 2020; Kaur A. 'Heritable human genome editing: an insight into the International Commission's report', *BioNews* 1063 14 September 2020.

374 De Wert, Heindryckx e.a. 2018; J. Koelewijn & F. Weeda, 'Ik vind het veranderen van DNA niet doodeng', Interview Sjoerd Repping *NRC* 4 januari 2019.

5 Een minder vergaande variant is dat men KM overweegt van eicellen of embryo's van vrouwen die opteren voor de reguliere PGD maar bij wie naar verwachting (bijv. vanwege 'premature ovarian failure') slechts weinig eicellen (en dus embryo's) kunnen worden verkregen – in de praktijk een contra-indicatie voor IVF/PGD – of die na de start van de IVF-procedure slechts weinig eicellen of embryo's geproduceerd hebben, met een lage kans op een 'gezond kind in de wieg'.

Deze voorbeelden maken duidelijk dat KM, indien veilig en effectief, in een aanzienlijk aantal gevallen een belangrijke aanvulling kan zijn op de bestaande reproductieve opties, waaronder PGD. Om hoeveel gevallen het gaat, is vooralsnog niet te zeggen; dat hangt niet alleen af van de stand van de wetenschap wat betreft KM (wordt het bijvoorbeeld mogelijk om efficiënt embryo's in het morula- of zelfs het blastocyst-stadium te editen?), maar vooral ook van de weging van per definitie nog (heel) lange tijd resterende onduidelijkheden ter zake van de risico's van de eerste klinische implementatie van KM (wanneer is KM 'veilig genoeg' om deze ook pro-actief te mogen toepassen?).

Dit overziend zijn er tenminste twee morele argumenten om, ondanks de beschikbaarheid van PGD, KM niet op voorhand uit te sluiten. Ten eerste: omdat en in zoverre KM tegemoet kan komen aan zwaarwegende reproductieve belangen van aanstaande ouders (zowel in geval van mogelijk via KM weg te nemen genetische oorzaken van infertiliteit als in geval van a priori hoge risico's op het krijgen van een kind met een ernstige genetische aandoening) staat een categorisch verbod ervan op gespannen voet met respect voor reproductieve autonomie. Ten tweede: paren kunnen niet alleen de voorkeur geven aan KM indien KM doelmatiger blijkt te zijn dan PGD of indien KM, gebruikt als 'add on', PGD doelmatiger maakt, maar ook omdat zij morele of religieuze redenen hebben om embryo-verlies zoveel mogelijk te willen beperken. Dit laatste argument is van bijzonder belang voor deze evaluatie van de Embryowet; het embryo-sparende karakter van KM is in lijn met een van de centrale doelstellingen van de Embryowet: de bescherming van (beginnend) menselijk leven.

De Regeling PGD bevat een in dit verband interessante aanwijzing.[375] Deze stelt dat gezocht moet worden naar 'embryo-sparende alternatieven' voor PGD, en dat die vervolgens 'onderdeel moeten worden van het afwegingskader voor PGD'. Kennelijk dacht de wetgever hierbij niet aan bestaande alternatieven, waaronder adoptie of het gebruik van geslachtscellen van donoren. Het gaat, zo stelt de Regeling, om "methoden om de expressie van genetische ziekten en aandoeningen te voorkomen zonder tot embryoselectie over te gaan". Hier kan uitsluitend KM bedoeld zijn. Deze veronachtzaamde passage is om meerdere redenen interessant. Niet alleen is verondersteld dat ethische bezwaren tegen KM niet op voorhand doorslaggevend zijn, bovendien wordt gesuggereerd dat een belangrijk moreel voordeel van KM volgens de wetgever gelegen is in het voorkomen of beperken van embryoverlies. Dat KM, indien veilig en effectief, een welkome aanvulling kan zijn van de bestaande

375 Onder artikel 3 ("Aanvullende medische criteria") van deze Regeling staat: "er vindt onderzoek plaats naar methoden om de expressie van genetische ziekten en aandoeningen te voorkomen zonder tot embryoselectie over te gaan.(...) Zodra deze daadwerkelijk beschikbaar en betrouwbaar zijn, moeten deze onderdeel worden van het afwegingskader voor PGD. Dit ligt in het verlengde van het uitgangspunt in de Embryowet dat onderzoek met IVF-embryo's weliswaar is toegestaan, maar alleen indien redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek kan plaatsvinden dan door onderzoek met embryo's". Regeling van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 16 februari 2009, nr. CZ-TSZ-2912089, houdende regels ten aanzien van preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) (Regeling preïmplantatie genetische diagnostiek) *Stct* 16 februari 2009.

reproductieve opties, kan overigens ook, of zelfs beter, worden verdedigd met een beroep op de reproductieve belangen van aanstaande ouders.

'Pathway' naar verantwoorde introductie

Volgens sommigen is het prematuur, en zelfs onwenselijk, om nu al over aan klinische KM te stellen voorwaarden te praten.[376] Eerst, zeggen zij, moet de vraag worden beantwoord of KM überhaupt aanvaardbaar is. Dat vergt een breder debat, gericht op het bereiken van een 'global consensus'. Pas indien deze is bereikt, is het eventueel (*als* we KM onder voorwaarden zouden willen accepteren) zinvol om over te stellen zorgvuldigheidsvoorwaarden te spreken. Met deze laatste stap beginnen zou getuigen van 'fast science' en 'fast ethics': deze bewijzen slechts lippendienst aan het belang van ethische reflectie, getuigen van minachting voor het publiek en ontpoppen zich slippendragers van het 'repro-industrieel complex'. Dit klinkt allemaal nogal retorisch. De conclusie lijkt eerder te moeten zijn dat aangezien er geen goede gronden zijn voor het categorisch verbieden van KM, er moet worden nagedacht over de materiële en procedurele voorwaarden voor verantwoorde introductie, rekening houdend met de eerder besproken medische en maatschappelijke risico's en met blijkens empirisch onderzoek breed gedragen opvattingen van Nederlandse burgers ter zake.[377]

Wat betreft het reduceren van de medische risico's, hier kan worden aangesloten bij het onder meer door de Gezondheidsraad eerder geformuleerde en door ESHRE overgenomen internationale kader voor verantwoorde innovatie in de voortplantingsgeneeskunde (zie par. 3.2). Door ESHRE en ESHG is dit kader vertaald naar aan de introductie van KM te stellen zorgvuldigheidseisen. Dit omvat onder meer de volgende elementen: adequaat preklinisch onderzoek; inbedding van mogelijke toekomstige reproductieve KM in wetenschappelijk onderzoek; beperking van mogelijke toekomstige reproductieve KM tot 'causatieve genen' (om het risico op antagonistische pleiotropie te beperken); 'back-up' screening door middel van whole genome (of exome) sequencing; transgenerationele follow-up.[378]

De ethiek van ingrijpen in mtDNA

Als gezegd heeft het verbod in artikel 24, onderdeel g, uitsluitend betrekking op wijziging van het DNA in de kern van menselijke kiembaancellen. Daarmee rijst om te beginnen de conceptuele vraag: is ingrijpen in mtDNA wel of niet te beschouwen als KM? Hierover bestaat (internationaal) geen volledige consensus, onder andere omdat gezien de maternale overerving van de mitochondria modificaties ervan alleen worden doorgegeven aan volgende generaties indien *dochters* worden geboren (die de modificatie vervolgens aan hun eventuele eigen kinderen doorgeven). Dit is voor sommigen reden om te spreken van een soort 'quasi'-kiembaanmodificatie. Al is de kwalificatie van ingrijpen in mtDNA als KM niet onomstreden, deze kwalificatie spoort met de dominante opvatting, ook in ons land.[379]

376 Baylis 2019.

377 Hendriks e.a. 2018; van Dijke e.a. 2021; Gouman, van Baalen & Verhoef 2021.

378 De Wert, Heindryckx e.a. 2018.

379 De Wert 1999; Gezondheidsraad 2001; Bredenoord e.a.2008

Voor deze wetsevaluatie is vervolgens van belang of de Embryowet terecht ruimte laat voor ingrijpen in mtDNA – had de wetgever (ook) dit niet beter kunnen verbieden? De Gezondheidsraad concludeerde destijds, reflecterend op het wetvoorstel, dat dit terecht (onder voorwaarden) ruimte laat voor KM van mtDNA.[380] Van belang is volgens de Gezondheidsraad dat met (onderzoek naar) de betreffende technieken, gericht op het voorkomen van ernstige mitochondriale ziekten, een zwaarwegend gezondheidsbelang is gediend. Bovendien zag de Gezondheidsraad geen overwegende normatieve bezwaren die een verbod zouden rechtvaardigen. Zo werd (in lijn met onder andere een eerder Gezondheidsraad-advies over ingrijpen in kern-DNA) verdedigd dat therapeutische KM niet kan worden afgewezen met een beroep op de menselijke waardigheid. Ook in het buitenland was en is ingrijpen in mtDNA onderwerp van ethisch advies. Van belang is vooral het rapport van de Britse Nuffield Council on Bioethics.[381] Dat advies is op hoofdlijnen vergelijkbaar met het advies van de Gezondheidsraad. Ook in de UK is deze permissievere benadering inmiddels in wetgeving verankerd. In 2017 werd een vergunning klinische toepassing verleend aan een centrum in Newcastle.[382]

Voor het standpunt dat KM van mtDNA moeilijker te rechtvaardigen is dan KM van kern-DNA zou men twee argumenten kunnen aanvoeren – maar de vraag is of deze overtuigen. Ten eerste: Bij sommige technieken om gemuteerd mtDNA te vervangen door mtDNA van een donor zou er sprake kunnen zijn van reproductief kloneren.[383] Echter, dit is bij de nieuwere technieken van KM van mtDNA (m.n. 'spindle'- en voorkern-transfer, cf par.3.5) niet langer aan de orde. Ten tweede: bij de tot dusver gebruikte technieken wordt mtDNA van een donor gebruikt, hetgeen door sommige critici wordt gezien als problematisch, vooral omdat het zou leiden tot een kind met 'drie biologische ouders'. Dit bezwaar lijkt echter nogal overtrokken, vooral ook gezien de beperkte functie van het mtDNA: het reguleren van de energiehuishouding in de cellen.[384] Overigens wordt dit probleem geheel omzeild wanneer men kiest voor editing van mtDNA in plaats van MRT. Het lijkt er eerder op dat KM van mtDNA juist gemakkelijker te rechtvaardigen is dan KM van kern-DNA, vooral omdat voor zorgen over een mogelijk hellend vlak naar 'enhancement' van toekomstige kinderen bij KM van *mt*DNA minder aanleiding is dan bij KM van *kern*-DNA.

Samenvattend: Al is en blijft ingrijpen in mtDNA omstreden en in veel landen zelfs verboden, wij zien gezien de eerdere beleidsadviezen in ons land en de internationale ethische literatuur geen reden tot heroverweging van de uitzondering op verbod artikel 24, onderdeel g, Embryowet.

Dit laat onverlet dat er ethische vragen zijn die verdere reflectie behoeven (deels identiek met of analoog aan de vragen die spelen met betrekking tot KM van kern-DNA), zoals: welke risico-standaard moet worden gebruikt bij de stap naar de kliniek ('how safe is safe enough?')? Heeft het de voorkeur KM van mtDNA alleen toe te passen in combinatie met sekse-selectie, gericht op het verwekken van jongens zodat (vanwege de maternale overerving van mitochondria) het doorgeven van de modificatie aan daaropvolgende generaties wordt voorkomen? En wat te denken van (nader

380 Gezondheidsraad 2001a. Dondorp & Bolhuis 2002.

381 Nuffield Council on Bioethics, *Novel Techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, London: Nuffield Council on Bioethics 2012

382 I. Sample, 'First UK licence to create three-person baby granted by fertility regulator', *The Guardian* 16 March 2017.

383 De Wert 1999; Gezondheidsraad 2001a.

384 Nuffield Council on Bioethics 2012.

onderzoek naar) KM van mtDNA voor het 'oppeppen' van (verouderde) eicellen (de in 3.2 gesignaleerde 'indication creep')? Is deze verbetering van de normale voortplantingscapaciteit van wensouders te beschouwen als een vorm van mensverbetering (in dit geval niet gericht op het maken van een 'designer baby'?).

5.6 Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Ethische reflectie op wetenschappelijk onderzoek is in het algemeen gericht op het beschermen van proefpersonen die deelnemen aan onderzoek, zonder daarbij de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren. Bij onderzoek met foetussen speelt daarbij dat niet alleen de belangen en de gezondheid van de foetus en van het toekomstige kind in het geding zijn, maar ook die van de zwangere vrouw die onvermijdelijk patiënt en onderzoekssubject wordt.[385]

In de eerste evaluatie van de Embryowet[386] is uitgebreid aandacht besteed aan wetenschappelijk onderzoek met foetussen, in het bijzonder aan het niet-therapeutisch onderzoek. De conclusie was dat de strikte voorwaarden van de Embryowet ertoe leidden dat niet-therapeutisch onderzoek met foetussen in het geheel niet mogelijk was. Voor niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek gold immers dat het onderzoek geheel zonder risico's moest zijn. Dat betekende in de praktijk dat dit soort onderzoek niet kon worden uitgevoerd, omdat onderzoek nooit geheel zonder risico's is. De voorwaarden voor niet-therapeutisch onderzoek zijn in 2013 versoepeld, na een voorstel daartoe in de eerste wetsevaluatie. Na deze versoepeling is niet-therapeutisch onderzoek bij de foetus wel mogelijk als de bezwaren en risico's voor de in het onderzoek betrokken foetus en de zwangere vrouw minimaal zijn.

In deze wetsevaluatie zullen we vooral aandacht besteden aan het doen van therapeutisch onderzoek. Ook daarover concludeerden de onderzoekers van de eerste wetsevaluatie dat dit door de voorwaarden in de Embryowet slechts beperkt mogelijk is. Aan deze conclusie is door het kabinet geen opvolging gegeven, behalve dat zou worden onderzocht of een noodzaak van bijstelling zou worden ondersteund door toekomstige casuïstiek.[387]

De centrale vraag in deze paragraaf is hoe de beschermwaardigheid van de zwangere vrouw en de foetus in te vullen, zonder daarmee therapeutisch onderzoek uit te stellen of zelfs onmogelijk te maken.[388] We bespreken achtereenvolgens drie aspecten van die vraag: moet de foetus gezien worden als zelfstandige patiënt; in welke mate mogen de zwangere vrouw en de foetus aan risico's blootgesteld worden?; en hoe wordt de autonome besluitvorming van de zwangere vrouw en de rol van de onderzoeker bij dat besluitvormingsproces vormgegeven?

385 N. Ford. *The prenatal person. Ethics from conception to birth*. Oxford: Blackwell 2002.

386 Olsthoorn-Heim e.a. 2006

387 *Kamerstukken II* 2006/07, 30486, nr. 3.

388 J.H.H.M. Dorscheidt, 'Het belang van de ongeboren proefpersoon: de foetale chirurgie als casus', *Tijdschrift voor Familie- en Jeugdrecht (FJR)* (52) 2013 p. 134-139; D. Lyerly, M. O. Little & R. R. Faden, 'Pregnancy and clinical research', *Hastings Center Report* (38) 2008 p. 53.

Morele positie foetus: de foetus als patiënt?

Een kernbegrip binnen de voortplantingsethiek is het ethische concept van de foetus als patiënt, zoals beschreven door Chervenak en McCullough.[389] Het benoemen van de foetus als patiënt maakt dat er een relatie ontstaat met de arts (of onderzoeker) die plichten veronderstelt naar de foetus toe, net zoals dat geldt voor de (geboren) mens als patiënt. De morele status van de zwangere vrouw als patiënt lijkt evident. Als zij zich bij een arts presenteert en er bestaan klinische interventies waarvan wordt verwacht dat ze haar ten goede komen wordt ze patiënt. Dat de zwangere vrouw patiënt wordt is dus een afhankelijke morele status: het ontstaat en is afhankelijk van de morele plichten van de zorgverlener, het zich presenteren van de vrouw en de aanwezigheid van een interventie.[390]

Het concept van de foetus als patiënt moet ook niet begrepen worden in termen van een onafhankelijke morele status van de foetus (dat wil zeggen foetale kenmerken die onafhankelijk van andere entiteiten, waaronder de zwangere vrouw, de arts-onderzoeker, en de overheid, verplichtingen van anderen genereren). Dat zou betekenen dat verplichtingen jegens de foetus geformuleerd zouden kunnen worden zonder enige verwijzing naar de zwangere vrouw, en dat alleen rekening gehouden zou moeten worden met het klinische voordeel bij de foetus van de interventie. Door onverenigbare filosofische en theologische verschillen van inzicht in het debat zijn pogingen om een dergelijke onafhankelijke morele status vast te stellen gedoemd te mislukken.[391] Wat een zwangere of arts in moreel opzicht aan de foetus als foetus verplicht zou zijn, is te veel afhankelijk van de levensbeschouwelijke positie die wordt ingenomen. Het zorgt ook voor een vermenging van de ethiek van wetenschappelijk onderzoek met het debat over abortus en rechten van de ongeborene. Om levensbeschouwelijke discussies te voorkomen worden verantwoordelijkheden jegens de foetus steeds meer geformuleerd als verantwoordelijkheden jegens het toekomstige kind.[392] De morele status van de foetus wordt in dat kader gedefinieerd als afhankelijk van de waarschijnlijkheid dat de foetus later de meer eenduidige morele status van kind of persoon krijgt. Daarbij wordt de foetus als patiënt gedefinieerd zodra er een betrouwbare relatie is tussen de foetus en het latere bereiken van de morele status van kind.[393] Voor het onderkennen van de verantwoordelijkheid voor het welzijn van het ongeboren kind hoeft men vervolgens niet te veronderstellen dat de foetus als foetus drager is van rechten. Men moet alleen veronderstellen dat uit deze foetus een kind zal ontstaan dat door beschadigingen tijdens de zwangerschap geschaad kan worden in zijn belangen.[394] Voor die verantwoordelijkheid jegens het toekomstige kind maakt zwangerschapsduur niet uit. Belangrijke schade en mogelijke interventies vinden juist plaats in een vroeg stadium van de foetale ontwikkeling. Anderzijds kan schade die voor de zwangere (en haar partner) onacceptabel is soms pas definitief zichtbaar worden laat in de zwangerschap.

---

389 L. B. McCullough & F. A. Chervenak, *Ethics in obstetrics and gynecology,* New York: Oxford University Press 1994.

390 F.A. Chervenak & L.B. McCullough, 'An ethically justified framework for clinical investigation to benefit pregnant and fetal patients', *Am J Bioeth* (11) 2011 p. 39e49.

391 McCullough & Chervenak 1994. F.A. Chervenak & L.B. McCullough 'The ethics of maternal-fetal surgery', *Semin Fetal Neonatal Med* (23) 2018 Feb p. 64-67.

392 Gezondheidsraad. *Zorg voor het ongeboren kind,* Den Haag: Gezondheidsraad/ Centrum voor ethiek en gezondheid 2009, p. 21.

393 Chervenak FA, McCullough LB. 'Ethical dimensions of the fetus as a patient', *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* (43) 2017 p. 2-9.

394 Gezondheidsraad 2009, p. 19.

Voor de foetus geldt dat deze patiënt wordt wanneer deze door de zwangere vrouw wordt gepresenteerd aan een zorgverlener en er klinische interventies bestaan waarvan wordt verwacht dat ze klinisch ten goede komen aan de foetus èn het toekomstige kind dat het kan worden. Zoals hierboven al aangegeven: het verband tussen de foetus en het latere kind is cruciaal voor het ethische concept van de foetus als patiënt. Dit verband wordt namelijk bepaald door de autonome beslissing van de vrouw om de zwangerschap uit te dragen. Een foetus wordt dus alleen patiënt door de beslissing van de zwangere vrouw om deze morele status te verlenen.

Respect voor de autonomie van de vrouw om tot het morele oordeel te komen of de foetus een patiënt is, staat centraal in de voortplantingsethiek.[395] De afhankelijke morele status van de foetus als patiënt maakt dat het vaststellen en het afwegen van belasting, risico en voordeel voor de foetus bij therapeutisch wetenschappelijk onderzoek dus slechts een component zijn van het ethisch oordeel over wetenschappelijk onderzoek. Verplichtingen jegens de foetus moeten altijd afgewogen worden tegen verplichtingen gebaseerd op weldoen, niet schaden en autonomie jegens de zwangere vrouw. De weging van risico, belasting en voordeel voor zowel foetus als zwangere vrouw wordt verder uitgewerkt in de volgende paragraaf. Uitdagingen bij de invulling van respect voor de autonomie van de zwangere vrouw in de context van een diagnose van een ernstige aandoening bij haar ongeboren kind worden beschreven in de laatste paragraaf.

Een interessante consequentie van het toeschrijven van de morele status van patiënt aan de foetus in wetenschappelijk onderzoek is dat er mogelijk op een andere manier gekeken moet worden naar de dekking van de proefpersonenverzekering. Zoals beschreven in paragraaf 3.2 is schade aan het nageslacht door wetenschappelijk onderzoek standaard van de dekkingsomvang van de proefpersonenverzekering uitgesloten. Ter zake van de omvang van de dekking bepaalt het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 dat 'schade die zich als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of de nakomeling, openbaart bij de nakomeling', niet behoeft te worden gedekt (artikel 4, tweede lid). Dit betreft een algemene uitsluitingsgrond waarvan de verzekeraars van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland standaard gebruik maken, ook wanneer het gaat om onderzoek dat specifiek op zwangeren of specifiek op het ongeboren kind is gericht. In deze gevallen is het echter juist de bedoeling dat de proefpersoon zwanger is of wordt, dan wel wordt een behandeling onderzocht die het welzijn of gezondheid van de zwangere en/of het ongeboren kind beoogt te bevorderen. Redenerend vanuit het idee van de foetus als patiënt: als de vrouw de foetus presenteert aan de zorgverlener, en in het kader van wetenschappelijk onderzoek wordt een interventie aangeboden die ten goede kan komen aan de foetus en waar de vrouw toestemming voor geeft, dan krijgt daarmee de foetus de morele status van patiënt. En dientengevolge zou het toekomstige kind geen andere positie moeten hebben dan overige proefpersonen, die wel onder de proefpersonenverzekering vallen.

Aanvaardbare verhouding risico's en bezwaren

De Embryowet begrenst de mate van risico en bezwaren voor de zwangere vrouw en foetus bij wetenschappelijk onderzoek. Voor therapeutisch onderzoek geldt een relatief criterium: het moet

395 McCullough & Chervenak 1994.

redelijkerwijs aannemelijk zijn dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en risico's voor de desbetreffende foetus en de zwangere vrouw.

Foetale interventies brengen verschillende, complexe afwegingen met zich mee tussen voordelen en risico's op korte en lange termijn voor de foetus en de pasgeborene enerzijds, en korte en lange termijn risico's voor de moeder anderzijds. Een ethisch kader voor het doen van wetenschappelijk onderzoek met foetussen houdt rekening met de verplichtingen van de onderzoeker jegens de foetale patiënt, het toekomstige kind de zwangere vrouw en toekomstige foetussen, kinderen en zwangere patiënten. Uitgangspunt daarbij is dat de zwangere vrouw niet aan disproportionele risico's moet worden blootgesteld en dat de foetus beschermd moet worden tegen onderzoek dat schade of extra schade kan veroorzaken.[396]

Voor de zwangere vrouw kunnen risico's van deelname aan wetenschappelijk onderzoek onder meer bestaan uit zwangerschapsverlies, bijeffecten van medicatie, keizersnede, en hospitalisering. Voor de foetus gaat het over neurologische schade of andere vormen van schade die zich bij het toekomstig kind kunnen openbaren.[397] Daarbij speelt niet alleen het risico op sterfte of handicap door toedoen van de techniek, maar ook door het niet-slagen van de techniek en het daarmee in stand houden van de ernstige ziekte waarop het wetenschappelijk onderzoek gericht was. De voornaamste bezwaren ofwel belasting zijn er voor de vrouw omdat veel handelingen via haar lichaam plaatsvinden: innemen medicatie, aanprikken van de navelstreng via haar buik, tot aan open chirurgie waarbij de buik en baarmoeder worden opengemaakt. Los daarvan wordt de counseling als complex en emotioneel gezien (zie volgende paragraaf). De vraag is in hoeverre deze risico's en bezwaren aanvaardbaar zijn.

Als het gaat om de beschrijving van een ethisch raamwerk voor aanvaardbare risico's en bezwaren bij therapeutisch onderzoek met foetussen wordt meestal verwezen naar het raamwerk van Chervenak en McCullough.[398] Zij beschrijven een aantal ethische criteria voor het doen van wetenschappelijk onderzoek:

i Van de voorgestelde foetale interventie wordt het aannemelijk geacht op basis van eerdere dierstudies en/of initiële casestudies dat deze levensreddend is of ernstige ziekte, letsel of handicap voor de foetale patiënt kan voorkomen.

ii Van alle mogelijke alternatieven is de interventie zo ontworpen dat er zo min mogelijk sterftekans en morbiditeit is voor de foetale patiënt.

iii Op basis van dierstudies en analyses van casestudies wordt het mortaliteitsrisico en het risico op ziekte, letsel of handicap voor de zwangere vrouw laag ingeschat zowel in de huidige als toekomstige zwangerschappen.

396 Gezondheidsraad 2008, p. 39-40.

397 Gezondheidsraad 2008, p. 45.

398 Chervenak & McCullough 2011.

In het geval van het therapeutisch onderzoek zoals dat tot nu toe werd uitgevoerd in Nederland leverde het toepassen van zo'n raamwerk meestal weinig problemen op. Van oorsprong is foetale therapie erop gericht een levensbedreigende zwangerschapstoestand te verbeteren en de foetus hierdoor te redden, bijvoorbeeld bij tweelingtransfusiesyndroom. Het betreft aandoeningen waarvoor geldt dat de overlevingskansen voor de foetus zonder ingrijpen sterk verlaagd dan wel nihil zijn, en met de ingreep een zwangerschapstoestand wordt genezen. In de toetsing van studies is daarbij de evenredige verhouding tussen het belang voor de individuele foetus(sen) en de bezwaren en risico's voor de foetus(sen) en de zwangere vrouw snel gegeven. Zelfs een risico op zwangerschapsverlies (bijvoorbeeld door de ingreep zelf, bij lasertherapie voor het tweelingtransfusiesyndroom is dit risico rond de 15%) lijkt acceptabel, als het alternatief is dat de foetussen sowieso zullen overlijden en de kans op de geboorte van een gezond kind na een succesvolle ingreep groot is.

Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met foetussen betreffen de ontwikkeling van minimaal invasieve chirurgie, medicamenteuze behandeling en vormen van stamcel- en gentherapie. De nadruk ligt niet meer uitsluitend op behandeling van foetussen met letale, zwangerschapsgerelateerde aandoeningen. Steeds vaker gaat het om ernstige, maar met het leven verenigbare aandoeningen waarbij wordt verwacht dat behandeling tijdens de zwangerschap de postnatale prognose, in termen van kwaliteit van leven, kan verbeteren.[399] Maar waarbij die behandeling eventueel ook postnataal gegeven zou kunnen worden. In die situatie is de afweging van risico en belasting versus belang moeilijker te maken. Een risico op zwangerschapsverlies lijkt in deze situatie veel moeilijker te rechtvaardigen als de ingreep ook postnataal (zonder dit risico) kan plaatsvinden. Hoeveel voordeel van prenatale behandeling moet er zijn ten opzichte van postnatale behandeling, voordat het risico op zwangerschapsverlies acceptabel wordt? Probleem is dat een antwoord op de vraag hoeveel voordeel prenatale behandeling precies oplevert juist alleen gegeven kan worden door het wetenschappelijk onderzoek te doen, wat maakt dat de afwegingen in eerste instantie deels theoretisch zullen zijn.

Als het voordeel van prenatale behandeling niet vaststaat, wordt onderzoek meestal door toetsingscommissies gecategoriseerd als niet-therapeutisch. Zowel in de Embryowet als in andere wetgeving en richtlijnen wordt niet-therapeutisch onderzoek alleen toegestaan als de bezwaren en risico's voor de in het onderzoek betrokken foetus en de zwangere vrouw minimaal zijn.[400] Dat lijkt een logische redenering: zonder enig direct voordeel zijn risico's van zwangerschapsverlies of handicap niet te rechtvaardigen. In de praktijk is de afweging of onderzoek wel of niet therapeutisch is echter soms lastig, zoals bij stamcelonderzoek. Onderzoekers hebben het idee dat de effecten van stamceltherapie groter zullen zijn bij prenatale toediening o.a. door tolerantie van het foetale immuunsysteem. Na de geboorte is het mogelijk om de stamcellen vaker te geven zonder afstotingsreactie. De ziekte zal niet genezen, maar de uitkomst zal mogelijk verbeterd worden. Maar zolang dat niet door onderzoek is bewezen staat het voordeel van prenatale toediening niet vast. Daarbij is niet ondenkbaar dat de in artikel 20, eerste lid, van de Embryowet voor therapeutisch onderzoek bij de foetus gestelde voorwaarde dat het onderzoek niet kan worden uitgesteld tot na de

399 Zie voor een recente Nederlandse review: E.J. Verweij, S. Van der Hout e.a. 'Maternale-foetale therapie: van het redden van de foetus naar een beter leven voor het toekomstige kind' *Ned Tijdschr Geneeskd* 2021 (aanvaard voor publicatie).

400 Zie ook bijvoorbeeld the Common Rule 45 CFR 46, section 46.204 in de Verenigde Staten: voor onderzoek zonder direct voordeel mag het risico voor de foetus "not greater than minimal" zijn.

geboorte, een belemmering opwerpt voor onderzoek gericht op de ontwikkeling van prenatale interventies met een mogelijke meerwaarde boven behandeling na de geboorte. In de eerste evaluatie van de Embryowet (2006) was daar al aandacht voor. De onderzoekers concludeerden dat de therapeutische voorwaarde heel strikt was: "het moet zo zijn, dat men bij een ernstige aandoening wil ingrijpen om de ongeborene te *redden*"[401] (*cursivering auteurs*). De laatste woorden van het eerste lid van artikel 20 kunnen inderdaad zo gelezen worden dat dat ingrijpen uitsluitend is toegestaan als er sprake is van een 'nu of nooit' situatie en dus niet als het gaat om therapeutisch onderzoek met een redelijke verwachting dat prenataal ingrijpen leidt tot een betere prognose voor het toekomstige kind dan bij behandeling na de geboorte. Dat zou betekenen dat in minder acute situaties therapeutisch wetenschappelijk onderzoek (ook al houdt het voor de foetus geen of slechts een verwaarloosbaar risico in) niet mogelijk is.

De enige optie lijkt dan om te starten met postnatale toediening, omdat er meer ruimte is voor niet-therapeutisch onderzoek bij pasgeborenen dan bij foetussen. Zo werd het BOOSTB4-onderzoek waarbij onderzoekers stamcellen geven aan een foetus met osteogenesis imperfecta (brozebottenziekte) nog niet door de CCMO goedgekeurd. Ondertussen lijkt er voor hetzelfde onderzoek, maar dan direct *na* de geboorte op grond van de voorwaarden uit de WMO wellicht wel ruimte. Het regime van de Embryowet is strenger dan het regime dat in de WMO geldt voor wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen dat niet aan henzelf ten goede komt. Dit komt door een ander wegingskader voor risico en belasting in de Embryowet (absoluut minimaal risico en belasting voor zowel foetus als moeder) dan in de WMO (minimaal risico voor de pasgeborene in vergelijking met de standaardbehandeling van de betreffende aandoening).

Vanuit de gedachte van de morele status van de foetus als patiënt is het een interessante vraag of deze beperkingen (zowel die vanwege de optie van postnatale behandeling als die vanwege de grenzen van aanvaardbaar risico en belasting bij niet-therapeutisch onderzoek) te rechtvaardigen zijn. Zodra er een betrouwbare relatie is tussen de foetus en het toekomstige kind (wanneer de foetus door de zwangere vrouw wordt gepresenteerd aan een zorgverlener en er bestaan klinische interventies waarvan wordt verwacht dat ze klinisch ten goede komen aan de foetus èn het toekomstige kind), is het dan wel moreel aanvaardbaar dat de foetus onder een heel ander regime valt dan een pasgeborene? Die vraag is vooral relevant als het maternale risico bij een foetale interventie zeer klein is. In hoeverre kan de foetus bij wetenschappelijk onderzoek dan benaderd worden als zelfstandig proefpersoon en patiënt, waarbij het niet meer relevant is of een interventie voor of na de geboorte plaatsvindt?

Foetale sterfte door deelname aan wetenschappelijk onderzoek kan gezien worden als het risico dat *altijd* vermeden moet worden. Vanuit medisch ethisch perspectief is het echter de vraag of foetale overleving altijd een betere uitkomst is dan foetale sterfte. Wanneer een foetus ernstig aangedaan is, dan zal dat niet altijd zo zijn. De mate van te voorzien lijden en afhankelijkheid van zorg kan de zwangere vrouw en haar partner er dan toe doen besluiten de zwangerschap af te breken. Als een experimentele behandeling via het deelnemen aan een wetenschappelijke studie dan de kans biedt op een zodanige verbetering van de toestand van de foetus dat de afweging van de zwangere vrouw en haar partner anders zou worden, dan kan dat een reden zijn om deel te nemen aan die studie. Als

401 Olsthoorn-Heim e.a. 2006, p. 103.

na of tijdens deelname aan de studie blijkt dat de er geen verbetering of juist verslechtering in de toestand van de foetus is opgetreden dan kan de afweging tot zwangerschapsafbreking nog hetzelfde zijn.[402]

Daarbij is ook van belang dat toekomstige ouders die deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek daarmee soms de optie van zwangerschapsafbreking afsluiten, omdat resultaat van de onderzoeksinterventie pas na de vierentwintigweken grens te verwachten is, maar de ingreep zelf geen enkele garantie geeft op dat resultaat of misschien zelfs iatrogene schade toevoegt (juist vanwege het experimentele karakter). De tijd die door deelname aan het onderzoek verstreken is kan ervoor zorgen dat intussen de zwangerschap zo ver gevorderd is dat er geen afbreking van de zwangerschap meer mogelijk is. De abortusgrens is daarmee relevant bij de afweging tot deelname aan een experimentele studie en de besluitvorming in het kader van zwangerschapsafbreking. Afbreking van de zwangerschap is in beginsel toegestaan tot de levensvatbaarheidsgrens. Het probleem bij deelname aan experimentele behandelingen is dat het effect van de behandelingen soms pas later in de zwangerschap of zelfs pas na de geboorte zichtbaar wordt. De abortusgrens kan toekomstige ouders ervan weerhouden om ten behoeve van hun ernstig aangedane foetus deel te nemen aan een studie die mogelijk kans geeft op verbetering. Enerzijds wordt daarmee de ongeborene een kans op leven ontnomen.[403] Het kan echter ook zo zijn dat ouders juist worden bewogen tot deelname aan een studie, omdat zij deelname aan wetenschappelijk onderzoek verwarren met het krijgen van een behandeling en de hiermee eventueel te behalen voordelen voor hun aangedane foetus. Dit wordt ook wel de therapeutische misconceptie genoemd en kan in de weg staan aan het verkrijgen van valide informed consent.[404] Hierover meer in de volgende paragraaf.

Autonomie en kwetsbaarheid van de zwangere vrouw

Het is uiteindelijk aan de zwangere vrouw om een keuze te maken voor deelname aan een studie en daarbij een keuze te maken over de aanvaardbaarheid van de risico's die mogelijk met het onderzoek verbonden zijn. De rechtvaardiging daarvoor is dat de ingreep bij de foetus via haar lichaam plaats moet vinden. Bovendien is zij het die de foetus de morele status van patiënt geeft (zie eerste paragraaf). Daarmee is respect voor haar autonomie en lichamelijke integriteit een gegeven, en is ook meteen antwoord gegeven op de vraag hoe ver de morele verantwoordelijkheid van de zwangere vrouw zou moeten reiken om haar ongeboren kind te redden. In het kader van wetenschappelijk onderzoek met foetussen is drang en dwang niet aanvaardbaar. Integendeel, in het verleden zijn zwangere vrouwen vaak uitgesloten van wetenschappelijk onderzoek, vanuit de overtuiging dat zwangere vrouwen kwetsbaar zijn als proefpersoon.[405] Hoewel deze opvatting nu grotendeels is verlaten, blijft de situatie waarin de zwangere vrouw wordt geconfronteerd met een aandoening bij

402 E.J. Oldekamp & M.C. de Vries, 'Nieuwe procreatietechnieken. Achterhaalde juridische kaders?' In: Vereniging voor Gezondheidsrecht, *Preadvies 2018 - Nieuwe techniek, nieuwe zorg,* Den Haag: SDU 2018.

403 E.J. Verweij, 'Ethics of involving pregnant women in fetal therapy trials' In: D. Schmitz, A. Clarke & W. Dondorp (eds), *The Fetus as a Patient: A Contested Concept and its Normative Implications*, London: Routledge 2018 p. 133-143

404 M.K. Sheppard, 'Vulnerability, therapeutic misconception and informed consent: is there a need for special treatment of pregnant women in fetus-regarding clinical trials?', *J Med Ethics* (42) 2016 p. 127-31

405 R. van der Graaf, I.S.E. van der Zande, e.a., 'Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: an integrated scientific and ethical approach', *Trials* (19) 2018 p. 78.

haar foetus, waarvoor de enige optie naast afwachten is deelname aan een klinische trial, kwetsbaar. Het is niet voor niets dat in de EU verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek zwangere vrouwen nog steeds gedefinieerd worden als kwetsbare proefpersonen waarvoor extra beschermingsmaatregelen gelden, bijvoorbeeld voor wat betreft de bovengrens van aanvaardbare risico's.[406]

In de literatuur worden verschillende vormen van kwetsbaarheid van proefpersonen beschreven.[407] Een van die kwetsbaarheden is "cognitieve kwetsbaarheid". Besluitvormingscapaciteiten kunnen beïnvloed worden door de emotioneel beladen situatie waarin de zwangere vrouw zich bevindt en de tijdsdruk waaronder keuzes gemaakt moeten worden.[408] De zwangere vrouw en haar partner hebben immers net gehoord dat er iets mis is met de gezondheid van hun (toekomstig) kind als ze wordt gevraagd deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek. In die beladen situatie moeten zij onder tijdsdruk keuzes maken, omdat de keuzes omtrent deelname aan een wetenschappelijke studie, afwachten of zwangerschapsafbreking niet lang kunnen wachten.

Daarnaast speelt "medische kwetsbaarheid". Deze vorm van kwetsbaarheid wordt in de literatuur vooral beschreven bij patiënten met een aandoening waarvoor geen reguliere behandeling (meer) mogelijk is, en deelname aan een trial de enige behandeloptie is.[409] Voor de zwangere vrouw zou medische kwetsbaarheid een rol kunnen spelen als haar foetus gediagnosticeerd is met een aandoening waarvoor nog geen reguliere behandeling bestaat, maar wel een trial. Deze kwetsbaarheid is context-gebonden: het gaat dan over een gewenste zwangerschap met een kans op het verliezen van haar kind bij niets doen. Als een studie dan mogelijk voordelen voor de foetus heeft, kan ze zich moreel verplicht voelen om deel te nemen en risico's en belasting voor haarzelf wegwuiven.[410] Deze medische kwetsbaarheid wordt vaak in verband gebracht met de therapeutische misconceptie. Therapeutische misconceptie beschrijft de situatie dat proefpersonen niet het verschil begrijpen tussen behandeling en wetenschappelijk onderzoek. Ondanks dat ze geïnformeerd zijn dat ze worden uitgenodigd om deel te nemen aan een *studie*, stemmen ze toe vanuit de hoop dat de *behandeling* aanslaat en dat ze er baat bij hebben. De emotionele situatie, de tijdsdruk en de wens om een gezond kind te krijgen maken zwangere vrouwen kwetsbaar voor therapeutische misconceptie van een studie-aanbod. Deze kwetsbaarheid wordt nog versterkt als de onderzoeker ook de behandelend arts van de vrouw is.

Gegeven deze kwetsbaarheden en het feit dat het uiteindelijk de zwangere vrouw is die kiest voor deelname van haarzelf en haar foetus aan wetenschappelijk onderzoek, is voor het besluitvormingsproces goede informatie en counseling zonder het uitoefenen van morele druk essentieel. De Embryowet voorziet daarin door niet alleen te beschrijven welke informatie moet worden gedeeld, maar ook te vereisen dat redelijkerwijs zeker is dat degenen van wie toestemming is vereist, deze naar hun inhoud hebben begrepen. Bovendien moeten de verstrekte inlichtingen

406 Regulation (EU) No 536/2014.

407 K. Kipnis, 'Vulnerability in research subjects: a bioethical taxonomy', In: National Bioethics Advisory Commission, *Ethical and policy issues in research involving human participants* (Vol.2), Betesda, MD: National Bioethics Advisory Commission 2001.

408 Sheppard 2016.

409 Kipnis 2001.

410 Sheppard 2016.

desgevraagd worden aangevuld (artikel 17 Embryowet). Hoewel het de zwangere vrouw is die beslist, zal in veel gevallen de partner betrokken zijn bij dit proces. Dit laatste is ook relevant in het kader van follow up studies bij het toekomstig kind, waarvoor ook de gezagdragende partner toestemming moet geven. Uit de gesprekken met de onderzoekers komt naar voren dat zij een meerwaarde zien in de betrokkenheid van een onafhankelijke counselor. Een onafhankelijke counselor kan bijvoorbeeld een onderzoeksverpleegkundige zijn die helemaal op de hoogte is van het onderzoek maar verder op afstand staat en niet betrokken is bij het onderzoek als zodanig, maar wel de patiënt kent. De tijd geven een beslissing te nemen is belangrijk. Eventueel kan het counselingsproces gefaseerd plaatsvinden. De onderzoekers geven allen aan dat zij het proces van informeren/counselen zien als onmisbaar element bij het beschermen van de autonomie van de zwangere vrouw.

6

Rechtsontwikkelingen in andere landen

6.1 Inleiding

Dit hoofdstuk beoogt een overzicht te geven van de (ontwikkelingen in de) buitenlandse regelgeving ten aanzien van de onderwerpen die in de Nederlandse Embryowet geregeld zijn. Aansluitend bij de voorafgaande hoofdstukken ligt de nadruk daarbij op de zes deelthema's die in deze evaluatie centraal staan. De meeste van die thema's hebben betrekking op handelingen (met name in het kader van wetenschappelijk onderzoek) met embryo's; daar zal dan ook het zwaartepunt van dit rechtsvergelijkend hoofdstuk liggen.
Bij het bespreken van de regelgeving elders richten wij ons vooral op wettelijke regelingen. In wetgeving opgenomen wettelijke bepalingen zijn publiekrechtelijk/dwingend van aard en komen 'in de publieke arena' - via een openbaar democratisch proces - tot stand. Daardoor nemen zij niet alleen een cruciale plaats in bij de normering van handelingen met embryo's, maar zijn de achterliggende overwegingen en het totstandkomingsproces ook beter toegankelijk. Dat in dit hoofdstuk ook vaak in ruimere zin over 'regelgeving' wordt gesproken, heeft te maken met het feit dat soms ook sprake is van normen die weliswaar niet direct afdwingbaar zijn, maar die niettemin gezaghebbend zijn en een richtinggevende functie kunnen hebben (zoals niet rechtstreeks verbindende internationale verdragen).
Het in dit hoofdstuk gegeven overzicht van de rechtsontwikkelingen in andere landen betreft niet alleen een loutere beschrijving van geldende wettelijke regelingen; hierin wordt ook aandacht geschonken aan (dilemma's bij) de totstandkoming en aanpassing van die regelingen, aan gehanteerde definities en hun reikwijdte en aan de gebruikte juridische instrumenten, zoals generieke verbodsbepalingen of vergunningsprocedures.
Bij het in kaart brengen van dit alles is uiteraard steeds de achterliggende vraag wat de ontwikkelingen in het buitenland en de verschillen en overeenkomsten tussen de wettelijke regelingen elders kunnen betekenen voor de (verdere ontwikkeling van de) Embryowet. De totstandkoming van die wet is niet alleen gepaard gegaan met veel discussie en controverse,[411] ook aanpassingen van de wet aan nieuwe (wetenschappelijke) ontwikkelingen verlopen doorgaans moeizaam. In hoofdstuk 5 is gebleken dat de wet in het licht van die nieuwe ontwikkelingen een aantal gebreken en lacunes vertoont. Binnen deze derde evaluatie is het derhalve de vraag of aan

411 Zie over de voorgeschiedenis van de Embryowet T.A.M. de Braake, 'Wetgeving inzake wetenschappelijk onderzoek met embryo's; enkele aandachtspunten', *TvGR* 1998, p. 273-286.

wetgeving en rechtsontwikkelingen in andere landen suggesties te ontlenen zijn hoe met die problemen in ons land kan worden omgegaan.

De opzet van dit hoofdstuk is als volgt. Par. 6.2 biedt een korte schets van de ontwikkelingen op internationaal en Europees niveau, gevolgd door een globaal overzicht in par. 6.3 van de ontwikkelingen op nationaal niveau in het buitenland, zowel in Europa als daarbuiten. In par. 6.4 volgt een meer diepgaande beschrijving van (de ontwikkelingen rond) de wetgeving in een vijftal landen. Dit betreft in de eerste plaats een drietal ons direct omringende landen (België, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk), die ook al in de vorige wetsevaluatie werden besproken. Daarnaast wordt de (ontwikkeling van) wetgeving van twee nieuwe landen, Spanje en Australië, besproken. Die paragraaf wordt afgesloten met een beschouwing waarin de vijf landen onderling worden vergeleken, in het bijzonder in relatie tot de zes deelthema's die in deze derde evaluatie centraal staan.

6.2 Globaal overzicht van rechtsontwikkelingen op internationaal en Europees niveau

Regelgeving in internationaal verband en Europees verdragsrecht

Van de in deze evaluatie besproken deelthema's die op internationaal niveau in (aanzetten tot) regulering hebben geresulteerd, is het onderwerp kiembaanmodificatie waarschijnlijk één van de eerste geweest. Reeds in 1982 stelde de Parliamentary Assembly van de Raad van Europa in een aanbeveling dat de menselijke waardigheid het recht inhield een genetisch patroon te erven dat niet kunstmatig is aangepast.[412] Minder uitgesproken positiebepalingen zijn te vinden in twee Unescoverklaringen van 1997 en 2005; daarin wordt alleen gezegd dat handelingen die effect kunnen hebben op iemands genoom slechts na grondige evaluatie mogen plaatsvinden en dat de invloed van de levenswetenschappen op toekomstige generaties in aanmerking moet worden genomen.[413] Het is opvallend dat juist de zich pas in een verdere toekomst aandienende mogelijkheden van ingrijpen in het menselijk genoom al aandacht kregen bij de eerste pogingen om op internationaal niveau een gemeenschappelijk normatief kader te ontwikkelen.[414] In het kader van de Raad van Europa kreeg de aanbeveling uit 1982 een vervolg in aanbevelingen die ook andere aspecten van embryoresearch betreffen, zoals Recommendation 1046 'on the Use of Human Embryos and Foetuses for Diagnostic, Therapeutic, Scientific, Industrial and Commercial Purposes' (1986), gevolgd door Recommendation 1100 'on the Use of Human Embryos ad Foetuses in Scientific Research' (1989).[415]

De belangrijkste stap binnen Europa voor wat betreft ontwikkeling van een normatief kader voor handelingen met embryo's en geslachtscellen is gezet met de totstandkoming in 1997 van de 'Convention on Human Rights and Biomedicine' van de Raad van Europa (Biogeneeskundeverdrag).

412 Parliamentary Assembly, Recommendation 934 (1982).

413 International Declaration on the Human Genome and Human Rights (1997) en Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (2005).

414 Aldus B. van Beers, 'Welkom in de CRISPR-dierentuin; juridische grenzen aan genetische modificatie van het nageslacht in het CRISPR-tijdperk', *NJB* 2019, p. 1722-1730.

415 T. te Braake, 'Research on human embryos', in: *Health Law, Human Rights and the Biomedicine Convention*, Leyden/Boston: Martinus Nijhoff Publ. 2005, p. 191-203.

Artikel 13 van dit verdrag verbiedt veranderingen in het menselijk genoom aan te brengen anders dan voor preventieve, diagnostische of therapeutische doelen.[416] Daarnaast is in het verdrag nog een ander verbod opgenomen dat van direct belang is voor de embryowetgeving, te weten artikel 18, tweede lid, dat het doen ontstaan van embryo's voor onderzoeksdoeleinden niet toelaat. Ruimte voor research met restembryo's is er wel, mits sprake is van 'adequate bescherming', aldus artikel 18, eerste lid. In Explanatory Report bij het Verdrag ontbreekt een verdere toelichting bij deze bepaling anders dan dat men geen standpunt heeft willen innemen over de toelaatbaarheid van embryoresearch als zodanig.
Verder is op basis van het Biogeneeskundeverdrag een protocol tot stand gekomen dat het kloneren van mensen verbiedt.[417] Dat protocol is door Nederland ondertekend met een interpretatieve verklaring waarin het verbod wordt beperkt tot handelingen waarmee de geboorte wordt beoogd van een menselijk individu dat genetisch identiek is aan een ander menselijk individu.[418] Ook het verdrag is door Nederland ondertekend, maar vooralsnog heeft Nederland zich op het standpunt gesteld dat niet tot ratificatie (waardoor het voor ons land rechtstreeks verbindend zou worden) zal worden overgegaan. Eén van de argumenten die de regering daarvoor in 2015 aanvoert, is dat bij ratificatie te veel voorbehouden moeten worden gemaakt (onder meer om de ontwikkeling van de medische wetenschap niet onnodig te belemmeren).[419] In het kader van het Biogeneeskundeverdrag is ten slotte ook nog overwogen een aanvullend protocol tot stand te brengen inzake de bescherming van het embryo en de foetus. Vanwege de grote verschillen tussen de Europese landen is het tot nu toe echter bij een voornemen gebleven. Dat illustreert hoe moeilijk het is om op internationaal niveau verder te komen dan het formuleren van globale normen die nationale wetgevers bovendien niet rechtstreeks binden. Wel is in 2004 nog een Additioneel Protocol tot stand gekomen inzake biomedisch onderzoek.[420] Dat heeft (mede) betrekking op onderzoek bij embryo's en foetussen in vivo, onder meer onderzoek tijdens de zwangerschap (artikel 18). Als zulk onderzoek geen direct voordeel oplevert voor de gezondheid van de vrouw of het (toekomstige) kind, dat is het alleen toegestaan als de resultaten de groep waartoe de zwangere, foetus of pasgeborene behoort, ten goede komen; voorts dient het onderzoek niet zonder betrokken 'proefpersonen' te kunnen worden uitgevoerd en mogen er alleen minimale risico's en belasting uit het onderzoek voortvloeien. [421]

Anders dan de bepalingen van het Biogeneeskundeverdrag is het Europese Verdrag voor de Rechten van de Mens wel bindend voor alle lidstaten van de Raad van Europa. De uitspraken van het Europese

416 Er is overigens veel discussie over de vraag hoe dit in algemene termen geformuleerde verbod te interpreteren is en wat de consequenties zijn voor de onderzoekspraktijk, zie o.a. V.L. Raposo, 'Crispr-Cas9 and the promise of a better future', *Eur Jnl Health Law* (26) 2019, p. 308-329.

417 Additioneel Protocol inzake het kloneren van mensen, *Trb.* 1998, 133.

418 Zie vergelijkbare formulering in artikel 24, onder f, Embryowet.

419 J.C.J. Dute, 'Buiten de (mensenrechten)orde? Over het niet ratificeren van het Biogeneeskundeverdrag door Nederland', *TvGR* 2015, p. 394-402.

420 Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research.

421 Artikel 18 (1): 'Research on a pregnant woman which does not have the potential to produce results of direct benefit to her health, or to that of her embryo, foetus or child after birth, may only be undertaken if the following additional conditions are met: i. the research has the aim of contributing to the ultimate attainment of results capable of conferring benefit to other women in relation to reproduction or to other embryos, foetuses or children; ii research of comparable effectiveness cannot be carried out on women who are not pregnant; iii the research entails only minimal risk and minimal burden.'

Hof voor de Rechten van de Mens (EHRM) hebben daarmee directe betekenis in de rechtsorde van de lidstaten. Overigens kan het Hof bij beantwoording van de vraag of een lidstaat de (in zeer algemene termen geformuleerde) verplichtingen uit het EVRM heeft geschonden, bepalingen uit het Biogeneeskundeverdrag in zijn beoordeling betrekken. Tot nu toe heeft dat overigens nauwelijks tot richtinggevende uitspraken geleid op het gebied van de embryowetgeving.[422] Gezien de gevoelige morele vragen die hier in het geding zijn, de snelle ontwikkelingen binnen de medische wetenschap en het ontbreken van consensus in Europa, komt de nationale wetgever hier een ruime beoordelingsvrijheid toe, aldus het Hof in zijn uitspraak in de zaak S.H. en anderen vs. Oostenrijk.[423] Wel merkt de Straatsburgse rechter nog op dat dit rechtsgebied vanwege de dynamische ontwikkelingen in de wetenschap en het recht door de lidstaten voortdurend opnieuw beoordeeld dient te worden.[424] Veelzeggend is in dit verband ook de uitspraak Parillo vs. Italië[425] over een klacht dat de Italiaanse wetgeving geen ruimte bood embryo's te doneren voor wetenschappelijk onderzoek. Ook in dit geval besliste het Hof dat de nationale wetgeving daarmee niet de aan lidstaten toekomende afwegingsruimte overschreed.

Regelgeving in het kader van de Europese Unie

Wat de EU betreft dient allereerst gekeken te worden naar het in 2000 tot stand gekomen Handvest van grondrechten van de Europese Unie. Dit bevat echter (voor zover in dit verband relevant) behalve een verbod op reproductief kloneren ook een verbod van eugenetische praktijken 'met name die welke selectie van personen tot doel hebben' (artikel 3, tweede lid). De EU kent verder geen regelgeving die als zodanig op het handelen met embryo's en geslachtscellen betrekking heeft, althans niet primair vanuit het perspectief van hun beschermwaardigheid.[426] Standpunten en regels op dat gebied zijn wel te vinden in een enkele richtlijn of verordening van de EU waar de beschermwaardigheid van het embryo zijdelings, vanuit het specifieke gezichtspunt van de betreffende richtlijn of verordening, aan de orde komt.
In dit verband is allereerst te wijzen op richtlijn 98/44/EG over de wettelijke bescherming van biotechnologische uitvindingen. In de preambule van de Richtlijn (overweging 40) wordt gesteld dat er binnen de EU consensus is over het uitgangspunt dat ingrijpen in de kiembaan en kloneren van mensen niet aanvaardbaar is en dat het daarom van belang is de werkwijzen die dat mogelijk maken ondubbelzinnig van octrooieerbaarheid uit te sluiten. Voor wat betreft beide procedures gebeurt dat in artikel 6 van de richtlijn. De richtlijn heeft overigens ook geleid tot een uitspraak van het Gerechtshof van de EU over de vraag wat als een 'embryo' moet worden beschouwd in de zin van

422 Zie voor een overzicht bijv. A. Tymofeyeva, 'The human embryo in the case-law of the European Court of Human Rights', *Russian Jnl Comparative Law* (10) 2016, p. 140-153.

423 EHRM 3 november 2011, nr. 57813/00 (*S.H. en anderen t. Oostenrijk*).

424 Zie ook de uitspraak van het EHRM in de zaak Costa en Pavan tegen Italië (28 augustus 2012, 54270/10): als staten de toegang tot voortplantingstechnieken beperken, moeten zij wel een evenwichtige belangenafweging maken (en zorgen dat hun wetgeving consistent is), maar zij hebben daarbij een ruime 'margin of appreciation'.

425 EHRM 27 augustus 2015, nr. 46470/11 (*Parrillo t. Italië*).

426 Er is echter wel EU-wetgeving (Richtlijn 2004/23/EG) inzake kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen; de richtlijn is in ons land geïmplementeerd in de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal die in 2003 tot stand kwam en in 2007 met het oog op de genoemde EU-richtlijn is herzien.

artikel 6 van die Richtlijn.[427] Volgens het Hof vormen alle organismen "capable of commencing the process of development of a human being" – bijvoorbeeld ook de cel(len) die tot stand komt/komen bij SCNT – een embryo in de zin van de richtlijn. In een latere uitspraak van 2014 heeft het EU Hof van Justitie deze omschrijving toegespitst op embryo's die tot stand zijn gekomen door parthenogenesis: "(...) in order to be classified as a 'human embryo', a non fertilised human oocyte must necessarily have the inherent capacity of developing into a human being".[428] Ook in de EU-Verordening 536/2014 inzake klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CTR) klinken – wederom langs indirecte weg – gemeenschappelijke EU-opvattingen door. In het verlengde van de vroegere Richtlijn 2001/20/EG inzake good clinical practice bij het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek bij mensen (die al eerder een dergelijke bepaling bevatte), verbiedt artikel 90 van die verordening klinisch onderzoek met gentherapie als dat leidt tot verandering van de in de kiembaan vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon.[429] De CTR bevat overigens ook een bepaling voor klinische proeven met zwangeren of borstvoeding gevende vrouwen (artikel 33). De voorwaarden voor dergelijk onderzoek, als dat niet-therapeutisch is – dat wil zeggen geen direct voordeel oplevert voor '(...) zwangere of borst voeding gevende vrouwen, of haar embryo, foetus of kind na de geboorte (...)' – komen overeen met die zijn neergelegd in artikel 18 van het additionele protocol inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek, behorende bij het Biogeneeskundeverdrag: onderzoek kan alleen met de beoogde groep worden uitgevoerd; resultaten komen vrouw, foetus of embryo ten goede; en risico's en bezwaren van onderzoek zijn minimaal.
Overheden voeren via de voorwaarden voor financiering van onderzoeksprojecten overigens ook beleid ten aanzien van embryoresearch. Het *Horizon 2020* onderzoeksprogramma van de EU kent strikte voorwaarden voor onderzoek met menselijke embryo's. Daarin weerspiegelt zich de terughoudende opstelling waarvan (niet alleen in het Biogeneeskundeverdrag maar ook) in veel EU-lidstaten sprake is. Geen financiering is mogelijk van onderzoek dat gericht is op reproductieve klonering van mensen, op het aanbrengen van veranderingen in het menselijk genoom die overgeërfd kunnen worden, en op het creëren van embryo's uitsluitend voor onderzoeksdoeleinden of voor het verkrijgen van embryonale stamcellen (inclusief de techniek van celkerntransplantatie). Ook onderzoek dat leidt tot vernietiging van menselijke embryo's is niet subsidiabel. Voor onderzoek met humane stamcellen geldt dat eventuele financiering afhangt van het onderzoeksvoorstel in kwestie en van de vraag of de wetgeving in de lidstaten waarin het onderzoek wordt uitgevoerd, de beoogde onderzoeksactiviteiten toestaat.[430]

Beschouwing

In internationaal verband is het, zo dat al het streven was, niet tot een gemeenschappelijk normatief kader ten aanzien van handelingen met embryo's en geslachtscellen gekomen. Het is gebleven bij internationale verklaringen en andere vormen van 'soft law'. Voor zover er van een gedeeld systeem van normen sprake is, is dat te danken aan internationale wetenschappelijke of beroepsorganisaties,

427 HvJ EU 18 oktober 2011, C-34/10, ECLI:EU:C:2011:669 (*Oliver Brustle tegen Greenpeace eV.*).

428 HvJ 18 december 2014, C-364/13, ECLI:EU:C:2014:2451. Het Hof verwijst naar de huidige wetenschappelijke inzichten dat een eicel op zichzelf niet het inherente vermogen heeft zich tot mens te ontwikkelen.

429 Die formulering roept overigens ook weer interpretatie vragen op; zie daarover Gezondheidsraad/COGEM, *Ingrijpen in het DNA van de mens; morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*, Den Haag: GR 2017, p. 37-38.

430 Horizon 2020 Framework Programme Regulation (EU) No. 1291/2013.

zoals de International Society for Stem Cell Research (ISSCR).[431] Al hebben zulke standaarden geen bindend karakter, zij kunnen juridisch wel betekenis hebben (of krijgen), bijvoorbeeld wanneer in nationale wetgeving naar dergelijke documenten wordt verwezen.
Ook de op Europees niveau vastgestelde normen betreffen vooral niet bindende verklaringen en aanbevelingen. Met het Biogeneeskundeverdrag is een potentieel belangrijke stap gezet naar een gemeenschappelijk kader, zij het dat het in dat verdrag is gebleven bij enkele in algemene termen gestelde verboden waarvan de juridische implicaties nog onvoldoende in de rechtspraak verhelderd zijn. Bovendien is het slechts rechtstreeks bindend voor de landen die tot ratificatie zijn overgegaan. Het kan wel indirect invloed hebben op de rechtspraak van het EHRM, maar dat hof blijft vooralsnog zeer terughoudend met normstelling op het gebied van embryoresearch en kunstmatige voortplanting. Alles bijeengenomen moet worden geconcludeerd dat er op Europees niveau hooguit op onderdelen aanzetten zijn gedaan voor de ontwikkeling van een gedeeld juridisch kader voor handelingen met embryo's. Dat alles heeft ongetwijfeld te maken met de grote verschillen tussen Europese landen in benadering en in maatschappelijke en ethische opvattingen ten aanzien van deze materie.
Met deze omstandigheid heeft klaarblijkelijk ook de Europese Unie te maken. Ook in dat kader is immers geen regelgeving tot stand gekomen die als zodanig op de beschermwaardigheid van het embryo (of van celmateriaal dat daarmee te vergelijken is) betrekking heeft. Afgezien van 'indirecte regulering' van embryoresearch via het instrument van de financieringsvoorwaarden ten aanzien van Europese research-projecten, zijn juridische standpuntbepalingen alleen zijdelings tot stand gekomen in het kader van enkele richtlijnen en verordeningen die primair gericht zijn op een ander of breder onderwerp (octrooien; klinisch geneesmiddelenonderzoek).

6.3 Regelgeving op nationaal niveau

Ontwikkelingen tot 2000

Aan de totstandkoming van regelgeving ten aanzien van het embryo liggen fundamentele ontwikkelingen in de biotechnologie en de biomedische wetenschappen ten grondslag. In de jaren 70 van de vorige eeuw worden enkele belangrijke mijlpalen op dit gebied bereikt. Men denke aan het groeiend vermogen om in te grijpen in de menselijke cel (met name door DNA-recombinatie) en de mogelijkheid van *in vitro* bevruchting van de menselijke eicel, waardoor het embryo direct toegankelijk wordt voor menselijke interventie. Vooral die laatste ontwikkeling is van belang, omdat de morele en juridische status van het embryo daarmee op de agenda kwam, om daar vervolgens niet meer van te verdwijnen.[432] Tot wetgeving hebben deze ontwikkelingen in die jaren niet direct geleid; wel al tot reflectie op de te verwachten mogelijkheden op het gebied van de genetica, inclusief de

431 G. Daley, I. Hyun e.a., 'Setting Global Standards for Stem Cell Research and Clinical Translation: the 2016 ISSCR guidelines', *Stem Cell Reports* 2016, p. 787-797.

432 De morele en juridische status van de foetus (de situatie van het embryo na innesteling als sprake is van een zwangerschap) was uiteraard al eerder onderwerp van maatschappelijke en ethische discussie; zie vooral de abortuswetgeving die in veel landen van oudere datum is dan de embryowetgeving.

mogelijkheid van ingrijpen in het menselijk genoom.[433] In de jaren 80 is sprake van groeiende discussies en een toenemend aantal rapporten over het thema 'handelingen met geslachtscellen en embryo's'.[434]

Vanaf 1990 wordt binnen een aantal landen de ontwikkeling van nationale 'embryo-wetgeving' in gang gezet.[435] Het gaat daarbij overigens zeker niet alleen om wetten die zich primair op de bescherming van het embryo richten, maar ook om wetten waarvan dit aspect een onderdeel vormt. Voorbeelden in Europa zijn de Britse 'Human Fertilisation and Embryology Act' (1990), de Duitse 'Embryonenschutzgezetz' (1990), de Zweedse wet concerning 'Research on Fertilised Eggs' (1991), de Oostenrijkse 'Fortpflanzungsmedizingezetz' (1992), de Noorse Act on the 'Medical Use of Biotechnology' (1994), Estland's 'Embryo Protection and Artificial Fertilisation Act' (1997), de Deense 'Act on Artificial Fertilisation' (1997), de Israelische 'Prohibition of Genetic Intervention Act' (1999) en de Finse 'Medical Research Act' (1999). Al deze wetten (of wettelijke bepalingen) kwamen tot stand vanuit het inzicht dat de voortgang van de biomedische wetenschappen fundamentele vragen oproept die nadere regulering vroeg of laat onontkoombaar maken.
In verband met de 'vertaling' van (complexe, nieuwe) wetenschappelijke kennis naar maatschappelijke en ethische vragen (en daaruit voortvloeiende normering) vervullen deskundigen uit de academische wereld en officiële adviesorganen van meet af aan een belangrijke rol. Voorbeeld bij uitstek is het 'Warnock Report' dat in 1984 werd uitgebracht en de basis zou gaan vormen voor de Britse embryowetgeving.[436]

Uit de benaming van bovengenoemde wetten in de verschillende landen komt al naar voren dat de regulering van handelingen met embryo's in uiteenlopende wetgevingscontexten plaatsvindt. In de eerste decade van embryowetgeving is de invalshoek soms die van kunstmatige voortplanting (Oostenrijk, Denemarken), soms die van bescherming van het embryo bij research (Duitsland, Zweden, Israël), soms een combinatie van die twee (VK en Estland) en soms die van medisch-wetenschappelijk onderzoek in bredere zin, dat wil zeggen niet alleen met mensen, maar ook met embryo's en foetussen (Finland). Doel en vertrekpunt van die wetgeving of wettelijke bepalingen zijn wel steeds gemeenschappelijk: grenzen stellen (strenge of minder strenge) aan handelingen met embryo's in het licht van de beschermwaardigheid van het embryo. Afhankelijk van de betreffende nationale wetgeving mag die beschermwaard ofwel niet, ofwel in bepaalde mate worden afgewogen tegen andere waarden en belangen, zoals de voortgang van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dat laatste vanuit de gedachte dat (enige ruimte voor) wetenschappelijk onderzoek onder andere van belang is voor de gezondheid van het toekomstige kind en het bieden van hulp aan mensen met fertiliteitsproblemen. In de meeste landen houdt de beschermwaardigheid van het embryo verband

433 Zie bijv. in ons land het rapport van de KNAW-Commissie genetische manipulatie en de Gezondheidsraad uit 1977 en in de VS het rapport 'Splicing life, the social and ethical issues of genetic engineering with human beings' van de President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research uit 1982.

434 In ons land brengt de Gezondheidsraad verschillende rapporten uit die (mede) betrekking hebben op onderzoek met embryo's, zoals het Interimadvies inzake in vitro fertilisatie (1984) en het Advies kunstmatige voortplanting (1986).

435 Hiervoor is al het Biogeneeskundeverdrag van de Raad van Europa genoemd dat ook in de jaren 90 tot stand kwam; het idee om zo'n verdrag over mensenrechten en ontwikkelingen in de biomedische wetenschappen op te stellen ontstond in de Parlementaire Assemblee in 1989; het initiatief daartoe werd in 1991 overgenomen door het RvE-Comité van Ministers.

436 *Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology*, Cmnd. 9314, London 1984.

met de gedachte dat dit een specifieke morele status heeft, die meer is dan die van een klompje cellen, maar tegelijk ook minder dan die van een levende persoon.
Al in het begin van deze eerste 'wetgevingsgolf' loopt de mate waarin er ruimte is voor embryoresearch sterk uiteen, en wel van een strikt verbod (Duitsland, Oostenrijk, aanvankelijk ook Noorwegen) tot de mogelijkheid van onderzoek met restembryo's (bijvoorbeeld Denemarken en Nederland) respectievelijk het (in het kader van een vergunningensysteem) toestaan van het creëren en gebruiken van embryo's voor researchdoeleinden (Verenigd Koninkrijk). Dat er in sommige jurisdicties meer ruimte is voor embryoresearch wil overigens niet zeggen dat er geen andere begrenzingen zijn. Voorbeelden zijn het verbod embryo's langer dan 14 dagen voor onderzoek in leven te houden; de beperking tot onderzoek dat noodzakelijk is voor een aantal vaak strikt omschreven onderzoeksdoeleinden; en de eis van vrije, specifieke en volledig geïnformeerde toestemming van degenen van wie de betreffende gameten of embryo's afkomstig zijn.

In de jaren 90 doet zich opnieuw een tweetal belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen voor die hun doorwerking hebben in het maatschappelijk debat over en regulering van embryoresearch zoals dat zich voltrekt na 2000. In de eerste plaats wordt gedoeld op de klonering van het schaap Dolly (1997) waaruit bleek dat nieuw leven in plaats van door versmelting van een mannelijke en vrouwelijke geslachtscel ook kan ontstaan door transplantatie van de kern van somatische cellen naar ontkernde eicellen. Deze celkerntransplantatie – 'somatic nuclear cell transfer' (SNCT), ook wel (nogal verwarrend) aangeduid als 'therapeutisch kloneren' – leek in beginsel ook bij mensen mogelijk. De tot op dat moment gebruikelijke definitie van het embryo als het product van bevruchting van de eicel door een zaadcel, kwam daarmee onder druk te staan. 'Dolly' maakte uiteraard ook veel discussies los over het kloneren van mensen waardoor twee verschillende individuen een identiek genoom zouden kunnen hebben.[437]
De tweede ontwikkeling betreft het aan het eind van de jaren 90 beschikbaar komen van pluripotente stamcellen die uit de blastocyste (een vroege ontwikkelingsvorm van het embryo) worden gehaald, de zogenaamde embryonale stamcellen. Deze nog niet gedifferentieerde cellen kunnen zich in principe ontwikkelen tot elk van de meer dan 200 celtypen die in een volwassen mens te vinden zijn en zouden daarmee een belangrijke rol kunnen spelen in de regeneratieve geneeskunde. Ook deze ontwikkeling heeft geleid tot hernieuwde discussie over het embryo, nu als bron van waardevolle stamcellen, en daarenboven over de status en beschermwaardigheid van die embryonale (stam)cellen zelf en de toelaatbaarheid van verschillende vormen van verkrijging van die cellen.

Bij het aanbreken van de eeuwwisseling was er in een meerderheid van de landen trouwens nog geen sprake van embryowetgeving. Dat geldt niet alleen voor Europa, maar ook daarbuiten, en ook voor een aantal landen waar men – gelet op het niveau van sociaaleconomische en medisch-technologische ontwikkeling – wel dergelijke regelgeving zou verwachten. Overigens vond en vindt de regulering van embryoresearch in sommige landen (zoals Israël en China) maar ten dele via wetgeving plaats. In die landen is via richtlijnen, ontwikkeld door beroepsorganisaties, adviescolleges of daartoe gemandateerde instanties, nadere regelgeving tot stand gebracht.[438] Net als

437 Kloneren van mensen is overigens ook op andere wijze mogelijk dan alleen door celkerntransplantatie, en was ook al eerder onderwerp van regelgeving, zoals in de Britse HFEA en de Duitse EScgG, beide daterend van 1990.

438 Zie over 'a public and a private ordering approach' R.M. Isasi, B.M. Knoppers, 'Mind the gap: policy approaches to embryonic stem cell and cloning research in 50 countries', *EJHL* (13) 2006, p. 9-26.

internationaal, komen ook op nationaal niveau nog alternatieve reguleringsvormen voor, zoals het verbinden van bepaalde verboden of voorwaarden aan de verlening van subsidies voor wetenschappelijk onderzoek. Een voorbeeld (naast het al eerdergenoemde EU-Horizon 2020 programma) is het Amerikaanse 'Dickey-Wicker Amendment' dat sedert 1995 federale financiering verbiedt voor het creëren van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek of voor onderzoek waarin aan embryo's schade wordt toegebracht.[439]

Ontwikkelingen vanaf 2000

Vanaf de eeuwwisseling komt het proces van wetgeving pas echt goed op gang. Vooral in de periode 2000-2010 is een proliferatie van embryowetten zichtbaar. Wederom geldt dat die wetten of wel specifiek op bescherming van het embryo gericht zijn of wel een bredere strekking hebben waarin dan de regels voor handelingen met embryo's en gameten worden 'meegenomen'. De Nederlandse Embryowet van 2002 past in die ontwikkeling. Andere landen die in het eerste decennium van de 20ste eeuw tot regelgeving kwamen, zijn Litouwen ('Law on Biomedical Research', 2000), Griekenland ('Law on Medically Assisted Reproduction', 2002), Frankrijk ('Bioethics Law', 2004),[440] Zwitserland ('Federal Act on Research on Surplus Embryos and Embryonic Stem Cells', 2004), Italië ('Law on Medically Assisted Reproduction', 2005),Czech Republic ('Act on Research on Human Embryonic Stem Cells and Related Activities', 2006), Portugal ('Law on Medically Assisted Procreation', 2006) en Spanje ('Law on Assisted Human Reproduction Techniques', 2006).[441] Vergeleken bij het voorafgaand decennium lijkt hierbij tot op zekere hoogte sprake van een verschuiving van het zwaartepunt in wetgevingsactiviteiten van de noordelijke helft van Europa naar Midden- en Zuid-Europa.
Intussen komt ook in andere (voornamelijk westerse) landen buiten Europa regelgeving tot stand. Voorbeelden zijn Australië ('Research involving Human Embryos Act', 2002), Canada ('Assisted Human Reproduction Act', 2004), Singapore ('Human Cloning and otherwise Prohibited Practices Act', 2004) en Nieuw-Zeeland ('Act on Human Assisted Reproductive Technology', 2004). Overigens ziet men ook in deze periode dat normstelling op dit terrein deels plaatsvindt via niet-wettelijke instrumenten, zoals richtlijnen en gezaghebbende adviezen. Dat is bijvoorbeeld het geval in Japan ('Guidelines for Derivation and Utilization of Human Embryonic Stem Cells') [442] en Israël ('Report on the Use of Embryonic Stem for Therapeutic Research', 2001).[443] In de Verenigde Staten, waar het Congres niet in staat bleek op dit terrein wetgeving op federaal niveau tot stand te brengen, spelen nationale richtlijnen eveneens een grote rol, tezamen met het stellen van voorwaarden aan 'public funding' van bepaalde researchactiviteiten.[444] Wel is sprake van (uiteenlopende) wettelijke regelingen op het niveau van de afzonderlijke staten, zoals Californië, New Jersey, Massachusetts, New York, Wisconsin, Illinois en Maryland.

439 Matthews & Morali 2020.

440 No. 2004-800.

441 Zie voor een korte beschrijving van de wetgeving in de meeste van de genoemde landen: F.P. Busardo e.a., 'The Evolution of Legislation in the Field of Medically Assisted Reproduction and Embryo Stem Cell Research in European Union Members', BioMed Research International 2014; https://doi.org/10.1155/2014/307160.

442 Opgesteld door Japan Ministry of Education, Science and Technology.

443 Opgesteld door Israël Academy of Science and Humanities.

444 Matthews & Morali 2020; A. Elstner e.a., 'The changing landscape of European and international regulation on embryonic stem cell research', *Proceedings of the International Symposium of the European Human Embryonic Stem Cell Registry* 2008, p. 101-108.

In veel landen komt het inmiddels ook tot aanpassing van reeds bestaande regelingen, soms ook van wetgeving die pas enkele jaren daarvoor tot stand is gekomen. Behalve veranderende politieke omstandigheden, zoals wisselende regeringscoalities, speelt daarbij vooral de snel voortgaande wetenschappelijk ontwikkeling een rol. Dat geldt met name voor de eerdergenoemde ontwikkelingen betreffende het tot stand brengen van embryo's door celkerntransplantatie en verkrijging respectievelijk gebruik van humane embryonale stamcellen. In het licht daarvan schieten reeds bestaande regelingen tekort. Soms is het zelfs zo dat een voorgestelde wet nog vóór parlementaire goedkeuring moet worden bijgesteld. Een voorbeeld is de Nederlandse Embryowet: was het begrip 'embryo' in de eerste voorstellen voor die wet gedefinieerd in termen van versmelting van zaad- en eicellen,[445] toen de geboorte van kloonschaap 'Dolly' aannemelijk maakte dat menselijke embryo's ook op andere manieren zouden kunnen ontstaan, werd in de wet voor een andere omschrijving gekozen, te weten 'cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens'.
De snelle wetenschappelijke ontwikkelingen gaven in sommige landen ook aanleiding tot aanvulling of wijziging van bestaande wetgeving. Dat is bijvoorbeeld het geval in Duitsland (waar naast de 'Embryonenschutzgesetz' in 2002 de 'Stammzellgesetz' tot stand komt) en het Verenigd Koninkrijk (waar de HFEA in 2008 op een groot aantal punten is aangepast om aan nieuwe ontwikkelingen recht te doen).[446] Andere landen waar de bestaande wetgeving wordt aangepast of aangevuld zijn onder meer Israël (wijziging van de 'Prohibition of Genetic Intervention Act', 2004), Denemarken ('Law on Artificial Fertilisation and Related Activities', 2006), Zweden ('Genetic Integrity Act', 2006), Finland ('Act on Assisted Fertility Treatments', 2006), Noorwegen (herziening van de 'Act on Medical Use of Biotechnology Act', 2007), en Frankrijk (wijzigingen van de bestaande bio-ethiek wetgeving – 'Loi no. 2004-800 relative a la bioethique' – in 2009 en 2011).

Soms wordt niet voor aanpassing van een bepaling gekozen, maar voor een nadere interpretatie daarvan, zodanig dat de nieuwe ontwikkelingen in de bestaande wettelijke kaders kunnen worden ondergebracht. Een duidelijk voorbeeld is het Fagniez rapport, in Frankrijk opgesteld door een parlementslid op verzoek van de regering ter voorbereiding van de revisie in 2009 van de Bio-ethiekwet van 2004.[447] De Franse wetgeving verbiedt het maken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden. Het rapport stelt niet voor dat uitgangspunt te wijzigen, maar wel om ruimte te scheppen voor het creëren van embryo's door SCNT. Dat laatste lijkt op het eerste gezicht lastig, want Frankrijk wilde tegelijkertijd de mogelijkheid houden om het Biogeneeskundeverdrag (zie par. 6.2) te ratificeren. Dat verdrag verbiedt in artikel 18, tweede lid, het doen ontstaan van embryo's voor researchdoeleinden. Hier schiet echter het globale, niet scherp omschreven karakter van die bepaling de Fransen te hulp. Want deze bevat geen definitie van wat onder 'embryo' moet worden verstaan. Ten tijde van de totstandkoming van het verdrag (nog net in het pro-Dolly-tijdperk) was daarmee mogelijk alleen bedoeld het door bevruchting ontstane embryo; men kon immers nog niet gedacht hebben aan het SCNT-embryo. Volgens het Fagniez rapport is er veel te zeggen voor die opvatting (dat laatste overigens ook vanwege de vermoedelijk beperkte mate van levensvatbaarheid van het door celkerntransplantatie ontstane embryo). Het rapport concludeert dat de betreffende

445 *Kamerstukken II* 1992/93, 23016, nrs. 1-2.

446 Al eerder, in 2001, was in het VK mede gelet op de mogelijkheden op het vlak van celkerntransplantatie, de 'Human Reproductive Cloning Act' tot stand gekomen.

447 P.L. Fagniez, *Cellules souches en choix éthiques, Ministere de la santé et des solidarités*, Parijs: La doc. francaise 2006.

verdragsbepaling hoe dan ook onduidelijk is en daarom geen beletsel hoeft te zijn om zowel het verdrag te ratificeren, als SCNT in het licht van de nationale wetgeving toe te staan.[448]
In enkele andere landen, zoals Spanje en Finland, is men op vergelijkbare wijze met het verbod van artikel 18, tweede lid, Biogeneeskundeverdrag omgegaan. Beide landen hadden – anders dan Frankrijk in 2006 – het verdrag al geratificeerd, maar wilden onderzoek met SCNT-embryo's niet onmogelijk maken.[449] Ook Finland verkoos bestaande wetgeving (Medical Research Act, 1999) niet te wijzigen; de Spaanse wet (Law on Biomedical Research, 2017) bevat daarentegen wel een nieuwe definitie van 'embryo' waarin naar de 'bevruchte eicel' verwezen wordt.[450]
De wetgeving van na het jaar 2000 laat een verdere differentiatie zien. Zoals in de jaren 90 ook al het geval was, komen nieuwe regels inzake handelingen met embryo's en geslachtscellen vaak tot stand in het kader van wetgeving die in ruimere zin op kunstmatige voortplanting betrekking heeft (en dan ook vele andere onderwerpen regelt, zoals kunstmatige inseminatie, eiceldonatie, IVF en pre-implantatie genetische diagnostiek). Maar er komen ook nieuwe soorten wetten bij, meer specifiek gericht op de nieuwe ontwikkelingen ten aanzien van embryonale stamcellen, zoals de Stammzellgesetz in Duitsland.
Wat niet verandert is het grote verschil in inhoudelijke posities, dat wil zeggen in hetgeen verboden dan wel toegestaan is, of in de daarbij geldende voorwaarden en uitzonderingen. Overigens blijft het zo dat de meerderheid van landen grosso modo een middenpositie lijkt in te nemen tussen strenge (verbods)wetgeving (zoals in Oostenrijk en Italië) en de betrekkelijk liberale regelgeving in landen als Zweden, België en het VK. Wat embryoresearch betreft komt dat erop neer dat onderzoek met surplus embryo's in veel landen is toegestaan, maar het maken van embryo's voor onderzoeksdoelen niet.[451]
Die middenpositie komt ook tot uiting in de nieuwere regelgeving met betrekking tot het onderzoek met embryonale stamcellen, tot stand gekomen kort voor het jaar 2000 of in de jaren daarna. Van de in een publicatie van Isasi en Knoppers genoemde 21 landen gebeurt dat in 16 landen via wetgeving, in 5 via richtlijnen.[452] Daarnaast is er een minderheid van landen die de verkrijging van embryonale stamcellen door gebruik van surplus embryo's en onderzoek daarmee verbieden, aldus deze auteurs. Enkele landen laten onder zeer strikte voorwaarden wel weer de import van dergelijke cellen toe (het bekendste voorbeeld is Duitsland). Veel landen hebben overigens geen expliciete regels over onderzoek met embryonale stamcellen of het tot stand brengen van embryo's door celkerntransplantatie (dat geldt trouwens ook voor ons land). Wat verboden is dan wel toegestaan,

448 Zie hierover o.a. W. Dondorp & G. de Wert, 'On waving the embryos banner. Embryonic stem cell research and moral reasoning in recent reports from the USA, the Netherlands and France', in: J. Gunning, S. Holms (eds), *Ethics, Law and Society,* London: Routledge 2017, en S. Hennette-Vauchez, 'Words count: how interest in stem cells has made the embryo available – a look at the French law of bioethics', *Med. Law Review* (17) 2009, p. 52-75.

449 'Hence, they simply decided (explicitly in the case of Spain, implicitly in the case of Finland) to state that the product of a nuclear transfer would never be an embryo because the procedure did not include any kind of fertilisation," aldus I. de Miguel Beriain, 'What is a human embryo? A new piece in the bioethics puzzle', *Croat. Med. Jnl.* 55 (2014), p. 669-671.

450 Zie hierover ook Pereira Daoud e.a. 2020.

451 Busardo e.a. 2014, p. 10.

452 Where public policy has been adopted', aldus Isasi en Knoppers, 'most countries allow the procurement of hESC lines and research on supernumerary embryos (....).' R.M. Isasi, B.M. Knoppers, 'Beyond the permissibility of embryonic and stem cell research: substantive requirements and procedural safeguards', *Human Reproduction* (21) 2006, p. 2474-2481. 'Een vergelijkbaar beeld wordt geschetst in M.N. Slabbert, M.S. Pepper, 'A global comparative overview of the legal regulation of stem cell research and therapy: lessons for South Africa', *South African Journal of Bioethics and Law* (8) 2015-2, p. 12-22.

kan in die situatie hooguit worden bepaald door (ruimere of juist strikte) interpretatie van wél bestaande regels.

Al betrekkelijk kort na het jaar 2000 doen zich nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen voor die de bestaande regelgeving opnieuw onder druk zetten. Een zeer belangrijke ontwikkeling (vanaf de jaren 2006-2007) is de mogelijkheid van het maken van zogenaamde 'induced pluritotent stemcells' (iPSC) of iPS-cellen. Bestonden pluripotente cellen voorheen alleen in de vorm van embryonale stamcellen, deze kunnen nu ook worden verkregen door directe herprogrammering van somatische cellen;[453] er zijn bij die techniek geen embryo's meer nodig om aan pluripotente cellen te komen. Meer recente ontwikkelingen betreffen het doen ontstaan van mens-dier chimaeren (waarbij menselijke pluripotente cellen in een dierlijk embryo worden ingebracht), de ontwikkeling van de CRISPR/Cas techniek ('knippen en plakken' in het DNA; hierdoor is de mogelijkheid van kiembaanmodificatie weer opnieuw ter discussie komen te staan), het maken van kunstmatige gameten (die een functionele equivalent kunnen zijn voor menselijke zaad- en eicellen), de mogelijkheid om met iPCS- en andere niet-embryonale stamcellen embryo-achtige structuren te maken (die bijvoorbeeld kunnen worden gebruikt als onderzoeksmodel voor embryonale ontwikkeling), en ten slotte het kunnen doorkweken van embryo's voorbij de veertiendagengrens (waardoor de vraag rijst hoe dwingend die grens eigenlijk is).[454] Door deze ontwikkelingen is ook de focus van de discussie over regulering verschoven: lag deze lange tijd op de bijzondere status van het embryo (de bevruchte eicel en de vroegste ontwikkelingsstadia daarvan), ten gevolge van bovengenoemde ontwikkelingen ligt deze thans primair op de status en beschermwaardigheid van embryo-achtige structuren en andere soorten cellen en daaruit gevormde entiteiten. Voor zover deze een bepaalde mate van bescherming verdienen, rijst dan ook de vraag hoe die kan worden vormgegeven binnen de bestaande wettelijke kaders.
Dat de te regelen materie complexer wordt, lijkt een voortvarend wetgevingsbeleid om op die nieuwe ontwikkelingen te responderen, te bemoeilijken. Dat heeft overigens niet alleen te maken met het feit dat de voortgang van de wetenschap door de wetgever moeilijk bij te houden is (zeker in de landen waar minder flexibele, in generieke verboden geformuleerde wettelijke bepalingen die wetgeving domineren), maar ook met het feit dat samenlevingen in toenemende mate pluriform zijn (waardoor consensusvorming steeds lastiger is) en er tegelijk veel andere problemen zijn die de aandacht van de politiek vragen en waarover compromissen moeten worden gesloten.
Waar het tot stand brengen van nieuwe wetgeving moeilijk blijkt, worden wel tussenstappen genomen, zoals het vragen van advies aan wetenschappelijke verenigingen, adviesraden[455] of nationale ethiekcommissies.[456] Ook is sprake van het uitzetten van wetenschappelijk onderzoek naar ethische, juridische en maatschappelijke aspecten, anticiperend op of ter voorbereiding van nieuw

453 Met als bijkomend voordeel dat de eigen lichaamscellen van de patiënt als startpunt gebruikt kunnen worden, zodat het risico op afstoting wordt verminderd.

454 Zie over deze ontwikkelingen uitvoerig hoofdstuk 3 van dit rapport.

455 Zoals de National Health and Medical Research Council in Australië, of de National Council of Ethics for the Life Sciences in Portugal.

456 Voorbeelden zijn adviezen van de Duitse Nationale Ethikrat en het Franse Comite Consultatif National d'Ethique. De Swedish National Council on Medical Ethics riep de regering in 2018 op om de wetgeving inzake gentechnologie opnieuw te bezien, nu sinds de totstandkoming van de 'Genetic Integrity Act' (2006) sprake is van nieuwe technologieën die niet door de wet geregeld worden. Er was een nationale strategie nodig om aan de in het geding zijnde waarden recht te doen.

beleid. Soms komt het ook, zoals in ons land en Australië, tot gericht onderzoek naar het functioneren en mogelijke beperkingen van bestaande wetgeving.[457] Ten slotte lijkt er ook sprake van toenemende aandacht voor het belang van het vaker betrekken van het publiek, ook vanwege de noodzaak van het behoud van het maatschappelijk draagvlak.[458] Dan kan gebeuren via peilingen onder de bevolking,[459] maar ook door het meer actief betrekken van burgers via publieksconsultaties en burgerfora. Voorbeelden daarvan zijn niet alleen in ons land te vinden (de huidige publieksdialogen, zie hoofdstuk 4), maar ook elders, zoals in het VK en Nieuw-Zeeland.[460]

Beschouwing

Hoe kan de stand van zaken betreffende de embryowetgeving op nationaal niveau anno 2020 worden samengevat? Nog steeds vanuit het oogpunt van beschermwaardigheid kijkend naar wat wel en wat niet toelaatbaar wordt geacht, is het beeld in wezen niet anders dan hierboven al geschetst. Er is sprake van aanzienlijke verschillen tussen landen of, en zo ja in welke mate, de steeds complexer wordende materie van het omgaan met geslachtscellen, embryo's en daarvan afgeleide of nagemaakte entiteiten is geregeld. Als van regeling van (aspecten van) de materie sprake is, dan blijkt voor zeer verschillende vormen van regulering gekozen te worden: wettelijk of niet-wettelijk; indien wettelijk, specifieke regelgeving of niet; indien geen regeling in specifieke wetgeving, dan in uiteenlopende wettelijke kaders. Wat precies beschermd wordt is vaak niet scherpomlijnd, en de mate waarin tot stand gekomen regelingen bescherming bieden varieert en bestrijkt het gehele spectrum van beperkte tot zeer veel bescherming.[461]
Ten slotte is er een verschil tussen landen voor wat betreft de mate waarin de regelgeving inhoudelijk van aard is (dat wil zeggen dat materiële regels prevaleren, doorgaans in de vorm van bepalingen die a priori aangeven welk onderzoek wel/niet mag met cellen en embryo's mag worden uitgevoerd), respectievelijk procedureel van aard is (dat wil zeggen dat er naast bepaalde inhoudelijke begrenzingen de nodige ruimte is om van geval tot geval over de toelaatbaarheid van onderzoek te beslissen). Die meer procedurele benadering maakt een flexibeler toepassing van wetgeving mogelijk. Overigens kan flexibiliteit ook op andere manieren bereikt worden, namelijk door in de formele wet (aangenomen door het parlement) ruimte te laten voor nadere invulling op een lager regelíngsniveau (te vergelijken met onze algemene maatregel van bestuur).[462]
Bij dit alles valt ook op hoeveel onduidelijkheid er is (en blijft) over reikwijdte en uitleg van bestaande regels. Interpretatievragen doen zich niet alleen voor ten aanzien van de bepalingen in het

457 Over de wetsevaluaties in Australië zie par. 6.4.

458 Volgens artikel 28 Biogeneeskunde Verdrag zijn lidstaten ook verplicht ervoor te zorgen dat 'the fundamental questions raised by the developments of biology and medicine are the subject of appropriate public discussion'.

459 Zoals het onderzoek van het Rathenau Instituut in ons land naar burgerperspectieven op onderzoek (2008).

460 In Engeland vond al in 2007 een dialoog plaats met publieksdeelnemers in workshops over hybride en chimaere embryo's voor research doeleinden; in hetzelfde jaar paste Nieuw Zeeland eenzelfde procedure toe in een consultatie over het gebruik van gameten en embryo's in medisch wetenschappelijk onderzoek (Phoenix Research, Use of gametes and embryos in human reproductive research: determining policyfor New Zealand, Auckland, 2007).

461 Matthews & Morali 2020.

462 Een saillant voorbeeld is het VK, waar de lagere wetgever de omschrijving van wat op een bepaald moment tot 'embryo' of 'gameten' gerekend moet worden, kan aanpassen waar wetenschappelijke ontwikkelingen daar aanleiding toe geven.

Biogeneeskundeverdrag en EU-regelgeving,[463] maar zeker ook op het niveau van de nationale wet- en regelgeving. Dat wordt versterkt doordat de wetenschap steeds meer 'entiteiten' voortbrengt waarvan niet duidelijk is hoe deze in de bestaande juridische kaders te positioneren zijn. Dat geldt niet alleen voor SCNT-embryo's en mens/dier combinaties als cybriden en chimaeren, maar ook voor embryonale (stam)cellen, iPSC, kunstmatige geslachtscellen en de zeer uiteenlopende vormen van embryo-achtige celcomplexen.
Kortom, de worsteling met de (wettelijke) omschrijving van kernbegrippen – zoals (in de meeste regelingen) het begrip 'embryo' – en wat daaronder moet worden begrepen is 'chronisch' van aard. De definitie van zulke kernbegrippen is echter wel cruciaal omdat zij mede de reikwijdte van de regelingen bepalen. Als aan zo'n 'knop' gedraaid wordt kan dat ook nog andere consequenties hebben, bijvoorbeeld dat de doorgaans strenge zeggenschapsregels ten aanzien van handelingen met geslachtscellen en embryo's in principe ook van toepassing worden op cellen en entiteiten die na verbreding van de werkingssfeer onder het bereik van de wetgeving komen te vallen.
In de wetten die op nationaal niveau tot stand zijn gekomen blijkt sprake van grote verschillen in de definiëring van wat een embryo is in de zin van de wet.[464] Is bij ons het vermogen om uit te groeien tot een mens doorslaggevend, elders is bepalend of sprake is van een bevruchte eicel of – ruimer (met het oog op SCNT) – of sprake is van een levend menselijk embryo ongeacht de wijze waarop dat tot stand gekomen is. In een enkel geval wordt ook wel een definitie gekozen die nog meer ruimte lijkt te bieden om de meer recente wetenschappelijke ontwikkelingen te accommoderen. Dat is het geval in Australië, waar het begrip 'embryo' in de betreffende wetgeving mede omvat 'any other process that initiates organised development of a biological entity with a human nuclear genome or altered human nuclear genome that has the potential to develop up to, or beyond, the stage at which the primitive streak appears (...)'.[465]

Zijn er factoren te noemen die de verschillen in beleid en wetgeving tussen landen kunnen helpen verklaren? Uiteraard zijn cultuur, religie en levensbeschouwing van belang bij een waarden beladen onderwerp als embryoresearch. Toch wordt er in de literatuur op gewezen dat ook landen met vergelijkbare maatschappelijke, culturele en religieuze achtergronden een sterk uiteenlopende embryowetgeving kunnen hebben.[466] Een voorbeeld daarvan zijn de drie Scandinavische landen die al in de jaren 90 tot embryowetgeving kwamen: Noorwegen, Zweden en Finland. Deze kozen direct al voor verschillende reguleringscontexten: in Zweden voor specifieke wetgeving inzake onderzoek met bevruchte eicellen (1991), in Noorwegen voor een brede biotechnologiewet (1994) en in Finland voor een brede wet voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, inclusief onderzoek met embryo's en foetussen (1999). Volgens Walin, die uitvoerig ingaat op de vraag hoe het mogelijk is dat vergelijkbare landen qua regelgeving zo kunnen divergeren, is reeds die juridische context van belang: zo is - anders dan in Zweden – in Noorwegen het leidend perspectief dat van regulering van nieuwe

463 Zie daarover par. 6.2.

464 Voor een overzicht zie o.a. Pereira Daoud e.a. 2020. Zie ook De Miguel Beriain 2014.

465 In ons land heeft de Gezondheidsraad (in: *Embryonale stamcellen zonder morele pijn?*, Den Haag 2005) ook een voorstel gedaan voor een ruimere formulering die – anders dan de Embryowet – ook niet-levensvatbare embryo's zou omvatten en die gelijkenis vertoont met de Australische definitie: 'de bevruchte eicel, of iedere daaraan functioneel equivalente cel, en het geheel van cellen dat zich daar voorafgaand aan de geboorte uit ontwikkelt'.

466 Slabbert & Pepper 2015, p. 13 en 15; T. Caulfield, 'The regulation of embryonic stem cell research: a few observations on the international scene', *Health Law Journal* 2003 (Special Edition), p. 93.

technologieën en in Finland dat van bescherming van onderzoeksubjecten. Dat andere perspectief leidt tot een andere aanpak en – als wetgeving eenmaal tot stand is gekomen – ook tot andere duiding, interpretatie en wetgevingsontwikkeling.[467]

Ook inhoudelijk zijn er in de wetgeving van de drie landen verschillende grenzen getrokken, waarbij in Noorwegen van de meest restrictieve wetgeving sprake was. Dan komt Finland (onderzoek met surplus embryo's mogelijk, maar onduidelijk of SCNT is toegestaan) en ten slotte Zweden waar (toen en ook nu) veel ruimte is voor onderzoek (inclusief het voor dat doel maken van embryo's uit geslachtscellen of via SCNT). Overigens kent Zweden wel – zoals de twee andere landen – verboden op reproductief kloneren en kiembaanmodificatie,[468] alsmede een verbod op het doorkweken van embryo's voorbij de veertiendagengrens.[469] Volgens Walin spelen bij die verschillen in de betreffende Noordse landen zeer uiteenlopende factoren een rol, variërend van de mate waarin sprake is van een sterke traditie in biomedisch onderzoek tot de vraag hoe groot de economische noodzaak is zich op dit terrein te profileren. Maar uiteraard is ook de politieke situatie van belang, niet alleen in de vorm van wisselende regeringscoalities, maar ook door 'uitruil' van onderwerpen bij het sluiten van politieke compromissen.[470] Dat laatste illustreert dat de uitkomst van het wetgevingsproces ook door meer toevallige factoren kan worden bepaald.

Interessant is de vraag of sprake is van een geleidelijke liberalisering op het gebied van de embryowetgeving. In hun brede overzichtsartikel meenden Isasi en Knoppers indertijd dat daarvan gesproken kon worden: "In categorizing countries according to their policy design, we found that the majority of countries that have adopted public policies on embryonic, stemcell and cloning research could be labelled 'intermediate', while the majority of countries are at the edge of the spectrum, meaning they adopt either a restrictive or a liberal public policy approach. Finally, since 2002, an emerging pattern in the legal landscape reveals a move towards the liberalization of national policies across the restrictive-liberal spectrum. However, some countries have still opted to pass very restrictive laws."[471] In de eerste evaluatie van de Embryowet werd eveneens een dergelijke trend gesignaleerd ten aanzien van de wetgeving inzake embryoresearch, ook als het gaat om het speciaal tot stand brengen van embryo's.[472]

Is die trend ook in latere jaren nog zichtbaar? Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen hebben het in zich bestaande regelgeving uiteindelijk op losse schroeven te zetten.[473] Dat geldt onder meer voor de ontwikkelingen rond (de regulering van) humane embryonale stamcellen in Frankrijk.[474] Maar van

---

467 L. Walin, 'Ambiguity of the Embryo Protection in the Human Rights and Biomedicine Convention: Experiences form the Nordic Countries, *EJHL* (14) 2007, p. 131- 148.

468 Zie voor dat laatste de Genetic Integrity Act (2006), Chapter 2, Section 3; overigens is dat verbod strikter dan dat in de Embryowet, omdat het ook louter research op dat terrein verbiedt (in de Embryowet is het verbod beperkt tot kiembaancellen waarmee een zwangerschap tot stand wordt gebracht).

469 Genetic Integrity Act, Chapter 5, Section 3.

470 Walin 2007, p. 147.

471 Isasi & B.M. Knoppers 2006, p. 19-20.

472 Olsthoorn-Heim e.a. 2006, p. 13.

473 Zie daarover (meer conservatief) R. German Zurrirain, 'The progressive legal vulnerability of embryonic human life in Spain: from the law 35/1988 to the laws 14/2006 and 14/2007', *Cuadernos de Bioetica* 2009-2, p. 155-181.

474 Aldus Hennette-Vauchez: 'Once ESC were derived and cultured from human embryos and as soon as therapeutic applications began to be considered (...), the whole edifice of the embryo as an untouchable entity in the French legal culture was jeopardised –

een ontwikkeling in de richting van een liberalere wetgeving is niet in alle landen sprake. Voor zover van steeds verdergaande liberalisering kan worden gesproken, lijkt dat vooralsnog in veel landen een geleidelijke en graduele ontwikkeling te zijn, waarbij het meer gaat om nuanceringen en/of het impliciet toelaten van niet of niet duidelijk geregelde nieuwe mogelijkheden, dan om een radicale breuk met bestaande wetgeving.

6.4 Regelgeving in enkele specifieke landen

In de hieronder volgende bespreking wordt per land onder het kopje 'algemeen' eerst een beeld geschetst van het relevante juridisch kader. Daarna wordt aangegeven wat de betreffende nationale regelgeving inhoudt ten aanzien van elk van de zes deelthema's die in deze evaluatie centraal staan.

België

Algemeen

België kent sedert 2003 een wet die specifiek gericht is op embryoresearch, de Wet betreffende het onderzoek op embryo's in vitro.[475] De wet is beknopt (zij telt maar 15 artikelen), maar dat wil niet zeggen dat zij gemakkelijk is aangenomen. Al in 1997 werden de eerste wetsvoorstellen ingediend; de finale stemming over het laatste ontwerp vond pas plaats in april 2003. Vergeleken met een aantal andere landen (zie par. 6.3) kwam de wet ook niet vroeg in de tijd tot stand. In de literatuur wordt in dit verband verwezen naar 'de historische breuklijn tussen katholieken en vrijzinnigen'; er was een regering zonder christendemocraten voor nodig om tot de wet te komen.[476] Aan de wet liggen, behalve de gedachte dat met embryo's respectvol moet worden omgegaan, ook ten grondslag het geloof in het belang van de vrijheid van onderzoek en de aanvaarding van het ethisch pluralisme in de Belgische samenleving.[477] Vergeleken met andere landen heeft de Belgische wet een liberaal karakter. Dat komt het meest tot uiting in enerzijds het in bepaalde omstandigheden toelaten van het doen ontstaan van embryo's voor onderzoeksdoeleinden, en anderzijds dat kiembaanmodificatie slechts verboden is voor zover het eugenetisch van aard is (zie verder hieronder).
De reikwijdte van de wet is ruimer dan haar titel doet vermoeden: zij bevat bijvoorbeeld ook voorwaarden voor eicelstimulatie (artikel 4, tweede lid), een verbod van gebruik van embryo's en geslachtscellen voor commerciële doeleinden (artikel 5, onder 3), een verbod – behoudens bepaalde uitzonderingen – op geslachtsselectie (artikel 5, onder 5) en enkele bepalingen over de geïnformeerd toestemming bij donatie van gameten of embryo's voor onderzoeksdoelen (artikel 8). Sommige van die bepalingen vinden nadere uitwerking of aanvulling in de Wet betreffende de medisch begeleide voortplanting en de bestemming van de overtallige embryo's en gameten (2007).[478] Zo herhalen of

to the extent that eventually (...) interest in ESC made the embryo legally available for research purposes. Hennette-Vauchez 2009, p. 54-55.

475 Belgische Staatsblad van 28 mei 2003.

476 G. Pennings, A. van Steirteghem, 'De Belgische wet op onderzoek op embryo's in vitro', *Tijdschrift voor Fertiliteitsonderzoek* 2004, p. 12-15.

477 Dat laatste wordt ook benadrukt in B. Hansen, P. Schotsmans en H. Nys, 'De Belgische Embryowet', *Ethische Perspectieven* (14) 2004, p. 55-73.

478 Belgisch Staatsblad van 17 juli 2007.

verduidelijken de daarin opgenomen bepalingen over het gebruik van overtallige embryo's in wetenschappelijk onderzoek (artikel 19-21) een aantal regels die ook al uit de in 2003 tot stand gekomen wet inzake embryo-onderzoek af te leiden zijn: handel met overtollige embryo's is verboden, en de bestemming voor wetenschappelijk gebruik moet uitdrukkelijk opgenomen zijn in de (verplichte) overeenkomst tussen wensouders en fertiliteitscentrum.[479]
De embryowet uit 2003 regelt niet alleen de zeggenschap van degenen die embryo's of gameten hebben afgestaan en welke onderzoekshandelingen verboden zijn (of onder bepaalde voorwaarden zijn toegestaan), maar bevat ook belangrijke procedurele bepalingen die tot doel hebben te voorzien in toezicht op embryoresearch. Ingevolge artikel 7 moet elk onderzoek op embryo's *in vitro* vooraf worden voorgelegd aan het plaatselijk ethisch comité van de betrokken universitaire instelling in de vorm van een gedetailleerd onderzoeksprotocol.[480] Binnen twee maanden moet het comité daarover zijn advies uitbrengen. Als dat negatief is, kan het onderzoeksproject niet worden uitgevoerd. Een positief advies moet worden voorgelegd aan de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's *in vitro* (FCE).
Deze in artikel 9 ingestelde commissie heeft een multidisciplinair karakter; bij de samenstelling 'wordt ervoor gezorgd dat de verschillende ideologische en filosofische strekkingen evenwichtig vertegenwoordigd zijn' (artikel 9). Behalve dat zij een informerende opdracht heeft (naar overheden en publiek), de wet dient te evalueren, over wijzigingen van de wet kan adviseren en richtlijnen kan geven aan lokale ethische comités, heeft zij tot taak nieuwe onderzoeken op embryo's te fiatteren met dien verstande dat, als zij binnen twee maanden na toezending geen negatief advies heeft gegeven (met een meerderheid van haar leden), het onderzoeksproject kan worden uitgevoerd.
Het komt erop neer dat de Belgische wetgever binnen het ruim omschreven domein van toegelaten embryo-onderzoek gekozen heeft voor een meer procedurele aanpak: de wet 'schetst een kader van richtlijnen en instellingen die controle uitoefenen op de onderzoeksprojecten'.[481]

a De definitie van 'embryo'

In de wet van 2003 wordt het begrip 'embryo' op gelijke wijze omschreven als in de Nederlandse Embryowet: 'cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens'. Die definitie is breed in de zin dat fertilisatie niet als noodzakelijk wordt gezien om iets als embryo te beschouwen; de beperking zit uiteraard in de eis dat sprake moet zijn de genoemde potentialiteit. Die potentialiteit werd bij de parlementaire behandeling als een essentieel element beschouwd; niet levensvatbare embryo's zijn dan ook geen embryo in de zin van de wet.[482] De reikwijdte van de wet wordt overigens niet alleen bepaald door de definitie van embryo. Zoals boven aangegeven kent zij ook bepalingen die uitsluitend of mede op gameten betrekking hebben; anders dan in de Nederlandse wet wordt daarvan echter geen definitie gegeven. Ook het begrip 'embryonale stamcellen' (dat overigens alleen gebruikt wordt in artikel 5, onder 3 dat gebruik voor commerciële doelen verbiedt) wordt niet nader omschreven.[483] De wet kent weer wel een definitie van 'overtallig embryo': 'embryo

479 Voor gameten zijn soortgelijke bepalingen te vinden in de artikelen 48-50.

480 Er zijn zeven universitaire centra aangewezen waar onderzoek op embryo's *in vitro* kan plaatsvinden.

481 Pennings & Van Steirteghem 2004, p. 15.

482 H. Nys, *Geneeskunde, recht en medisch handelen*, Gent: J. Story-Scientia 2005, p. 481.

483 Een definitie van 'stamcellen' is wel te vinden in de Wet inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek (2008). Die wet bevat overigens ook een

dat is aangemaakt in het kader van de medisch begeleide voortplanting, maar dat niet bij de vrouw werd ingeplant.'
Volgens Pennings e.a. is bij de opstelling van de wet het uitgangspunt geweest dat alles wat niet verboden is, wordt toegelaten. "De nieuwe Belgische wet (...) staat alle onderzoek toe zolang het een therapeutisch doel heeft. Het onderzoek naar kiembaan-celtherapie, naar embryonale stamcellen en naar therapeutisch kloneren voldoet aan die voorwaarde en wordt bijgevolg toegelaten."[484] Zij worden daarin bijgevallen door het Raadgevend Comité voor Bioethiek: "Het Comité stelt vast dat deze wet experimenten op embryonale stamcellen toestaat en derhalve ook het therapeutisch kloneren."[485] Niettemin meent het comité dat ondanks het aannemen van de wet het juridisch statuut van de stamcellen (inclusief embryonale stamcellen) niet op heldere en ondubbelzinnige wijze is vastgelegd, en dat de wet op dit punt lacuneus is.[486] Uiteraard kon in de Belgische embryowet geen rekening worden gehouden met wetenschappelijke ontwikkelingen die zich na 2003 hebben voorgedaan. Aangenomen mag worden dat nu onderzoek met embryonale stamcellen is toegestaan, a fortiori hetzelfde geldt voor onderzoek met iPS-cellen.

b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

Onderzoek met embryo's *in vitro* is volgens artikel 3 van de wet toegelaten als het een therapeutisch doel heeft of bijdraagt tot betere kennis inzake vruchtbaarheid, transplantatie van organen of weefsels, of het voorkomen of behandelen van ziekten. Vooral die laatste doelstelling is zeer ruim, aldus Nys, en kan nagenoeg ieder onderzoek met embryo's rechtvaardigen.[487] Vanuit het oogpunt van subsidiariteit is verder vereist dat er geen andere onderzoeksmethode is die even doeltreffend is. Voorts moet aan een aantal randvoorwaarden zijn voldaan: het onderzoek moet plaatsvinden in een erkend laboratorium verbonden aan een universitair programma voor reproductieve geneeskunst of menselijke erfelijkheid, en het moet worden uitgevoerd in aangepaste technische en materiele omstandigheden en door gekwalificeerde personen. Embryo's waarop onderzoek is verricht mogen niet worden ingeplant bij mensen, behalve indien het onderzoek is uitgevoerd met een voor het embryo zelf therapeutisch doel of wanneer het gaat om een observatiemethode die de integriteit van het embryo niet schaadt (artikel 5, onder 2).
Het onderdeel van de Belgische wet dat het meeste internationale aandacht heeft getrokken is uiteraard de mogelijkheid van creëren van embryo's voor onderzoeksdoeleinden. Het betreffende wetsartikel (artikel 4, onder 1) is weliswaar geformuleerd in termen van een kweekverbod, maar dat geldt niet 'indien het doel van het onderzoek niet kan worden bereikt door onderzoek op overtallige embryo's en voor zover voldaan is aan de voorwaarden van deze wet.' Ook op dit punt speelt het

---

iets afwijkende omschrijving van 'embryo': alleen tussen de bevruchting en een ontwikkeling van acht weken is sprake van een 'embryo' in de zin van die wet; daarna is sprake van een 'foetus' (mits het betreffende geheel van cellen kan leiden tot de geboorte van een mens).

484 Pennings & Van Steirteghem 2004, p. 15. Zie voor wat betreft therapeutisch kloneren/somatische celkerntransplantatie in gelijke zin Hansen, Schotsmans & Nys 2004, p. 57.

485 Advies nr. 24 van 13 oktober 2003 betreffende de menselijke stamcellen en het therapeutisch kloneren, p. 18.

486 Idem, p. 19, 22 en 52.

487 Nys 2005, p. 490; de auteur vermeldt nog dat bij de parlementaire behandeling een amendement om het woord 'ernstige' (ziekten) toe te voegen, werd verworpen.

subsidiariteitsprincipe derhalve een rol.[488] Volgens Pennings e.a. zagen de initiatiefnemers van het wetsvoorstel geen moreel relevant verschil tussen onderzoek op restembryo's en onderzoek op daarvoor speciaal gemaakte embryo's, en het parlement is hen hierin na de nodige discussie klaarblijkelijk gevolgd.
Toen de wet tot stand kwam, kon uiteraard nog geen rekening worden gehouden met recente ontwikkelingen ten aanzien van kunstmatige embryo's/embryo-achtige structuren. Nu de wet onder bepaalde voorwaarden het voor onderzoeksdoeleinden aanmaken van embryo's toelaat die in principe het vermogen hebben uit te groeien tot een mens, mag echter a fortiori worden aangenomen dat het maken van kunstmatige embryo's is toegestaan, zeker zolang onwaarschijnlijk is dat zij die potentialiteit bezitten.

c De veertiendagengrens

Voor wat betreft de veertiendagengrens is de Belgische embryowet helder: volgens artikel 3, onder 5 is onderzoek op embryo's *in vitro* alleen toegelaten 'indien het wordt uitgevoerd op embryo's tijdens de eerste 14 dagen van het ontwikkelingsstadium, de periode van invriezing niet begrepen'. De bepaling sluit aan op de tot nu toe bestaande internationale consensus terzake. Volgens de parlementaire stukken was hierbij het inzicht leidend dat vanaf de 14de dag het zenuwstelsel van het embryo zich begint te ontwikkelen en het proces van celdeling stopt. Aanvankelijk sprak het ingediende wetsvoorstel overigens over 14 dagen na de bevruchting; dat is bij de parlementaire behandeling gewijzigd vanwege de mogelijkheid dat embryo's ook zonder bevruchting tot stand kunnen komen.[489] Het overschrijden van de veertiendagengrens is een van de handelingen die in artikel 13 van wet strafbaar zijn gesteld en waarvoor een gevangenisstraf van één tot vijf jaar kan worden opgelegd (in plaats van of tezamen met een geldboete).

d Mens-diercombinaties

Ten aanzien van de totstandkoming van mens-diercombinaties kent de wet van 2003 alleen de bepaling dat het verboden is menselijke embryo's in te planten bij dieren, dan wel chimaeren of hybride wezens te creëren. (artikel 5, onder 1). Ook de overtreding van dit verbod is strafbaar gesteld in artikel 13. Inhoudelijk gezien lijkt de bepaling strikter dan de vergelijkbare regels in artikel 25 (Nederlandse) Embryowet, en wel omdat zij het creëren van chimaeren geheel verbiedt, terwijl blijkens artikel 25, onder b, Embryowet alleen het zich langer dan 14 dagen laten ontwikkelen of het inbrengen van een chimaer in een mens of dier verboden is.

e Kiembaanmodificatie

Minder strikt dan de Nederlandse is de Belgisch embryowetgeving ten aanzien van kiembaanmodificatie bij de mens. Terwijl de Embryowet in artikel 24, onder g, verbiedt het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen opzettelijk te wijzigen indien daarmee een zwangerschap tot stand zal worden gebracht, laat artikel 5, onder 4 van de Belgische wet dat toe,

488 Over de (beperkte) mate waarin in de praktijk onderzoek met speciaal daarvoor gecreëerde embryo's plaatsvindt, zie G. Pennings, S. Segers e.a., 'Human embryo research in Belgium: an overview', *Fertility and Sterility* (108) 2017, p. 96-107.

489 Nys 2005, p. 491-492.

mits dat niet plaatsvindt met een eugenetisch oogmerk, 'dit wil zeggen gericht op de selectie of de verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort'. Een soortgelijke bepaling is te vinden in artikel 17 van de Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (2004). Is de bedoeling van de bepaling wel duidelijk, voor een verbod dat (in artikel 13) strafrechtelijk gesanctioneerd is, is het verbodene niet duidelijk omlijnd.[490] Dat heeft niet alleen te maken met het bekende probleem dat de grens tussen wel- en niet-pathologische genetische kenmerken niet scherp te trekken valt, maar ook met het feit dat het verbod betrekking heeft op 'kenmerken van de menselijke soort'.[491]
Ook in een ander opzicht is de betreffende bepaling in de Belgische wet anders geformuleerd dan de analoge Nederlandse bepaling. Terwijl artikel 24, onder g, Embryowet betrekking heeft op wijziging van de kern van menselijke kiembaancellen, heeft artikel 5, onder 4 van de Belgische wet in ruimere zin betrekking op 'onderzoek of behandelingen met een eugenetisch oogmerk'. Voor de toelaatbaarheid van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen lijkt dat overigens niet uit te maken. In Nederland staat artikel 24, onder g, daaraan niet in de weg, omdat daarbij het genetisch materiaal van de celkern niet wordt gewijzigd; in België is die procedure toegestaan omdat er in zo'n geval niet van een eugenetisch oogmerk sprake is.

f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

De Belgische embryowet kent geen bepalingen over onderzoek met foetussen; zij beperkt zich immers in principe tot onderzoek op embryo's *in vitro*. Ook anderszins lijkt geen sprake te zijn van specifieke wettelijke regels op dit punt, aldus Trouet.[492] Volgens deze auteur moet wetenschappelijk onderzoek dat wordt verricht met een embryo in utero worden gezien als onderzoek op de betrokken vrouw. Eenzelfde standpunt is af te leiden uit een advies van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek.[493] Volgens dat advies kunnen experimenten bij zwangeren verschillende doelstellingen hebben 'elk met hun ethische problematiek.' Een daarvan is 'onderzoek over pathologieën die vooral de foetus treffen'. Onderzoek bij zwangeren valt onder de Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (2004).[494] Om onder het toepassingsbereik van de wet te vallen moet het onderzoek ook volgens artikel 2, onder 11 gericht zijn op de menselijke persoon; foetussen gelden niet als zodanig. De wet bevat wel specifieke bepalingen voor groepen die bijzondere bescherming behoeven, zoals kinderen en wilsonbekwame meerderjarigen, maar geen bepalingen die op onderzoek bij zwangere vrouwen gericht zijn. Wel wordt in het advies van het Comité voor Bio-ethiek (met verwijzing naar artikel 18 van het in par. 6.2 reeds genoemde Additioneel Protocol inzake biomedisch onderzoek van de Raad

490 Voor een uitvoerige discussie van de Belgische wetgeving op dit punt, inclusief de vragen die bij interpretatie van de betreffende bepalingen rijzen, zie G. Pennings, 'The Regulation of Human Germline Genome Modification in Belgium', in: A. Boggio e.a., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science; a Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press 2020, p. 266-280.

491 Pennings e.a. merken hierover op: "Als de regel dat ''wat niet verboden is, toegelaten is'' wordt toegepast op de definitie van eugenetica dan is de selectie op en de verbetering van niet-pathologische kenmerken bij een individueel persoon wel toegelaten aangezien alleen wijzigingen bij de menselijke soort worden vermeld". Zie Pennings & Van Steirteghem 2004.

492 C. Trouet, *Van lichaam naar lichaamsmateriaal; recht en het nadere gebruik van cellen en weefsels*, Antwerpen: Intersentia 2003, p. 128.

493 Advies nr. 31 van 5 juli 2004 betreffende experimenten bij zwangere en lacterende vrouwen.

494 Belgisch Staatsblad, 18 mei 2004.

van Europa) een duidelijke norm gesteld. Experimenten die geen direct voordeel inhouden voor de zwangere of haar kind 'kunnen slechts gebeuren indien, voor zover geweten, er geen risico bestaat voor de vrucht, of het risico te verwaarlozen is'.

Duitsland

Algemeen

In Duitsland kwam al zeer vroeg embryowetgeving tot stand. De belangrijkste wet in dit verband, de Embryonenschutzgesetz (ESchG) dateert van 1990. De wet heeft de reputatie zeer restrictief te zijn.[495] Dat is niet voor niets. De wet verbiedt in wezen alle handelingen met embryo's die niet het betreffende embryo zelf ten goede kunnen komen. Daaronder valt niet alleen onderzoek met restembryo's, maar ook het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek. Verder vindt men in de wet een aantal verboden die ook in andere landen te vinden zijn, zoals een verbod op geslachtskeuze (tenzij sprake is van een ernstige geslachtsgebonden erfelijke ziekte) en een verbod op reproductief kloneren. De wet betreft overigens niet alleen embryo-onderzoek, maar ook een aantal handelingen op het gebied van kunstmatige voortplanting, onder meer met ei- en zaadcellen. Echter ook op dat vlak is zij restrictief; zo laat zij geen ruimte voor eicel- en embryodonatie, en pas in 2011 werd bij een wetswijziging preïmplantatie genetische diagnostiek onder strikte voorwaarden toegelaten. Er zijn waarschijnlijk weinig Duitse wetten waaruit zo sterk de terughoudendheid spreekt die sedert de Tweede Wereldoorlog in Duitsland op de voorgrond treedt zodra het menselijk leven of de menselijke waardigheid in het geding kunnen komen.[496] Het gegeven dat in de Duitse grondwet ook de vrijheid van wetenschap en onderzoek grondrechtelijk beschermd is (artikel 5 Grundgesetz) heeft dat kennelijk niet anders gemaakt.
Bij het bovenstaande moet echter wel een kanttekening worden geplaatst. Dat de wet van 1990 dateert (en sindsdien nauwelijks is bijgesteld) betekent dat daarin noch qua begripsomschrijvingen noch ten aanzien van wat geregeld wordt, de wetenschappelijke ontwikkelingen sindsdien zijn meegenomen. Daar komt een juridisch punt bij, namelijk dat de ESchG in het Duitse recht als een strafwet wordt gezien, hetgeen betekent dat zij moet voldoen aan het (ook in artikel 103, tweede lid, van de Duitse grondwet vastgelegde) universele beginsel dat 'geen feit strafbaar is dan op kracht van een daaraan voorafgaande wettelijk strafbepaling' (aldus de formulering in artikel 1 van het Nederlandse Wetboek van Strafrecht). Dat betekent ook dat een strafwet als de ESchG niet extensief kan worden uitgelegd om daar vervolgens – analoog aan de daarin omschreven strafbare feiten - nieuwe strafbare handelingen in te lezen.[497] Het gevolg is dat ten aanzien van sommige nieuwe ontwikkelingen niet duidelijk is hoe zij juridisch moeten worden geplaatst; als voorbeelden zijn te

495 Zie o.a. J.A. Robertson, 'Reproductive technology in Germany and the United States: an essay in comparative law and bioethics', *Columbia Journal of Transnational Law* 2004, p. 189-227.

496 S. Halliday, 'A comparative approach to the regulation of human embryonic stem cell research in Europe', *Med. Law Review* 2004, p. 40-69.

497 Of zoals de Deutscher Ethikrat, Eingriffe in die menschliche Keimbahn, 2019, p. 19 het kernachtig uitdrukt: 'Das ESchG erfasst zahlreiche der neu entwickelten technischen Moglichkeiten aus jungerer und jungster Vergangenheit nicht ausdrucklich. Da es als Strafgesetz ausgestaltet ist, kann es solche neuen Entwicklungen (...) nicht im Wege des Analogieschlusses mit erfassen.'

noemen therapeutisch kloneren[498] en kunstmatige geslachtscellen en embryo's.[499]
Wel is in 2002 in respons op de ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met embryonale stamcellen nog een speciale wet tot stand gekomen, te weten de Stammzellgesetz. De ESchG stond in de weg aan de behoefte met zulke stamcellen onderzoek te doen, immers embryo's konden alleen gecreëerd worden om een zwangerschap te bewerkstellingen, niet om er stamcellen uit te oogsten. Wel liet de wet de mogelijkheid open die uit het buitenland te importeren. In de daarover volgende discussie oordeelde de Nationaler Ethikrat dat import aanvaardbaar was mits de cellen uit restembryo's waren verkregen.[500] Dat maakte de weg vrij voor de totstandkoming van de Stammzellgesetz. Daarin staat het verbod op invoer voorop, maar tegelijk legt zij de voorwaarden vast onder welke de invoer en het gebruik van deze cellen bij wijze van uitzondering zijn toegelaten (te weten: er is vergunning nodig van een daartoe aan te wijzen autoriteit,[501] de cellen moeten van restembryo's afkomstig zijn, ze moeten voor 1 januari 2002 uit die embryo's verkregen zijn,[502] ze moeten om niet ter beschikking zijn gesteld). De Stammzellgesetz heeft de discussie niet doen verstommen. Zo is de wetgever onder meer verweten dat zij door te kiezen voor deze pragmatische oplossing een dubbele standaard hanteert (onderzoek mogelijk maken met materiaal dat in eigen land niet verkregen mag worden)[503] en voorts dat de wet de vrijheid van wetenschap te zeer aan banden legt.[504]

a De definitie van 'embryo'

In de ESchG wordt het begrip 'embryo' in artikel 8, eerste lid, als volgt omschreven: de menselijke eicel die bevrucht is en in staat is zich verder te ontwikkelen, en verder elke totipotente cel die afgenomen is van een embryo en die, naar wordt aangenomen, in staat is zich te delen en zich onder geëigende omstandigheden tot een individu te ontwikkelen. Voor de wet is pas van een embryo sprake vanaf het moment dat de celkernen gefuseerd zijn. De definitie in de wet laat vragen open, zoals of het creëren van een celstuctuur anders dan door bevruchting (bijvoorbeeld door SCNT) onder de wet valt.[505]
Hierboven is al aangegeven dat eenzelfde vraag kan worden gesteld ten aanzien van kunstmatige geslachtscellen en embryo's. Vermoedelijk strekt de wet zich niet uit over iPS-cellen; dat zijn immers geen menselijke maar artificiële cellen, waarvan het pluripotent karakter pas wordt bereikt door reprogrammering van een menselijk (somatische) cel.
Twaalf jaar later bood ook de Stammzellgesetz een definitie van 'embryo' (artikel 3, vierde lid). Opmerkelijk is dat daarin een andere omschrijving van het begrip 'embryo' te vinden is ('elke

498 Forschung mit humanen embryonalen Stamzellen, Deutsches Referenzzentrum fur Ethik in den Biowissenschaften (Stand: April 2020), p. 6.

499 Deutscher Ethikrat, Stem cell research – new challenges for the ban on cloning and treatment of artificially created germ cells? Ad hoc recommendation, 2014, p.3.

500 Nationaler Ethikrat, Stellungnahme zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen, Berlin, 2001.

501 Volgens de Verordnung uber die Zentrale Ethikkommission fur Stammzellforschung und uber die zustandige Behorde nach dem Stammzellgesetz (Bundesgesetzblatt 2002, I S.2663) is dat het Robert Koch Institut in Berlijn.

502 Omdat die datum steeds beperkter werkte, is bij wet van 14 augustus 2008 bepaald dat stamcellen voor 1 mei 2008 uit restembryo's gewonnen moeten zijn.

503 Halliday 2004, p. 64-65; Isasi & Knoppers 2006, p. 21.

504 K-A. Schwartz, 'Strafrechtliche Grenzen der Stammzellenforschung?' *Medizin Recht* 2003, p. 158-163.

505 Deutscher Ethikrat 2014, p. 5.

menselijke totipotente cel die zich in de daarvoor geëigende omstandigheden kan delen en zich tot een individu kan ontwikkelen') waarin het element bevruchting ontbreekt.

b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

Voor wat betreft het doen van onderzoek met embryo's is hierboven al aangegeven dat op basis van de ESchG alleen handelingen geoorloofd zijn die het voortbestaan van het embryo dienen. Dat sluit niet alleen het creëren voor onderzoeksdoeleinden uit, maar ook onderzoek met restembryo's. Volgens artikel 2, eerste lid, wordt eenieder die een embryo – dat buiten het lichaam gecreëerd is of dat verwijderd is uit een vrouw voordat de implantatie voltooid is – voorhanden heeft, overdraagt, verwerft of gebruikt voor een ander doel dan zijn voortbestaan, gestraft met een gevangenisstraf van maximaal drie jaar (of een geldboete).
Gelet op de meer recente medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen kan men zich afvragen wat de wet betekent voor het tot stand brengen en het doen van onderzoek met entiteiten (kunstmatige gameten en kunstmatige embryo's) die naar de letter niet vallen onder de definitie in artikel 8 ESchG, maar daar functioneel bepaalde eigenschappen mee delen. Volgens Advena-Regnery e.a. hangt hier alles af van de vraag of deze artificiële entiteiten gelijk te stellen zijn met de humane gameten en embryo's waarop de wet betrekking heeft.[506] En ook daarbij speelt weer de vraag of men een wet die strafrechtelijk van aard is wel zo extensief mag uitleggen.[507]

c De veertiendagengrens

In de ESchG van 1990 ontbreekt het aan een bepaling waarin wordt aangegeven dat men een embryo zich niet langer dan veertien dagen buiten het moederlichaam mag laten ontwikkelen. Wel is het volgens artikel 2, tweede lid, strafbaar om te bewerkstelligen dat een menselijk embryo zich buiten het lichaam verder ontwikkelt voor enig ander doel dat het tot stand brengen van een zwangerschap. Dat laat ruimte voor IVF, maar blokkeert de mogelijkheid van het doorkweken van embryo's voor research doeleinden. Zoals boven aangegeven is gebruik van embryo's voor research (ook overtollige) al verboden op grond van het eerste lid van artikel 2.

d Mens-diercombinaties

In artikel 7 bevat de ESchG een aantal bepalingen over chimaeren en hybriden. Het eerste lid verbiedt (pogingen tot) het creëren van een aantal entiteiten, te weten:
— het verenigen van embryo's met verschillende genetische informatie in een groep van cellen waarbij tenminste een menselijk embryo wordt gebruikt;

506 B. Adena-Regnery, 'Framing the ethical and legal issues of human artificial gametes in research, therapy and assisted reproduction: a German perspective', *Bioethics* (32) 2018, p. 314-326.

507 Matthews & Morali 2020, wijzen er echter op dat onder het begrip 'embryo' in de ESchG ook valt elke totipotente cel die verwijderd is van een embryo en zich verder kan ontwikkelen tot een individu; dat zou een beperking kunnen betekenen voor onderzoek 'on more advanced human embryoids created from hESC that have the capability to be cultured into later stages of human development. However, some embryoids developed from iPSCs, which are not derived from an embryo, could be permitted.'

— het combineren van een menselijk embryo met een cel die genetische informatie bevat welke verschilt van die van de embryocellen en die in staat verder te differentiëren met dat embryo;
— het creëren van een embryo dat in staat is tot differentiatie door bevruchting van een menselijke eicel met het zaad van een dier of omgekeerd.

In een opinie van 2011 geeft de Ethikrat een analyse van de implicaties van deze bepalingen.[508] Bij de eerste twee varianten gaat het om chimaeren (intraspecies of interspecies) waarbij tenminste een menselijk embryo betrokken is. De derde variant betreft de vorming van (interspecies) hybriden. De raad merkt hierbij op dat deze variant alleen de bevruchting van een eicel door een zaadcel dekt en dat bijvoorbeeld de productie van een hybride embryo via celkerntransplantatie daarmee buiten het bereik van artikel 7, eerste lid, valt.[509]

Artikel 7, tweede lid, voorziet in een verbod op bepaalde transfers, namelijk enerzijds het overbrengen van een embryo voortkomend uit een van de bovengenoemde varianten naar een vrouw of naar een dier, anderzijds het overbrengen van een menselijk embryo naar een dier. In zijn afsluitende aanbevelingen onderschrijft de raad dat allerlaatste verbod, evenals het tot stand brengen van interspecies hybriden of chimaeren via verschillende methoden. Aan de wet wil zij toegevoegd zien: de transfer van dierlijke embryo's naar mensen, het inbrengen van dierlijk materiaal in de menselijke kiembaan, en procedures die mogelijkerwijs resulteren in het ontstaan van menselijke ei- of zaadcellen in een dier.[510]

e Kiembaanmodificatie

Artikel 5 van de ESchG verbiedt het kunstmatig wijzigen van menselijke kiembaancellen. Volgens artikel 8, derde lid, zijn dat alle cellen die een cellijn vormen vanaf de bevruchte eicel tot de ei- en zaadcellen van mensen die eruit voortgekomen zijn, en verder de eicellen vanaf het inbrengen of binnendringen van de zaadcel tot aan de met de celkernversmelting afgesloten bevruchting. Het is zowel strafbaar de genetische informatie van een kiembaancel kunstmatig te veranderen (lid 1) als een kiembaancel die aldus veranderd is te gebruiken voor bevruchting (lid 2). Verder omvat het verbod om embryo's te gebruiken voor onderzoeksdoeleinden uiteraard ook onderzoek om technieken voor modificatie van de kiembaan te ontwikkelen en te beproeven op embryo's. Het vierde lid voorziet in enkele uitzonderingen, onder meer als het gaat om een kiembaancel die zich buiten het lichaam bevindt, en elk gebruik voor bevruchting is uitgesloten. Volgens de Ethikrat zou ook het kunstmatig maken van kiembaancellen door middel van genetisch veranderde iPS-cellen niet onder het verbod van artikel 5 vallen, want als voor het maken van iPS-cellen geen kiembaancellen worden gebruikt (maar somatische cellen) vindt ook geen kunstmatige verandering van de genetische informatie van een kiembaancel plaats. De raad concludeert dat het aan een eenduidige en omvattende regeling van kiembaanmodificatie ontbreekt terwijl daaraan gelet op de ontwikkelingen wel behoefte bestaat. Vooralsnog bepleit hij een internationaal moratorium voor de klinische

508 Deutscher Ethikrat, Human-animal mixtures in research; opinion, 2011, m.n. p. 36-40. De raad besteedt in dit advies overigens ook uitvoerig aandacht aan de implicaties van de Tierschutzgesetz.

509 Dat lijkt in de ogen van de raad dus te zijn toegestaan, mede gelet op zin uitspraak dat 'gaps in the act could be filled only by actual legislation and not by those who apply the law' (p. 36).

510 Deutscher Ethikrat 2011, p. 112-113.

toepassing van kiembaanmodificatie bij de mens alsmede brede nationale en internationale discussie over dit onderwerp.[511]

f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

De Duitse embryowetgeving is formeel ook van toepassing op foetussen. Immers volgens artikel 8 ESchG is een embryo 'reeds' de menselijke bevruchte eicel die in staat is zichzelf verder te ontwikkelen. De wet kent echter geen bepalingen die betrekking hebben op onderzoek met het ingenestelde of geïmplanteerde embryo. Voor zover het onderzoekshandelingen betreft, beperkt zij zich tot onderzoek op embryo's *in vitro*. Ook anderszins lijken specifieke wettelijke regels op dit punt in Duitsland te ontbreken. Ook is er (anders dan bijvoorbeeld in Zwitserland)[512] geen wettelijke regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen waarin dergelijke regels te vinden zijn. Wel is er (mede ter implementatie van EU-regelgeving) sprake van een wettelijke regeling van klinisch geneesmiddelenonderzoek, en wel in de artikel 40 tot en met 42, onder b, van de in 2005 tot stand gekomen Arzneimittelgesetz (2005). Ook deze bevat echter geen bepalingen met betrekking tot foetale research. Het ontbreken van wettelijke regels betekent uiteraard niet dat elke normering ontbreekt. De Duitse Bundesarztekammer heeft in zijn Musterberufsordnung[513] opgenomen dat artsen die participeren in mensgebonden onderzoek ervoor moeten zorgen dat onafhankelijke ethische toetsing plaatsvindt; 'hetzelfde geldt voorafgaand aan het uitvoeren van rechtens toegestaan onderzoek met levensvatbare menselijke gameten en levend embryonaal weefsel' (artikel 15, eerste lid). Verder moeten artsen de ethische principes inzake mensgebonden onderzoek volgen van de Verklaring van Helsinki van de World Medical Association (artikel 15, derde lid). Die bevat weliswaar geen speciale regels over onderzoek met foetussen, maar bepaalt wel in artikel 19-20 dat bij onderzoek met kwetsbare groepen en individuen (en zwangere vrouwen worden daartoe in het algemeen gerekend) specifieke bescherming overwogen dient te worden. Meer in het bijzonder wordt gesteld dat onderzoek bij kwetsbare personen alleen geoorloofd is als het zinvol is in relatie tot hun gezondheidsproblemen en -behoeften en als het niet kan worden uitgevoerd bij andere proefpersonen. Ten slotte is ook voor Duitsland het Additioneel Protocol inzake biomedisch onderzoek van betekenis.[514] Artikel 18 van het protocol bepaalt dat als onderzoek tijdens de zwangerschap geen direct voordeel oplevert voor de gezondheid van de vrouw of het (toekomstige) kind, het alleen onder strikte voorwaarden is toegestaan (waaronder de eis van minimaal risico en minimale belasting).

Verenigd Koninkrijk

Algemeen

Evenals Duitsland was ook het VK voorloper in het tot stand brengen van embryowetgeving. Op basis van het in 1984 uitgebrachte Warnock rapport kwam in 1990 de Human Fertilisation and Embryology

511 Deutscher Ethikrat, Eingriffe in die menslichen Keimbahn, 2019; zie over een en ander ook reeds Deutscher Ethikrat 2014, p. 6-7.

512 Zie Humanforschungsgesetz (2007), artt. 27-31 (Forschung mit schwangeren Frauen sowie an Embryonen und Foeten in vivo).

513 Deze is op zich niet bindend, maar wordt dit wel voor zover de (17) Landesärztekammer die voor hun jurisdictie in een Berufsverordnung opnemen.

514 Zie par. 6.2.

Act tot stand. Die wet is echter – anders dan de Duitse ESchG – eerder faciliterend dan verbiedend. Zonder embryo-onderzoek geheel vrij te geven, heeft de Engelse wetgever een andere benadering gekozen waarbij een pragmatische insteek, ruimte voor nieuwe ontwikkelingen en een meer procedurele aanpak sleutelwoorden zijn. Was het Warnock rapport zelf al "more of an excercise in pragmatism than an exploration of the philosophy underpinning issues of reproductive choice", ook met de wet van 1990 koos het VK 'for a limited and pragmatic regulation of research and treatment focussing on ensuring public accountability on the part of both researchers and clinicians, facilitating medical and scientific progress and largely skating over fundamental questions of reproductive choice.' [515] Volgens het Warnock rapport kon het embryo aanspraak maken op een zeker respect, maar "that respect cannot be absolute and may be weighed against the benefits arising from research."[516] Ook de wet van 1990 ademt die geest. Regelgeving moest eerst en vooral het gebruik van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek legitimeren. In essentie komt de wet er – op dat laatste punt – op neer dat het creëren en gebruiken van embryo's voor research doeleinden is toegestaan, mits dit noodzakelijk is voor het bereiken van een aantal in de wet limitatief omschreven onderzoeksdoelen.

Afgezien van het stellen van enkele materiële verboden (zoals het plaatsen van een dierlijk embryo in een mens of omgekeerd, het geven van een beloning voor het verstrekken van gameten of embryo's, of het realiseren van een zwangerschap met een embryo dat voor researchdoeleinden is gebruikt) is de strekking van de wet vooral het onder toezicht brengen van een aantal vormen van onderzoek (en dienstverlening op het gebied van kunstmatige voortplanting) door middel van een vergunningensysteem.[517] Daarin speelt de bij de wet van 1990 ingestelde Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) een centrale rol. Behalve het volgen van de ontwikkelingen en het geven van informatie en advies is de belangrijkste taak van deze autoriteit het (instellen van commissies voor het) verlenen van vergunningen voor bepaalde fertiliteitsbehandelingen, voor bewaring van gameten of embryo's, of voor activiteiten op het gebied van research. Daaraan gekoppeld is de taak de activiteiten waarvoor vergunning is verleend te monitoren en te inspecteren. Verder dient de HFEA een Code of Practice uit te vaardigen en in stand houden.

Ondanks zijn pragmatische inslag was de wet van 1990 toch kwetsbaar voor nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen; die hebben de wetgeving dan ook niet onberoerd gelaten. Zo bleek het nodig de definitie van embryo aan te passen toen bleek dat embryo's ook anders dan door bevruchting tot stand konden komen. Verder verbood de wet alleen het vervangen van de celkern van een embryo, en niet bijvoorbeeld het vervangen van de celkern van een eicel. Omdat men het wenselijk achtte in elk geval reproductief kloneren te verbieden werd in 2001 de Human Reproductive Cloning Act aangenomen, die het bij een vrouw implanteren van een menselijk embryo dat anders dan door fertilisatie tot stand is gebracht, tot een strafbaar feit maakt. Ook werden de in de wet omschreven doeleinden waarvoor embryo research toelaatbaar was verbreed; dat kon volgens de wet ook bij lagere regelgeving, en op die wijze werden in 2001 drie nieuwe doeleinden aan de bestaande toegevoegd.[518]

---

515 M. Brazier, 'Regulating the reproduction business', *Med Law Review* 1999, p.166-193, at p. 173-174.

516 Warnock Report 1984, par. 11.15.

517 Vanwege die benadering kan men de Britse wetgeving niet zonder meer 'permissive' noemen; zij is veeleer 'potentially permissive' omdat zij wel ruimte schept voor research maar deze tegelijk onderwerp aan 'strict scrutiny', aldus J. Lawford Davies, 'The Regulation of Human Germline Genome Modification in the United Kingdom', in: Boggio e.a. 2020, p. 216-240.

518 Human Fertilisation and Embryology (Research Purposes) Regulations 2001.

In het licht van de voortgaande medische en wetenschappelijke ontwikkelingen bleek echter een verdergaande aanpassing van de wetgeving nodig. Daartoe kwam een aantal jaren later de Human Fertilisation and Embrylogy Act 2008 tot stand, die de wet van 1990 op een aantal punten wijzigde. Belangrijke elementen zijn onder meer: een nieuwe definitie van 'embryo', regels voor pre-implantatie genetische diagnostiek en geslachtskeuze, een nieuwe lijst van doeleinden waarvoor embryo research is toegestaan, uitvoeriger bepalingen voor mens-diercombinaties, en opheffing van het eerdere verbod de genetische structuur van een embryo te wijzigen. De wet van 2008 heeft overigens niet afgedaan aan de uitgangspunten en structuur van het Britse reguleringssysteem.[519] Het bleef liberaal van strekking, en behield zijn pragmatische, procedurele en daarmee relatief flexibele insteek.

a De definitie van 'embryo'

Volgens artikel 1, eerste lid, van de wet van 1990 werd onder een embryo verstaan: 'a live human embryo where fertilisation is complete'; verder wordt gesteld: 'references to an embryo include an egg in the process of fertilisation'. Om recht te doen aan de biotechnologische ontwikkelingen sindsdien wordt in de wet van 2008 niet langer van de veronderstelling uitgegaan dat een embryo alleen door bevruchting tot stand kan komen. Volgens artikel 1, eerste lid, zoals het sinds 2008 luidt wordt 'embryo' louter omschreven als 'a live human embryo'; voorts wordt daaronder verstaan ''an egg that is in the process of fertilisation or is undergoing any other process capable of resulting in an embryo''. Ook de definitie van gameten in artikel 1, vierde lid, is bij de wet van 2008 veranderd, in de zin dat deze niet alleen meer rijpe zaad- en eicellen omvat, maar ook ''immature gametogenic cells such as primary oocytes and spermatocytes.'' Bijzonder is dat de Secretary of State op basis van artikel 1, zesde lid, de definitie van embryo of gameten middels lagere regelgeving (dus zonder wijziging van de formele wet) kan uitbreiden als hij dat noodzakelijk of wenselijk acht in het licht van ontwikkelingen op het gebied van de wetenschap of de geneeskunde. Dit maakt de Britse wetgeving – naast een aantal andere eigenschappen – flexibeler dan die van andere landen.
De reikwijdte van de Human Fertilisation and Embryology Act wordt overigens niet alleen bepaald door bovengenoemde definities. Zoals eerder aangegeven bestrijkt de wet ook een aantal aspecten van de reproductieve geneeskunde (zoals hulp bij onvruchtbaarheid, donatie van geslachtscellen en embryo's, pre-implantatie genetische diagnostiek en geslachtskeuze, en de in het kader van deze hulpverlening te stellen eisen aan toestemming) waardoor zij een breder karakter heeft dan een wet die louter op de beschermwaardigheid van het embryo is gericht.

b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

De wet van 1990 bood al veel ruimte voor embryo-onderzoek, niet alleen met overtollige embryo's maar ook met speciaal daarvoor te creëren embryo's. Daarbij geldt overigens wel het subsidiariteitsbeginsel: het maken van embryo's moet noodzakelijk zijn voor het kunnen uitvoeren van het beoogde onderzoek. Aan die ruime mogelijkheden heeft de wet van 2008 niets veranderd (zij heeft die zelfs nog iets vergroot door ook ruimte te laten voor kiembaanmodificatie in een onderzoeksetting; zie hieronder). De wet laat uiteraard ook ruimte voor onderzoek met embryonale

519 Volgens de Explanatory Notes bij de wet van 2008 amendeert deze veel bepalingen van de wet van 1990, 'but the main features of the existing model of regulation are retained' (p. 2).

stamcellen[520] en voor het tot stand brengen van embryo's via SCNT. Dat wil niet zeggen dat bij onderzoek met embryo's geen randvoorwaarden gelden. Hierboven is al genoemd dat voor onderzoek met embryo's een vergunning nodig is van de HFEA waarbij gekeken wordt of het qua doelstelling past in de limitatieve lijst van doelen waarvoor embryoresearch toelaatbaar is. Verder moet het uiteraard voldoen aan de overige regels van de wet, zoals het verbod om het embryo door te kweken voorbij de veertiendagengrens (zie hieronder) of om het na gebruik voor research te gebruiken voor het tot stand brengen van een zwangerschap.
Voor wat betreft het maken en doen van onderzoek met embryo-achtige structuren/kunstmatige embryo's is het niet duidelijk hoe dit in het kader van de wetgeving moet worden geplaatst. Volgens Matthews e.a. eist de HFEA geen vergunning daarvoor en heeft zij daarvoor ook (nog) geen richtlijnen uitgevaardigd.[521] Dat is ook niet onbegrijpelijk als men kijkt naar de hierboven genoemde definitie van 'embryo'. Immers als zodanig geldt alleen het levende menselijke embryo of een eicel die enig proces ondergaat waardoor zij zich daartoe kan ontwikkelen. Hierbij rijst de vraag of/wanneer iets dat kunstmatig is als 'menselijk' moet worden beschouwd.

c De veertiendagengrens

De veertiendagengrens als limiet voor het mogen doorkweken van embryo's *in vitro* was – conform de aanbevelingen van het Warnock rapport – al opgenomen in de wet van 1990. Die bepaalde in artikel 3, derde lid, dat een vergunning niet kan toestaan het bewaren of gebruiken van embryo's na het verschijnen van de 'primitive streak'. Volgens het vierde lid wordt die geacht in een embryo te zijn verschenen 'not later than the end of the period of 14 days beginning with the day when the gametes are mixed, not counting any time during which the embryo is stored.' Dit verbod op het langer dan 14 dagen in kweek houden van menselijke embryo's is in de wet van 2008 gehandhaafd. Dat is ook nu nog het geval, ondanks het feit dat vanuit wetenschappelijke hoek voorzichtige kanttekeningen worden geplaatst bij de (grondslagen van de) betreffende grens.[522]

d Mens-diercombinaties

Onder de definitie van 'embryo' vallen niet embryo's gecreëerd door combinatie van menselijke en dierlijke gameten of menselijke embryo's die met gebruikmaking van dierlijke cellen of dierlijk DNA gewijzigd zijn.[523] Voor dergelijke 'human admixed embryos' zijn afzonderlijke bepalingen in de Britse wetgeving opgenomen.[524] De wet van 2008 onderscheidt daarbij verschillende varianten, inclusief 'elk ander embryo (...) dat zowel kern- of mitochondriaal DNA van een mens als kern- of mitchochondriaal DNA van een dier bevat, maar waarin het dierlijk DNA niet overheerst' (artikel 4A, zesde lid). Ook in dit geval geldt dat de omschrijving van wat als 'admixed human embryo' geldt bij lagere regelgeving kan worden gewijzigd als ontwikkelingen in wetenschap of geneeskunde dat opportuun maken.

520 'The HFEA's regulatory interest ends once stem cells are derived from the embryo', aldus Home Office UK, guidance on the use of human material in animals, 2016, p. 10.

521 Matthews & Morali 2020.

522 I. Hyun e.a., 'Embryology policy: revisit the 14-day rule', *Nature/Comment* 4 May 2016, nr. 7602.

523 Zie hierover ook het Academy of Medical Sciences report on Animals containing Human Material, London, July 2011.

524 Ook kan, afhankelijk van wat wordt gedaan, de 'Animals (Scientific Procedures) Act' van 1986 van toepassing zijn.

Net als bij menselijke embryo's is ook voor het tot stand brengen van en het onderzoek met dit soort gemengde embryo's een 'research licence' nodig waarbij getoetst wordt of het tot stand brengen/het gebruik correspondeert met de doeleinden waarvoor onderzoek met zulke embryo's is toegestaan.[525] Ook geldt in dit kader de limiet van het verschijnen van de 'primitive streak'/de 14 dagentermijn. Verder is het verboden om een 'human admixed embryo', dan wel enig ander embryo dat geen menselijk embryo is of gameten die geen menselijke gameten zijn, in een vrouw te plaatsen.[526]

e Kiembaanmodificatie

Kiembaanmodificatie voor therapeutische doeleinden respectievelijk voor onderzoeksdoeleinden was in het VK verboden op grond van artikel 1, vierde lid respectievelijk artikel 3, vierde lid van Schedule 2 van de wet van 1990.[527] Volgens die bepalingen kon een vergunning geen toestemming inhouden om de genetische structuur van enige cel te veranderen zolang deze deel uitmaakt van een embryo. In de wet van 2008 is die bepaling vervallen voor wat betreft wetenschappelijk onderzoek. Daardoor kan research die veranderingen in de genetisch structuur van een embryo inhoudt nu wel in het kader van een vergunning worden toegestaan. Wil zo'n vergunning gegeven worden, dan moet de HFEA wel vinden dat het betreffende onderzoek noodzakelijk of wenselijk is voor bevordering van een of meer van de acht in de wet genoemde (en ruim omschreven) medische doelen, dan wel kennis opleveren die van belang is voor opslag/bewaring, of noodzakelijk of wenselijk zijn in relatie tot andere doelen die in uitvoeringsregelingen kunnen worden bepaald. Verder is het verboden embryo's die genetisch gemodificeerd zijn (of het resultaat zijn van kloneren, dan wel gecreëerd zijn met behulp van kunstmatige of genetisch gemodificeerde gameten) in een vrouw te plaatsen.[528] Ook blijven andere randvoorwaarden, zoals de hierboven genoemde veertiendagengrens, van toepassing.

f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Terwijl in de Human Fertilisation and Embryology Act (zowel in zijn versie van 1990 als die van 2008) veel uiteenlopende onderwerpen worden geregeld, ontbreken daarin bepalingen over onderzoek met het embryo in vivo (de vrucht waarvan de vrouw zwanger is). Anders dan in Nederland het geval is, moet men daarvoor op zoek gaan in de wetgeving met betrekking tot mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek. Die is in het VK beperkt tot uitvoering van de EU-regelgeving inzake klinisch geneesmiddelenonderzoek. In de desbetreffende Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 zijn echter geen specifieke regels opgenomen over onderzoek bij hetzij de foetus,

525 Zie Home Office UK, Guidance on the use of human material in animals, 2016, p. 7.

526 Voor een kritische bespreking van de regels over 'human admixed embryos' zie G. Haddow e.a., 'Not 'human' enough to be human, but not 'animal' enough to be animal: the case of the HFEA, cybrids and xenotransplantation in the UK', *New Genetics and Society* (29) 2010-1, p. 3-17.

527 De wet heeft als bijlagen 4 Schedules die eveneens wettelijke status hebben en bepaalde onderwerpen nader uitwerken, zoals de HFEA (Schedule 1), vergunningen voor wetenschappelijk onderzoek (onderdeel van Schedule 2) en toestemming voor gebruik van gameten en embryo's.

528 De situatie in het VK past daarmee in het beeld dat eugenetisch gebruik van Crisper-Cas of andere technieken om de menselijke kiembaan te veranderen in het algemeen in EU-context verboden zijn '(...) while basic research on human embryos is mostly permitted', I. de Miguel Beriain, 'Legal issues regarding gene editing at the beginning of life: a EU perspective, *Regenerative Medicine* (12) 2017-6, p. 669-679.

hetzij de zwangere vrouw. Volgens de literatuur kan onderzoek bij hen belangrijk therapeutisch voordeel opleveren, maar gaat het tegelijk wel om een potentieel kwetsbare groep. Bij het ontbreken van wettelijke bepalingen wordt verwezen naar artikel 18, eerste lid, van het Additioneel Protocol inzake biomedisch onderzoek.[529] Zoals eerder aangegeven bepaalt dit artikel dat als niet te verwachten is dat het voorgenomen onderzoek ten goede kan komen aan de vrouw of haar toekomstige kind, het alleen is toegestaan als de risico's en belasting minimaal zijn.

Spanje

Algemeen

De ontwikkeling van IVF en andere vormen van hulp bij onvruchtbaarheid was in Spanje aanleiding om tot wettelijke regulering te komen. In vergelijking met andere landen is die wetgeving relatief vroeg tot stand gekomen met de aanvaarding van Wet 35/1988 inzake technieken van kunstmatige voortplanting.[530] Die wet had een restrictief karakter. Zij verbood menselijke eicellen voor enig ander doel dan procreatie te bevruchten. Verder waren op het embryo *in vitro* (en trouwens ook op dat in vivo) alleen interventies toegestaan die de gezondheid en verdere ontwikkeling van het embryo konden bevorderen.
De ontwikkelingen in de loop van de jaren '90 (in het bijzonder die op het gebied van onderzoek met embryonale stamcellen) deden de discussie over de in de wet gemaakte keuzen echter opnieuw oplaaien: moest ook in Spanje niet dergelijk onderzoek mogelijk zijn? In het laatste decennium van de vorige eeuw kwam het ook tot twee belangrijke uitspraken van het Constitutionele Hof.[531] Die kwamen erop neer dat het embryo geen persoon was in de zin van het recht met een zelfstandig recht op leven; het had wel een speciale status en kon niet louter als zaak behandeld worden. Het was aan de wetgever om de daarbij passende rechtsbescherming vorm te geven, waarbij het embryo *in vitro* overigens een minder hoge graad van bescherming toekwam dan het embryo in vivo. Daarmee was in de jurisprudentie in wezen een bij de ontwikkeling van het embryo toenemende rechtsbescherming als uitgangspunt aanvaard.[532]
Aan het begin van de jaren 2000 was sprake van een surplus van meer dan 50.000 ingevroren embryo's, overgebleven van IVF procedures en zonder duidelijke bestemming.[533] Er was voldoende maatschappelijk draagvlak om wat meer ruimte voor onderzoek te scheppen, en in 2003 werd onder leiding van de conservatieve Partido Popular, die toen aan de macht was, Wet 45/2003 tot stand gebracht. Deze wet maakte het mogelijk om de voorraad aan embryo's die vóór november 2003 – het tijdstip van inwerkingtreding - waren ingevroren, voor onderzoeksdoeleinden te gebruiken. De embryo's die na dat moment beschikbaar kwamen, moesten echter voor reproductieve doelen bestemd blijven. Ook al werd hiermee de deur naar onderzoek met embryo's en embryonale

529 A. Grubb & J. Laing, *Principles of Medical Law*, Oxford Univ. Press, 2004. p. 875.

530 Voor een samenvatting van de vroegste ontwikkeling van de Spaanse wetgeving zie het 'Exposicion de motivos' bij Wet 14/2006.

531 Sentencias del Tribunal Constitucional, nrs. 212/1996 (19 december) en 116/1999 (17 juni).

532 F. Abellan-Garcia Sanchez, 'El estatuto juridico del embrion en Espana: de la ley de reproduccion de 1988 a la clonacion terapeutica de nuestros dias', *Revista Derecho Genoma Humano* 28/2008, p. 59-83, spreekt over: "(...) una concepcion gradualista del nivel de proteccion que merece la realidad embrionaria en funcion de la situacion de desarrollo biológico".

533 A. Raya e.a., 'Stem cell research in Spain; if only they were windmills...', *Cell Stem Cell* (4) 2009, p. 483-486 (volgens de auteurs zouden de Spanjaarden met windmolens wel raad weten).

stamcellen open gezet[534], tegelijk kon dit geen blijvende oplossing zijn, en kort daarna, toen de socialistische partij aan de macht kwam, werd dan ook de voorbereiding van nieuwe wetgeving ter hand genomen. Dat resulteerde in 2006 en 2007 in twee nieuwe wetten die sindsdien het juridisch kader vormen voor het handelen met embryo's en geslachtscellen.
De eerste van beide was Wet 14/2006 (van 26 mei 2006) betreffende technieken van kunstmatige voortplanting. Zij trad in de plaats van de wetten van 1988 en 2003, opende de mogelijkheid van donatie van restembryo's voor onderzoeksdoeleinden (artikel 11, vierde lid), en bepaalde zelfs dat als de vrouw/het paar niet zoals vereist om de twee jaar bevestigden of zij nog achter hun bestemmingsbeslissing stonden, de ingevroren embryo's dan na 4 jaar ter beschikking stonden van het desbetreffend centrum (artikel 11, zesde lid). Dat laatste riep uiteraard kritiek op,[535] maar tegelijk roept het reminiscenties op aan de manier waarop in de wet van 2003 met de grote voorraad restembryo's was omgegaan. Hoofdstuk 4 van de wet (artikel 14–16) betreft onderzoek met voor dat doel gedoneerde gameten en restembryo's. Onderzoek met embryo's wordt daarbij aan bepaalde voorwaarden gebonden. Een daarvan is dat een onderzoeksvoorstel goedgekeurd moet worden door de Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida,[536] waarna de regionale gezondheidsautoriteitende finale toestemming moeten geven.[537]
Had de wet van 2006 de kunstmatige voortplanting als insteek, Wet 14/2007 (van 3 juli 2007) betrof biomedisch onderzoek. Volgens de preambule voorziet de wet in regulering waar die voorheen ontbrak of slechts in gefragmenteerde vorm bestond, dan wel niet langer beantwoordde aan nieuwe ontwikkelingen, bijvoorbeeld op het gebied van embryoresearch. Titel IV inzake 'het verwerven en gebruiken van cellen en weefsels van embryonale oorsprong en andere vergelijkbare cellen' verbiedt onder meer het creëren van embryo's voor onderzoeksdoeleinden, maar laat (met inachtneming van bepaalde randvoorwaarden) ruimte voor onderzoek met restembryo's en staat expliciet therapeutisch kloneren toe voor het verkrijgen van menselijke stamcellen (en elke andere techniek die daartoe kan leiden).[538] Dergelijk onderzoek behoeft (behalve als het meer toegepast onderzoek is op het terrein van de kunstmatige voortplanting; zie hierboven) een gunstig oordeel van de bij de wet van 2007 ingestelde Comisión de Garantías[539], en vervolgens toestemming van de bevoegde autoriteiten (op instellingsniveau moet het bestuur toestemming geven op basis van het oordeel van de medisch-ethische commissie). De Comisión de Garantías kan ook – door te oordelen op basis van specifieke projectvoorstellen – bezien hoe om te gaan met soorten onderzoek die bij totstandkoming van de wet niet voorzien of niet expliciet geregeld zijn, aldus Raya e.a.[540]

---

534 X.Bosch, 'Spain to allow human embryo research', *The Scientist*, 30 juli 2003.

535 Volgens R. German Zurriarain, La progressiva desproteccion juridica de la vida humana embrionaria en Espana: de la Ley 35/1988 al las Leyes 14/2006 y 14/2007, *Cuadernos de Bioetica* XX, 2009/2, p. 155-181 werden ingevroren embryo's zo een onuitputtelijke bron van 'materia prima' voor onderzoek met embryonale stamcellen.

536 Althans als het onderzoeksproject betrekking heeft op kunstmatige voortplanting; anders kan het om een andere instantie gaan (zie hieronder over de Comisión de Garantías, ingesteld bij de wet van 2007).

537 Spanje is staatkundig verdeeld in 'communidades autonomas'.

538 Het betreffende artikel 33 lid 2 is zo geredigeerd dat het embryo voortkomend uit SCNT geen embryo is in de zin van de wet, zodat men daarmee niet in conflict komt met artikel 18 lid 2 van het door Spanje geratificeerde Biogeneeskunde Verdrag.

539 Voluit de Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos; zie artikel 37-39 voor de oprichting, taken en samenstelling. Nadere regeling van deze onderwerpen is te vinden in het Real Decreto 1527/2010.

540 Raya e.a. 2009, p. 483.

a De definitie van 'embryo'

Hierboven is steeds gesproken over 'embryo', ook in bovenstaande passage over de ontwikkeling van de Spaanse wetgeving. De wet van 2006 heeft echter een onderscheid geïntroduceerd tussen de begrippen 'pre-embryo' en 'embryo'. Onder het eerste wordt verstaan het embryo *in vitro*, bestaande uit de groep van cellen die resulteren uit de voortgaande verdeling van de eicel vanaf het moment dat die bevrucht is tot 14 dagen later, aldus artikel 2, eerste lid. Het begrip pre-embryo wordt ook gebezigd in de wet van 2007, met dezelfde betekenis als in de wet van 2006. Terwijl die laatste wet niet omschrijft wat dan onder 'embryo' moet worden verstaan (kennelijk is dat dan het embryo in vivo), geeft de wet van 2007 wel zo'n omschrijving. Die luidt: de fase van embryonale ontwikkeling vanaf het moment dat de bevruchte eicel zich bevindt in de baarmoeder tot het begin van de organogenese, te weten 56 dagen na bevruchting (met uitzondering van de dagen waarin de ontwikkeling gestopt is); na die periode spreekt de wet van 'foetus'.[541] In elk van deze omschrijvingen speelt het element bevruchting een rol. De wetgeving, en met name de wet van 2007, bevat echter ook andere begrippen die niet nader gedefinieerd worden. Voorbeelden zijn 'weefsels van menselijke embryonale herkomst' (in de omschrijving van Titel IV), artikel 34, eerste lid, heeft het over 'pre-embryos (...) of hun biologische structuren', en in artikel 35, eerste lid, wordt gesproken over 'celmateriaal van embryonale herkomst of ander celmateriaal dat functioneel daaraan gelijk is'.

b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

Embryo research is in Spanje, zeker in vergelijking met een ander zuidelijk katholiek land als Italië, in betrekkelijke vrijheid mogelijk. De wetgeving biedt expliciet ruimte voor onderzoek met restembryo's die voor dat doel gedoneerd zijn, voor onderzoek met embryonale stamcellen, en voor de verkrijging daarvan via SCNT. Bij voor onderzoek gedoneerde embryo's geldt wel de beperking dat zij hun vermogen tot verdere ontwikkeling moeten hebben verloren (artikel 28, eerste lid, Wet van 2007).[542] De uitvoering van onderzoeksprojecten op dit gebied is wel aan een aantal voorwaarden verbonden. Hierboven is al melding gemaakt van het feit dat zij aan goedkeuringsprocedures zijn onderworpen, waarbij hetzij de Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (als het onderzoek op het gebied van kunstmatige voortplanting ligt), hetzij de Comisión de Garantías (als het meer fundamenteel onderzoek betreft) een belangrijke rol speelt. Verder bevat de wetgeving bijvoorbeeld uitvoerige bepalingen over de informatie aan en toestemming van degenen die geslachtscellen of embryo's afstaan voor research.
De wetgever heeft zich in de wetten van 2006 en 2007 niet uitgesproken over het maken en gebruiken van kunstmatige geslachtscellen of kunstmatige embryo's. Nu de wetgeving al nauwelijks beperkingen stelt aan onderzoek met natuurlijke gameten (volgens artikel 14, tweede lid, Wet 14/2006 is de enige eis dat ze na onderzoek niet meer voor procreatiedoelen mogen worden gebruikt), is het vooral de vraag wat de betekenis is van de vigerende wetgeving voor embryo-achtige structuren. Formeel zijn deze niet te beschouwen als 'pre-embryo', want ze zijn niet het resultaat van

541 Volgens German Zurriarain 2009, p. 174-175 heeft dit spel met begrippen alleen ten doel gehad ruimte te scheppen voor wetenschappelijk onderzoek met pre-embryo's.

542 Vreemd genoeg is die beperking niet opgenomen in de wet van 2006. Zie over deze contradictie ook: T.M. Gonzalez Cortijo, Aspectos juridicos del uso de celulas madre embrionarias humanas en investigacion biomedica, Universitat Politecnica de Valencia, 23 mei 2016, p. 30.

bevruchting. Dit lijkt ruimte te laten voor het maken en gebruiken van zulke entiteiten. Die conclusie wordt getrokken door Matthews e.a.; zij menen dat nu de wet geen 'embryoid restriction' bevat, zulke onderzoek is toegelaten.[543] Dat is nogal een stellige conclusie. Anderzijds is er hierboven op gewezen dat de wetgeving van 2006 en 2007 al begrippen bevatte (zoals 'pre-embryo's en hun biologische structuren' of 'celmateriaal dat functioneel gelijk is aan dat van embryonale herkomst') die erop duiden dat het wettelijk kader zich ook ruimer laat toepassen dan strikt genomen uit de letter van de wet voortvloeit. Dat de Spaanse wetgeving ruimte biedt voor nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen die er niet met zoveel woorden in geregeld zijn, vindt ook verder in de literatuur wel steun. Zo vinden Raya e.a. – mede gelet op de belangrijke rol die de Comisión de Garantías bij grensgevallen kan spelen – dat het lange wetgevingsproces in de jaren vóór 2007/2007 heeft geleid tot een 'flexible legislative framework that will accomodate new scientific developments.'[544]

c De veertiendagengrens

De veertiendagengrens is (ook) in de Spaanse wetgeving opgenomen en wel in artikel 15 van de wet van 2006 dat betrekking heeft op de voorwaarden waaronder onderzoek met restembryo's mogelijk is.[545] Volgens artikel 15, eerste lid, onder b, mag het 'pre-embryo' zich *in vitro* niet langer hebben ontwikkeld dan 14 dagen gerekend vanaf de bevruchting van de eicel, daarbij niet meegerekend de tijd waarin het ingevroren is. Nu het betreffende artikel (conform de definitie van 'pre-embryo' in die wet) van bevruchting spreekt, is niet duidelijk of de grens ook geldt voor embryo's die door celkerntransplantatie tot stand zijn gebracht. Voor die laatste procedure biedt de wet van 2007 ruimte (artikel 33, tweede lid), en wel met het oog op de het verkrijgen van embryonale stamcellen. Naar de letter van de wet is het niet verboden SCNT-embryo's langer dan 14 dagen door te kweken, want het zijn geen embryo's in de zin van de wet.

d Mens-diercombinaties

In de vigerende Spaanse wetgeving zijn geen bepalingen te vinden die betrekking hebben op mens-diercombinaties. Noch in de wet van 2006, noch in die van 2007 is dit onderwerp van regelgeving. Volgens Aznar betekent dit niet dat de wet van 2007 het creëren van hybriden en chimaeren geheel uitsluit; hij verwijst daarbij naar artikel 33 waarin 'elke techniek voor het verkrijgen van menselijke stamcellen voor therapie of onderzoek' wordt toegestaan.[546] Een vergelijkbare opvatting is te vinden bij Raya e.a.: de wetgeving van 2006 en 2007 zou voldoende ruimte bieden om nieuwe ontwikkelingen een plaats te geven doordat zij het mogelijk maakt dat de Comisión de Garantías over onderzoek dat daarin niet met zoveel woorden geregeld is, van geval tot geval een oordeel kan geven. Als voorbeelden worden genoemd het injecteren van humane embryonale stamcellen in blastocysten van muizen of het tot stand brengen van cybriden.[547]

543 Matthews & Morali 2020.

544 Raya e.a. 2009, p. 484.

545 Zoals hierboven aangegeven is een veertiendagengrens ook te vinden in de definitie van 'pre-embryo' in de wet van 2006.

546 J. Aznar, Hibridos de animales y seres humanos, BioeticaWeb, 14 de mayo 2019.

547 Raya e.a. 2009, p. 483.

e Kiembaanmodificatie

Voor wat betreft kiembaanmodificatie is artikel 13 van de wet van 2006 van betekenis. Dat artikel heeft betrekking op 'therapeutische technieken met betrekking tot het pre-embryo'. Volgens het eerste lid mogen interventies op het pre-embryo met therapeutische doeleinden alleen betrekking hebben op behandeling van ziekten of op het voorkomen van de transmissie van aandoeningen waarbij sprake is van een precieze diagnose, een ernstige prognose en een redelijke mogelijkheid van behandeling. Niet-pathologische erfelijke kenmerken mogen daarbij niet gewijzigd worden. Daaruit lijkt te volgen dat de wetgeving zich niet verzet tegen therapeutische interventies die wél (mede) effect hebben op kiembaancellen. Ook artikel 13 van het Biogeneeskundeverdrag, dat door Spanje geratificeerd is, laat daarvoor ruimte. Er zijn echter ook bepalingen in de Spaanse wetgeving die veel strikter zijn. Zo bepaalt artikel 17, derde lid, van het Koninklijk Decreet inzake clinical trials met geneesmiddelen dat ''clinical trials with gene therapy medical products that cause changes in the genetic identity of the person's germline are prohibited.'' En artikel 74 van de wet van 2007 – die niet beperkt is tot onderzoek met geneesmiddelen – maakt strafbaar ''the carrying out of any intervention aimed at the introduction of a modification in the genome of the descendent.'' Volgens De Beriain e.a. kan deze laatste bepaling echter zo worden uitgelegd dat de strafbaarheid slechts betrekking heeft op het toevoegen van een nieuw gen aan het genoom, niet op het vervangen van een slecht gen door de goede versie van hetzelfde gen. In die zin zou er in Spanje toch ruimte zijn voor gentherapie op het niveau van de kiembaan. In elk geval kan worden aangenomen dat onderzoekshandelingen op dit gebied zijn toegestaan.[548]

f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Anders dan in de eerder in deze paragraaf besproken landen het geval is, kent de Spaanse embryowetgeving specifieke bepalingen met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek met zwangeren en foetussen. Volgens artikel 19 van de wet van 2007 is wetenschappelijk onderzoek bij zwangeren dat geen direct voordeel oplevert voor henzelf, het embryo/de foetus/het toekomstig kind, alleen onder strikte voorwaarden mogelijk, waaronder de eis dat de risico's en bezwaren voor de vrouw en voor het embryo/de foetus/het toekomstig kind minimaal zijn. Daarnaast bepaalt artikel 30 dat interventies bij de foetus alleen een diagnostisch of therapeutisch doel mogen hebben waarmee het belang van de foetus gediend is.[549] Nu de titel van dit artikel luidt 'beperking op onderzoek met levende (...) foetussen in utero' mag worden aangenomen dat het ook ruimte laat voor wetenschappelijk onderzoek, mits therapeutisch van aard.

Australië

Algemeen

De ontwikkelingen op het gebied van embryo research en kloneren brachten ook in Australië een discussie over de noodzaak van regulering op gang. Aansluitend bij een eerder advies van het

548 I. de Miguel Beriain, C.M. Romeo Casabona, 'The Regulation of Human Germline Genome Modification in Spain', in: Boggio e.a. 2020, p. 358-379.

549 Wet 35/1988 bevatte al een soortgelijke bepaling.

Australian Health Ethics Committee, beval het House of Representatives (Standing Committee on Legal and Constitutional Affairs) wetgeving op dit terrein aan, inclusief een verbod op reproductief kloneren en de oprichting van een nationale instantie met de bevoegdheid vergunningen af te geven voor onderzoek met embryonale stamcellen.[550] Wetgeving kan in Australië op twee niveaus plaatsvinden: dat van de gehele natie (de Commonwealth) en dat van de onderscheiden 'states and territories' die tezamen Australië vormen. Begin april 2002 besloot de Council of Australian Governments dat de regering van Australië en de regeringen van de acht deelstaten/territories tot onderling consistente wetgeving zouden komen om kloneren en andere ongewenste praktijken te verbieden en onderzoek te beperken tot research met restembryo's. Hieronder richten wij ons op de op nationaal niveau tot stand gekomen wetgeving die het gemeenschappelijk kader vormt voor de wetgevingsactiviteiten op lager niveau.

Die wetgeving bestaat uit twee wetten, enerzijds de Prohibition of Human Cloning Act (nr. 144, 2002), anderzijds de Research Involving Human Embryos Act (nr. 145, 2002; hierna te noemen de RIHE Act). In 2006 werden beide wetten, mede op basis van het evaluatierapport van de commissie Lockhart (zie hieronder), bij wet geamendeerd, waarbij onder meer de titel van de eerstgenoemde wet werd gewijzigd in de Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act (hierna daarom te noemen PHCR Act). Doel van die wet is – aldus artikel 3 – ''to address concerns, including ethical concerns, about scientific developments in relation to human reproduction and the utilisation of human embryos by prohibiting certain practices.'' Na een (lange) lijst van handelingen die zonder meer verboden zijn (artikel 9-21), volgt in de wet een (kortere) lijst van handelingen die verboden zijn als daar geen vergunning voor is verkregen (artikel 22-23C). Tot de eerste categorie behoren bijvoorbeeld het verbod van het via in-vitro fertilisatie creëren van embryo's voor onderzoeksdoeleinden, van het langer dan 14 dagen doorkweken van embryo's, van het modificeren van kiembaancellen, en van het plaatsen van een menselijk embryo in een dier (of omgekeerd). Tot de tweede categorie behoren onder meer het op andere wijze dan door bevruchting tot stand brengen van een embryo en het maken van een hybride embryo.

De RIHE Act sluit hierbij nauw aan. Zij bevat enkele nadere bepalingen inzake het gebruik van restembryo's, van embryo's die niet door bevruchting tot stand zijn gekomen en van eicellen. Het belangrijkste deel van de wet heeft echter betrekking op de instelling, samenstelling en bevoegdheden van het Embryo Research Licensing Committee, dat valt onder de National Health and Medical Research Council (NHMRC). Nadat een specifiek onderzoeksproject is goedgekeurd door een medisch-ethische commissie die is opgericht en handelt in overeenstemming met nationale richtlijnen,[551] is het de taak van het Licensing Committee om te beoordelen of de voor uitvoering wettelijk vereiste vergunning kan worden verleend. Bij dat laatste moet het Licensing Committee onder meer bezien of het project zicht biedt op significante kennisvermeerdering of verbetering van technieken voor kunstmatige voortplanting, en of dat niet op andere manieren kan worden gerealiseerd dan door onderzoek met restembryo's en eicellen dan wel het maken van embryo's anders dan door fertilisatie.

Opmerkelijk is dat beide wetten ook in hun vroegste versie een tot in details uitgewerkte evaluatieverplichting bevatten, waaraan al binnen twee jaar gevolg moest worden gegeven. Dat resulteerde in het uitvoerige evaluatierapport van de commissie Lockhart, dat maar liefst 54

550 Human Cloning: Scientific, Ethical and Regulatory Aspect of Human Cloning and Stem Cell Research, 2001.

551 Te weten het National Statement on Ethical Conduct in Research involving Humans; zie ook hieronder bij onderzoek met foetussen.

aanbevelingen telt (waaronder bijvoorbeeld ook de aanbeveling om onder het vergunningsregiem SNCT toe te staan).[552] Veel van de aanbevelingen van de commissie zijn overgenomen in de amenderingswet van 2006. Onder de noemer 'regulatory approach to legislation' heeft de commissie ook suggesties gedaan om de wetgeving beter te laten meebewegen met de snelle technologische ontwikkelingen. Daartoe beval zij aan om het Licensing Committee bevoegd te maken om bindende uitspraken te doen ('rulings') over de uitleg van bepalingen in beide wetten, en zo de flexibiliteit van de wetgeving te vergroten en de rechtsonzekerheid in het onderzoeksveld te verminderen.[553] Deze aanbevelingen zijn echter kennelijk niet opgevolgd bij de amendering van beide wetten door de wet van 2006. In die laatste wet werd wel opnieuw een evaluatiebepaling opgenomen, welke in 2011 leidde tot het Heerey rapport.[554] Deze evaluatiecommissie kwam tot een aantal aanbevelingen (de meeste gericht op het werk van het Licensing Committee), maar stelde ook dat ''the basic structure of the legislation introduced in 2002, as amended in 2006, should remain.'' De evaluatoren vonden het overigens wenselijk dat de wetsevaluaties een periodiek karakter zouden krijgen en elke vijf jaar zouden worden uitgevoerd, maar aan de desbetreffende aanbeveling is geen gevolg gegeven.[555]

a De definitie van 'embryo'

In zowel de PHCR als de RIHE Act is een gelijkluidende, relatief brede definitie van het begrip 'embryo' opgenomen; die luidt:
'Human embryo means a discrete entity that has arisen from either:
(a) the first mitotic division when fertilisation of a human oocyte by a human sperm is complete; or
(b) any other process that initiates organised development of a biological entity with a human nuclear genome of altered human nuclear genome that has the potential to develop up to, or beyond, the stage at which the primitive streak appears; and has not yet reached 8 weeks of development since the first mitotic division.'
De definitie ontleent zijn brede reikwijdte uiteraard vooral aan onderdeel (b) waar ook anders dan door bevruchting tot stand gekomen entiteiten onder de omschrijving worden gebracht mits die aan de aangegeven voorwaarden voldoen. De definitie komt goeddeels overeen met een van de aanbevelingen van het Lockhart report. De Lockhart commissie verwijst hierbij nog naar een discussiestuk van de NHMRC, waarin gesuggereerd wordt dat het vermogen tot implantatie en verdere ontwikkeling tot de geboorte een goed criterium zou zijn om iets als 'embryo' te beschouwen.[556] Volgens de commissie was dit criterium echter ook niet toegepast op embryo's die door bevruchting tot stand komen; die waren als 'embryo' in de zin van de wet beschouwd ''regardless of any chromosomal or other anomalies that may prevent them from future development.''[557]

552 The Lockhart Report, Commonwealth of Australia, Melbourne, 2005.

553 Ibid, p. 182-183. Zo wordt ten aanzien van de RIHE Act aanbevolen dat 'the Licensing Committee should be empowered to give a ruling that enables it to grant a license for an activity that may fall outside the literal wording of the Act but seems to fall within its general tenor.'

554 The Heerey Report, Commonwealth of Australia, Melbourne, 2011.

555 Zie daarover ook P. Foong, 'Regulating human genome editing in Australia: overdue legislative reform', *Biotechnology Law Report* (376) 2019-6, p. 376-385.

556 Discussion Paper: Human Embryo – A Biological Definition (NHMCR, December 2005).

557 Lockhart Report 2005, p. 173-174.

Onder de definitie van 'embryo' valt volgens beide wetten niet een menselijke embryonale stamcellijn of een hybride embryo; voor dat laatste is een afzonderlijke wettelijke definitie opgenomen (zie daarover hieronder). Ook is in beide wetten afzonderlijk bepaald wat onder een restembryo ('excess ART embryo') moet worden verstaan, te weten een embryo dat was gecreëerd voor gebruik in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken en waaraan bij de betreffende vrouw en haar eventuele partner geen behoefte meer bestaat.

b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

Zoals hierboven aangegeven is het maken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden via bevruchting (van menselijke eicel door menselijke zaadcel) verboden; het op andere wijze creëren van embryo's is toegestaan mits daarvoor een vergunning van het Licensing Committee is verkregen (artikel 12 en 22 PHCR Act). Wetenschappelijk onderzoek is toegestaan met 'excess ART embryos'[558] en met andere (niet door bevruchting tot stand gekomen) embryo's. Een en ander wordt nader geregeld in de RIHE Act (artikel 10-12A), waarbij overigens de wettelijke vormgeving steeds is dat het 'gebruik' van de genoemde embryo's verboden is tenzij het is toegelaten middels een vergunning. Voor zover het restembryo's van in-vitro fertilisatie betreft, worden een aantal vormen van 'gebruik' opgesomd die ook zonder vergunning zijn toegestaan, zoals bewaren en transporteren, en vormen van gebruik die direct aan het hulpverleningsproces verbonden zijn. In dat rijtje wordt ook genoemd loutere observatie van het restembryo. Voor onderzoek met eicellen geldt in principe geen verbod; verboden is alleen het zonder vergunning gebruiken van eicellen voor onderzoek of training op het gebied van kunstmatige voortplanting waarbij deze *in vitro* bevrucht worden, 'up to, but not including, the first mitotic division.'
Interessant is de vraag hoe men het verschijnsel embryo-achtige structuren in het kader van de Australische wetgeving moet plaatsen. Volgens Matthews e.a. impliceert de definitie in de wetgeving (met het verwijzen naar elk 'process that initiates organised development of a biological entity') dat er voor 'embryoid research' niet of nauwelijks ruimte is 'despite the country's otherwise permissive hESC policy.'[559] Die opvatting lijkt echter hooguit correct als sprake is van entiteiten 'with a human nuclear genome of altered human nuclear genome that has the potential to develop up to, or beyond, the stage at which the primitive streak appears'. Belangrijker nog is dat ook in dat geval nog onderzoek mogelijk is, mits daartoe een vergunning van het License Committee is verkregen.

c De veertiendagengrens

Volgens artikel 14 van de PHCR Act overtreedt men de wet als men willens en wetens een menselijk embryo zich buiten het lichaam van een vrouw meer dan 14 dagen laat ontwikkelen (niet meegerekend de tijd waarin de ontwikkeling is stopgezet). Volgens artikel 18 van de wet mag men trouwens ook een hybride embryo (zoals een embryo tot stand gekomen door bevruchting van een dierlijke eicel door een menselijke zaadcel, of het omgekeerde[560]) zich niet langer dan 14 dagen laten ontwikkelen. Blijkens artikel 20 (1b) juncto (1A) RIHE Act geldt hetzelfde voor alle embryo's die anders

558 Volgens D. Nicol, 'The Regulation of Human Germline Genome Modification in Australia', in Boggio e.a. 2020, p. 556-557, geldt dat overigens alleen voor embryo's die niet geschikt zijn gebleken voor voortplantingsdoeleinden.

559 Matthews & Morali 2020.

560 Zie verder voor wat onder het begrip 'hybrid embryo' valt, artikel 8, onder 1 van de wet.

dan door fertilisatie tot stand zijn gekomen. Het Licensing Committee mag geen akkoord geven voor een gebruik van hetzij een restembryo (oorspronkelijk tot stand gebracht voor procreatie doeleinden), hetzij enig ander embryo waarbij de veertiendagengrens wordt overschreden.

d Mens-diercombinaties

Voor wat betreft mens-diercombinaties moet men in hoofdzaak bij de PHCR Act te rade gaan. Daarin zijn bepalingen te vinden over hybride embryo's en over chimaere embryo's. De eerste soort wordt in de wet omschreven als embryo's die tot stand zijn gekomen door bevruchting van een menselijke eicel door dierlijk sperma of vice versa, dan wel door celkerntransfer van een menselijke cel naar een dierlijke eicel of vice versa. Het is verboden om een hybride embryo langer dan 14 dagen door te ontwikkelen, om het te im- of exporteren, of in een vrouw te plaatsen. Voor het creëren of zich (tot 14 dagen) laten ontwikkelen van een hybride embryo is vergunning van het Licensing Committee vereist, aldus artikel 23B van de wet. Met verwijzing naar de RIHE Act wordt daarbij aangegeven dat zo'n vergunning alleen kan worden verstrekt hetzij voor het testen van de kwaliteit van sperma in erkende centra voor kunstmatige voortplanting, hetzij voor een procedure waarbij een menselijke celkern in een dierlijke eicel is geplaatst.
Het maken van een chimaere-embryo is zonder meer verboden, aldus artikel 17 van de PHCR Act. In dit verband is echter van belang dat volgens artikel 8, eerste lid, van de wet onder 'chimeric embryo' verstaan wordt een menselijk embryo waarin een (deel van een) cel van een dier is gebracht.[561] Koplin en anderen leiden hieruit terecht af dat chimaeren gemaakt door het inbrengen van menselijke cellen in een dierlijk embryo, buiten de reikwijdte van die definitie vallen. Volgens hen is dit niet uniek voor Australië en is dit ook in andere landen niet geregeld. ''Given recent scientific developments, there is a pressing need to carefully consider the ethics and regulation of part-human chimera research,'' aldus deze auteurs.[562]

e Kiembaanmodificatie

Ten aanzien van wijzigingen in de menselijke kiembaan is de Australische wetgeving op het eerste gezicht duidelijk. Op grond van artikel 15 PHCR Act begaat men een misdrijf als men het genoom van een menselijke cel zodanig verandert ''that the alteration is heritable by descendants of the human whose cell was altered,'' althans als het de bedoeling was dat de verandering overerfbaar zou zijn.[563] Onder 'cel' wordt in dit verband ook een embryonale cel, een foetale cel, een zaadcel of een eicel verstaan. Zoals voor alle ongeclausuleerde (dat wil zeggen niet alsnog op grond van een vergunning toegestane) verboden in de wet, geldt ook hier bij overtreding een gevangenisstraf van maar liefst 15 jaar. In de literatuur is erop gewezen dat men deze bepaling enger of ruimer kan uitleggen.[564] De enge interpretatie is dat het verbod alleen geldt als de kiembaanmodificatie wordt uitgevoerd voor reproductieve doeleinden, met andere woorden (in termen van artikel 24, onder g, Embryowet) als met de betreffende cellen een zwangerschap tot stand zal worden gebracht. De ruime interpretatie is

561 Volgens artikel 8, onder 1 kan het daarnaast ook gaan om 'a thing declared by the regulations to be a chimeric embryo', maar tot dergelijke regulations is het tot dusver niet gekomen.

562 J.J. Koplin & J. Savulescu, 'Time to rethink the law on part-human chimeras', *Journal of Law and the Bioscience* (6) 2019-1, p. 37–50.

563 Lockhart report 2005, p. 172

564 M. Taylor-Sands e.a., 'Legality of Embryonic Gene Editing in Australia', *Journal of Law and Medicine* 2018-2, p. 356-373.

dat het verbod altijd geldt, dus ook als de modificatie slechts in het kader van onderzoek plaatsvindt. Het hangt er maar vanaf hoe men het woord 'heritable' wil uitleggen.
In het Lockhart rapport kwam deze kwestie overigens al aan de orde, waarbij de commissie aanbeval dat "creation of human embryos (....) including heritable genetic alterations, should be permitted, under licence, for research (....) as long as (...) these embryos are not implanted into the body of a woman or allowed to develop for more than 14 days." Deze aanbeveling is echter niet overgenomen in de amenderingswet van 2006, zodat de rechtsonzekerheid op dit punt blijft. Volgens verschillende auteurs dient de wetgever daaraan een eind te maken en duidelijkheid te scheppen voor bona fide onderzoekers (en wel door kiembaanwijzigingen in een research setting toe te staan).[565]

f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

De Australische embryowetgeving kent geen bepalingen betreffende onderzoek met foetussen. Het begrip 'foetus' wordt in de wet ook niet omschreven, en zoals hierboven aangegeven wordt niet meer van 'embryo' gesproken bij een ontwikkelingsleeftijd van het embryo van 8 weken. Bij het ontbreken van een wettelijke regeling van mensgebonden onderzoek moet men voor de normering van dergelijk onderzoek te rade gaan bij het National Statement on Ethical Conduct in Human Research (2007; updated 2018), dat is ontwikkeld door de eerder genoemde NHMRC, de Australian Research Council en Universities Australia. Het richt zich tot alle onderzoekers, leden van medisch-ethische toetsingscommissies enzovoort. Naleving is een voorwaarde voor het verkrijgen van NHMRC-funding. In hoofdstuk 4.1 van dit document zijn regels te vinden over onderzoek bij de zwangere vrouw en de foetus in utero. Daarin wordt vooropgesteld dat het welzijn van en de zorg voor de vrouw en haar foetus altijd moeten prevaleren boven onderzoeksoverwegingen. Zowel bij onderzoek bij de vrouw dat de foetus kan beïnvloeden als bij onderzoek waarbij het omgekeerde het geval is, moeten de voor- en nadelen voor elk van beide zorgvuldig overwogen worden en met de vrouw worden besproken. Zolang onderzoek consistent is met het bevorderen van het leven en de gezondheid van de foetus, kan onderzoek met de foetus in utero ethisch acceptabel zijn. Dergelijk onderzoek moet wel zo worden opgezet dat pijn en ongemak voor de foetus geminimaliseerd worden, er moet voor worden gezorgd dat dit kan worden gemonitord, en zo nodig moeten stappen worden genomen om het onderzoek op te schorten of te beëindigen. Ten slotte, aldus punt 4.1.10, is het ethisch onacceptabel om niet-therapeutisch onderzoek te verrichten dat toediening van geneesmiddelen inhoudt dan wel het uitvoeren van procedures op de vrouw of de foetus, als zulks risico voor de foetus met zich brengt.

Beschouwing

Algemeen

In de beschouwing aan het slot van par. 6.3 is een samenvattend beeld geschetst van de ontwikkeling van de embryowetgeving in Europa en daarbuiten. Als men kijkt naar de landen waarvan de wetgeving hierboven afzonderlijk besproken is, dan passen zij goed in dat beeld.

565 Zie ibid en Foong 2019. Deze auteurs wijzen er overigens op dat daarmee voor de praktijk het probleem nog niet is opgelost, omdat embryoresearch in Australië alleen is toegestaan met restembryo's, en klinieken embryo's doorontwikkelen tot het blastocyst stadium terwijl genome-editing research meestal plaatsvindt in een eerder ontwikkelingsstadium, namelijk dat van de zygote/het eencellig stadium.

In elk van de vijf onderzochte landen heeft de embryowetgeving een eigen maatschappelijke en politieke achtergrond en heeft zij een specifieke ontwikkeling gekend. Gemeenschappelijk is echter de opvatting dat embryo's een bijzonder karakter hebben en een zekere mate van respect verdienen. Nu zij extra corporeel ter beschikking waren gekomen en daarmee object konden worden van handelingen die aan dat respect afbreuk konden doen, werd in alle vijf landen bijzondere wettelijke bescherming noodzakelijk geacht, inclusief specifieke regels ten aanzien van de zeggenschap van degenen van wie de betreffende geslachtscellen of embryo's afkomstig zijn. Bij het vormgeven aan die rechtsbescherming moest echter rekening gehouden worden met andere belangen, zoals de vooruitgang van de medische wetenschap en het verbeteren van de mogelijkheden voor hulpverlening op het vlak van de reproductieve geneeskunde. De daarbij noodzakelijke afweging heeft in de vijf landen tot uiteenlopende uitkomsten geleid, zowel ten aanzien van de gekozen vorm, als de inhoud en reikwijdte van de geboden bescherming. Naast allerlei andere factoren (zoals onderzoeksfaciliteiten en onderzoekstraditie) lijken daarbij met name het maatschappelijk draagvlak en de uitkomst van het politieke krachtenspel bepalend te zijn geweest.
Kwam in alle besproken landen wetgeving tot stand, de verschillen daartussen zijn aanzienlijk. Dat betreft niet alleen het tijdstip van totstandkoming (variërend van de periode rond 1990 in Spanje, Duitsland en het VK, tot de eerste jaren van deze eeuw in België en Australië), maar ook de structuur en reikwijdte van de betreffende wetgeving, de geboden mate van bescherming en de kwestie in hoeverre het ontwikkelde juridische kader in staat is om nieuwe ontwikkelingen te accommoderen. Wat het eerste punt betreft (structuur van de wetgeving) valt op dat de materie die bij ons in de Embryowet geregeld is, in de vijf betrokken landen vaak over meerdere regelingen verspreid is, waarbij ook niet ten aanzien van elk onderdeel van wettelijke regeling sprake is (dat laatste geldt bijvoorbeeld voor het onderwerp wetenschappelijk onderzoek met de foetus). Overal speelt ook de regelgeving op het gebied van kunstmatige voortplanting wel een rol, maar er is verschil in de mate waarin deze samenhangt met of overlapt met de wettelijke regelingen die (meer) op de bescherming van het embryo gericht zijn. Terwijl ter zake in het VK sprake is van integratie in één omvattende wet (dat blijkt ook uit de titel: Human Fertilisation and Embryology Act), kennen de meeste andere landen (België, Spanje en Australië) twee wetten op dit gebied, waarvan er een meer gericht is op de bescherming van het embryo en daaraan verwante onderwerpen, en de andere meer op aspecten van de kunstmatige voortplantingstechnologie.[566] Ook onderling verschillen die landen echter weer op dit punt; zo zijn de beide wetten in Australië meer met elkaar verweven dat die in België en Spanje. In Duitsland is de situatie weer anders: daar kwam na de wet van 1990 in 2002 een aanvullende embryowet tot stand (de Stammzellgesetz), terwijl onderwerpen op het gebied van de hulpverlening bij procreatie meer verspreid geregeld zijn.[567]
Voor wat betreft de aan het embryo geboden bescherming hebben de vijf landen gemeen dat kern daarvan – net zoals in ons land – gevormd wordt door een lijst van verboden. Daarin zijn sommige verboden gemeenschappelijk, zoals het (absolute) verbod op reproductief kloneren en op het doorkweken van embryo's voorbij de veertiendagengrens. Bij andere ziet men al verschillen vanwege nuanceringen en uitzonderingen. Dat geldt uiteraard voor het verbod voor het mogen maken van

566 In België betreft dat de wet van 2003 resp. die van 2007, in Spanje de wet van 2006 resp. die van 2007, in Australië twee wetten uit 2002.

567 Er is wel discussie geweest over de wenselijkheid van een aparte Fortpflanzungs(medizin)gesetz, maar vooralsnog is naast de Embryonenschutzgesetz (in 2011 geamendeerd op het punt van pre implantatie diagnostiek) alleen de Gendiagnostikgesetz van 2009 tot stand gekomen.

embryo's voor onderzoeksdoeleinden (toegestaan in België en het VK, in de andere landen niet), maar ook voor bijvoorbeeld het verbod van het tot stand brengen van bepaalde mens-diercombinaties of het verbod om in te grijpen op het niveau van de kiembaan. De mate waarin het embryo in de betreffende wetten beschermd wordt varieert van beperkt (VK en België), tot gemiddeld (Spanje en Australië) respectievelijk hoog (Duitsland). Omdat – zeker in het licht van de meer recente wetenschappelijke ontwikkelingen – de wetgeving in de genoemde landen op een of meer punten onduidelijk of lacuneus is, spelen hierbij echter ook interpretatievragen een rol. Een kwestie die haast overal speelt is: is toegestaan wat niet *expressis verbis* verboden is? Of moet men de bestaande wetgeving (of delen daarvan) meer naar zijn strekking uitleggen en analoog op niet geregelde punten toepassen? In bijna alle onderzochte landen leiden zulke vragen tot (soms sterk) uiteenlopende opvattingen over de uitleg van bestaande regelingen. Een andere vraag is of de wetgeving in de genoemde landen geleidelijk liberaler is geworden. Voor Spanje is de vraag zonder meer bevestigend te beantwoorden (zeker als men de wet van 1988 als uitgangspunt neemt), maar voor zover bij de andere landen sprake is van liberalisering lijkt daarbij veeleer sprake van een beperkte verruiming op een of enkele specifieke onderdelen (zoals de uitbreiding van de doelstellingen waarvoor embryo-onderzoek is toegestaan in het VK in 2001 en 2008, of het toestaan van celkerntransplantatie bij de wet van 2006 in Australië).
In de meeste landen is op het niveau van formele (op parlementair niveau tot stand gekomen) wetgeving in de loop der jaren niet veel veranderd (met als grootste uitzondering Spanje). Dat hoeft niet te verbazen: in pluriforme samenlevingen zijn conflicterende opvattingen over de beschermwaardigheid van het embryo moeilijk op politiek niveau te verzoenen. Tegelijkertijd wordt ingezien dat men de ogen niet kan sluiten voor nieuwe ontwikkelingen op wetenschappelijk en technologisch gebied. Daaraan geen aandacht schenken leidt uiteindelijk (afhankelijk van de ontwikkeling in kwestie) tot een teveel dan wel een te weinig aan bescherming.
Als wijziging van formele wetgeving lastig is, dan is van belang of op andere wijze van enige flexibiliteit sprake is. Ook in dat opzicht zijn er verschillen tussen de besproken landen. Bepalende factoren zijn hier vooral de mate waarin ruimte wordt gelaten om bepaalde onderwerpen nader te regelen in lagere regelgeving (zoals koninklijke besluiten en ministeriele regelingen) en – bij wetenschappelijk onderzoek – de beslissingsruimte die daartoe aangewezen instanties krijgen om over specifieke onderzoeksprojecten te oordelen en hiervoor al dan niet ruimte te laten. Vooral dat laatste lijkt in de (meeste van de) besproken landen een manier om de responsiviteit ten aanzien van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen te vergroten. Zie de rol van de Human Embryology and Fertility Authority in het VK, van het Licensing Committee in Australië, de Comisión de Garantías in Spanje, en de Federale Commissie voor wetenschappelijk onderzoek in België. In Duitsland ontbreekt een vergelijkbare procedurele voorziening; dat hangt ongetwijfeld samen met het feit dat daar ook onderzoek met restembryo's niet is toegestaan.

a De definitie van 'embryo'

Er is tussen de besproken landen sprake van aanzienlijke variatie in de wijze waarop het kerngebrip 'embryo' gedefinieerd wordt. In enkele landen (Duitsland, Spanje) is bepalend of sprake is van een bevruchte eicel. Ook in het VK was bevruchting oorspronkelijk (in de HFEA 1990) het doorslaggevend criterium, maar in 2008 is dat verruimd in de zin dat een 'embryo' ook door andere procedures met een menselijke eicel tot stand kan komen. In Australië is van een vergelijkbare verruiming sprake

geweest, maar daarbij is gekozen voor een veel abstracter geformuleerde toevoeging waarin de eicel niet meer centraal staat als beginpunt maar nog slechts gesproken wordt over een 'biologische entiteit' die beschikt over een menselijk genoom en zich kan ontwikkelen tot aan of voorbij het verschijnen van de 'primitive streak'. Terwijl al deze landen kijken naar het ontwikkelingsproces van een embryo, ziet de Belgische wetgeving (zoals in ons land) naar de voltooiing daarvan: is te verwachten dat het (normaal gesproken) leidt tot de geboorte van een mens.[568]
Van deze definities is de Australische de meest omvattende, enerzijds omdat wat geldt als embryo kan voortkomen uit elk proces 'that initiates organised development of a biological entity', anderzijds omdat het voor die entiteit voldoende is dat hij zich tot de 'primitive streak' kan ontwikkelen, wil hij als embryo beschouwd worden. Zo'n brede definitie heeft uiteraard voordelen (meer zaken worden onder het beschermingsbereik van de wetgeving gebracht), maar het risico is dat het zware beschermingsregiem dat van toepassing is op het door bevruchting tot stand gebrachte menselijke embryo, ook geldt voor die andere, meer embryo-achtige zaken. In de Australische wetgeving is dit overigens op verschillende manieren ondervangen. Zo is het maken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden alleen verboden als dat via de weg van bevruchting gebeurt; verder zijn verschillende vormen van 'gebruik' van een 'embryo' niet langer verboden als daarvoor een vergunning is verkregen.

b Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

De ruimte voor embryo research verschilt in de besproken landen aanzienlijk. Het grootst is die in het VK en België. In beide landen is het mogelijk embryo's te maken voor onderzoeksdoeleinden. Onderzoek met embryo's is toegestaan voor therapeutische doeleinden, of voor kennisdoelen die in beide landen relatief ruim omschreven zijn. Wel is in beide landen vereist dat die kennisdoelen niet op andere wijze kunnen worden bereikt. Gemeenschappelijk is ook de voorwaarde van vergunning of toestemming voor het betreffende onderzoeksproject door een speciaal daarvoor gecreëerde instantie (de HFEA in het VK, de Federale Commissie in België). Na onderzoek is geen implantatie in de vrouw meer toegestaan (in België tenzij het onderzoek dat therapeutisch is voor het embryo of als het onderzoek beperkt is tot loutere observatie van het embryo).
Aan de andere kant van het spectrum is er de Duitse wetgeving die geen ruimte laat voor hetzij het maken hetzij het gebruiken van embryo's voor onderzoek, ook als het restembryo's betreft. Spanje en Australië nemen een tussenpositie in. Onderzoek is mogelijk met embryo's die zijn overgebleven van IVF-procedures en door de betrokken vrouw/echtpaar zijn gedoneerd voor research doeleinden. In Spanje geldt daarbij de beperking dat die embryo's hun vermogen tot verdere ontwikkeling hebben verloren. In Australië moet het onderzoek kunnen leiden tot een significante vermeerdering in kennis of vruchtbaarheidstechnologie die niet op andere wijze te bereiken is. In beide landen is voor de betreffende projecten een vergunning vereist, in Spanje van de Comisión de Garantías, in Australië van het Licensing Committee.
Voor wat betreft het tot stand brengen en voor onderzoek gebruiken van embryo-achtige structuren is in geen van de besproken landen sprake van wettelijke regulering. Als men kijkt naar de strekking van de bestaande wetgeving, dan lijkt dit in Duitsland niet toegestaan te zijn. Niettemin zijn hierover in de literatuur ook andere opvattingen te vinden. In België en het VK, waar de wetgeving een liberale

568 Zie hierover ook A. Pereira Daoud, M. Popovic, W.J. Dondorp e.a., 'Modelling Human Embryogenesis: Embryo-like Structures Spark Ethical and Policy debate', *Human Reproduction Update* (26) 2020-6, p. 779-798,<https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa027>.

strekking heeft, zou hiervoor meer ruimte kunnen zijn, maar ook daar ontbreekt regelgeving ter zake. Er lijkt echter niet a priori een beletsel te zijn voor de betreffende vergunningsinstanties in die landen om bepaalde onderzoeksprojecten op dit gebied goed te keuren. Dat zelfde geldt eigenlijk ook voor Spanje en Australië: geen duidelijke wetsbepalingen, wel vergunningsinstanties die bepaalde vormen van embryoid research op het niveau van specifieke onderzoeksprojecten zouden kunnen toestaan.

c De veertiendagengrens

Het meest uniform is de wetgeving in de besproken landen op het punt van het doorkweken van embryo's voorbij de veertiendagengrens. Conform de internationale consensus ter zake is dat in vier van de vijf landen verboden. Is de strekking van de betreffende bepalingen duidelijk, er zijn wel (kleinere) verschillen. Zo wordt in België gesproken over beperking van onderzoek tot 'de eerste 14 dagen van het ontwikkelingsstadium', maar in het VK van het niet mogen bewaren of gebruiken van embryo's 'na het verschijnen van de primitive streak'. In Australië mag men hetgeen door de wet als embryo omschreven is, zich voor geen enkel doel langer dan 14 dagen *in vitro* laten ontwikkelen. In Spanje geldt hetzelfde, maar het effect daarvan is beperkter, omdat daar alleen de (zich ontwikkelende) bevruchte eicel een 'embryo' in de zin van de wet is. Het meest afwijkend is (ook hier) Duitsland. Daar ontbreekt een specifiek verbod op doorkweken. Tegelijkertijd wordt in feite op andere wijze hetzelfde bereikt, doordat het niet is toegestaan een embryo *in vitro* zich verder te laten ontwikkelen dan nodig is voor het tot stand brengen van een zwangerschap. Daar komt nog bij dat het gebruik van embryo's (ook overtollige) voor research doeleinden sowieso al verboden is.

d Mens-diercombinaties

Dit thema is in de betrokken landen meestal maar in beperkte mate geregeld; voor zover van regeling sprake is zijn er een aantal overeenkomsten, maar ook wel verschillen. Het meest uitvoerig op dit punt is de Engelse wetgeving met zijn gedetailleerde definities van en bepalingen over handelingen met zogenoemde 'human admixed embryos'. De wettelijke omschrijving van deze categorie is niet alleen ruim, zij kan desgewenst ook bij lagere regelgeving worden aangepast. Het creëren van mens-diercombinaties is mogelijk in het kader van onderzoek, mits daartoe vergunning is verkregen van de HFEA. Zij mogen echter niet vervolgens in een vrouw worden geplaatst. In Spanje is juist het minst van regulering sprake. Dat sluit volgens de literatuur niet uit dat onderzoek op dit gebied in beperkte mate mogelijk is, althans als de Comisión de Garantías daarvoor op basis van het ingediende onderzoeksvoorstel vergunning verleent.
De tussengroep wordt gevormd door België, Duitsland en Australië. In deze landen wordt het onderwerp mens-diercombinaties wel in de wetgeving geadresseerd, maar in beperkte mate en met de nodige lacunes. Zo kent België een verbod menselijke embryo's te plaatsen in een dier, maar niet het omgekeerde; daarnaast is er een globaal verbod op het creëren van chimaeren en hybride wezens, zonder dat daarbij van verdere verbijzondering of nuancering sprake is. Ook in Duitsland is sprake van dergelijke globale verboden op het doen ontstaan van chimaeren (intra- en interspecies) en hybriden. Daarnaast is er eenzelfde verbod van embryotransfer, maar ook hier beperkt tot de overdracht van een menselijk embryo naar een dier. Omdat het bij dit alles gaat om embryo's die door bevruchting tot stand zijn gekomen, is ook niet duidelijk wat moet gelden voor bijvoorbeeld een door celkerntransplantatie tot stand gebracht embryo. In Australië is het creëren en het zich laten

ontwikkelen van hybride embryo's juist wel toegestaan, op voorwaarde dat daarvoor een vergunning is verkregen van het Licensing Committee. Het creëren van chimaere-embryo's is daarentegen net als in België en Duitsland verboden, maar daarbij is wel van belang dat de Australische definitie van dit soort embryo's slechts betrekking heeft op menselijke embryo's waarin (een deel van) een cel van een dier is ingebracht, en niet op de omgekeerde situatie.

e Kiembaanmodificatie

De vraag of wijzigingen van het menselijk genoom geoorloofd zijn, is (zoals aangegeven in par. 6.2) een van de oudste kwesties waarover op internationaal niveau verklaringen zijn opgesteld. Die waren verbiedend en dat is nog steeds de teneur van de regelgeving op dat gebied. Wel zijn er – ook in de vijf onderzochte landen – verschillen in de reikwijdte en inhoud van dat verbod waarbij er vaak toch wel enige ruimte is voor kiembaanmodificatie. In landen als België en Spanje betreft het verbod in elk geval interventies met eugenetisch oogmerk, of zoals het ook wordt geformuleerd, interventies (op embryo's of kiembaancellen) die betrekking hebben op niet-pathologische kenmerken.
Therapeutische interventies lijken wel toegestaan, ook als zij effect op de kiembaan hebben, maar de opvattingen in de literatuur daarover zijn niet eensluidend.
In de andere drie landen is vooral bepalend of het handelen al dan niet plaatsvindt in het kader van research. In het VK kan sedert 2008 een vergunning worden gegeven voor onderzoek waarbij sprake is van kiembaanmodificatie, mits de betreffende kiembaancellen of embryo's niet worden gebruikt voor het tot stand brengen van een zwangerschap. Een vergelijkbare benadering lijkt in Duitsland gekozen, nu de wet aldaar bepaalt dat het verbod van kunstmatige wijziging van kiembaancellen niet geldt voor kiembaancellen die zich buiten het lichaam bevinden, mits elk gebruik voor bevruchting uitgesloten is. Australië bevindt zich vermoedelijk ook in deze groep, maar de wetgever heeft zich daar niet duidelijk uitgesproken, zodat niet geheel vaststaat of het verbod om het menselijk genoom te veranderen eng moet worden uitgelegd (alleen van toepassing in het kader van procreatie, niet in het kader van louter onderzoek) of toch ruimer (ook van toepassing op louter research).

f Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

In de besproken landen is onderzoek met foetussen het minst onderwerp van wettelijke regulering. In België en het VK beperkt de embryowetgeving zich tot het embryo *in vitro*, het embryo in vivo vindt daarin geen bijzondere bescherming. In Duitsland heeft de embryowetgeving een ruimer bereik, maar waar het onderzoekshandelingen betreft beperkt ook deze zich tot embryo's *in vitro*. In deze drie landen vindt men wel in rapporten van adviesorganen of in de literatuurverwijzingen naar (internationale) normen die meer of minder bescherming kunnen bieden. In België en het VK is dat het al vaker genoemde artikel 18 van het Additioneel Protocol inzake biomedisch onderzoek van de Raad van Europa dat een aantal richtlijnen bevat die specifiek op onderzoek met zwangeren en foetussen betrekking hebben. Dat laatste is ook voor Duitsland van betekenis; in de regelingen van de Duitse Arztekammer wordt – met verwijzing naar de Verklaring van Helsinki – alleen gewezen op de noodzaak van de bescherming van kwetsbare groepen bij wetenschappelijk onderzoek.
Australië en Spanje kennen wel een regeling van onderzoek met foetussen. In eerstgenoemd land is die niet-wettelijk van aard, maar het betreffende richtlijndocument, het National Statement on Ethical Conduct in Human Research, is gezaghebbend en besteedt uitvoerig aandacht aan het

onderwerp. Spanje is het enige van de vijf landen waar de embryowetgeving specifieke wettelijke regels bevat op dit gebied. De strekking daarvan is overigens niet heel anders dan die van artikel 18 Additioneel Protocol of van de richtlijnen in het Australische National Statement: in principe moet zulk onderzoek ten goede komen aan de foetus. Is dit niet het geval, dan mag het ofwel niet uitgevoerd worden (Spanje), ofwel geen risico voor de foetus inhouden (Australië), ofwel mogen eventuele risico's of bezwaren niet meer dan minimaal zijn (Additioneel Protocol).

Overzicht

In onderstaande tabel is schematisch weergegeven wat – globaal genomen – toegestaan (+) is, wat verboden (–) is en wat zich ergens daartussen in bevindt (±). Indien een bepaalde vorm van onderzoek is toegestaan, dan is dat overigens altijd onder nadere beperkingen en voorwaarden. Ook de definities van 'embryo' divergeren sterk tussen de onderzochte landen, maar zijn in de tabel buiten beschouwing gelaten.

Tabel 1

	Raad van Europa	EU	België	Duitsland	VK	Spanje	Australië	Nederland
Maken van embryo's voor onderzoek?	–	Niet geregeld	+	–	+	–	–	–
Onderzoek met beschikbare embryo's?	+	Niet geregeld	+	–	+	±	±	+
Onderzoek na veertiendagengrens?	Niet geregeld	Niet geregeld	–	–	–	–	–	–
Onderzoek naar mens-diercombinaties?	Niet geregeld	Niet geregeld	±	±	+	±	±	±
Kiembaanmodificatie i.k.v. fundamenteel onderzoek?	+	±	+	+	+	+	±	+
Kiembaanmodificatie i.k.v. klinisch reproductie-onderzoek?	–	–	±	–	–	±	–	–
Onderzoek met embryo in vivo (foetus)?	+	+	+	–	+	+	+	+

7

De Embryowet nu en in de toekomst: conclusies en aanbevelingen

7.1 Inleiding

In dit evaluatieonderzoek staan twee hoofdvragen centraal:

— Wordt de kerndoelstelling van de wet (evenwicht tussen enerzijds respect voor menselijk leven/menselijke waardigheid en anderzijds het belang van de genezing van ziekten/het welzijn van minder vruchtbare paren) in de praktijk gerealiseerd?
— Is de wet in het licht van de medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen voldoende toekomstbestendig?

In dit hoofdstuk wordt – gebruik makend van de inzichten uit de vier voorafgaande hoofdstukken – op beide vragen ingegaan. Overigens zullen het functioneren en de doelbereiking van de Embryowet niet voor elk deelthema afzonderlijk worden besproken. Par. 7.2 bevat een korte algemene beschouwing, met – waar zinvol – een verwijzing naar de specifieke deelthema's.
In par. 7.3 komen de deelthema's wel afzonderlijk aan de orde. Steeds is daarbij de kernvraag: hoe moet verder worden gegaan met dit onderdeel of element van de Embryowet? Par. 7.4 heeft wederom een overkoepelend karakter: daarin gaat het om de juridische vormgeving van de wet, en dan met name om de vraag hoe deze minder kwetsbaar zou kunnen worden gemaakt voor de steeds voortgaande wetenschappelijke ontwikkelingen, respectievelijk hoe de Embryowet die ontwikkelingen beter zou kunnen accommoderen. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een overzicht van de conclusies en aanbevelingen zoals die uit de daaraan voorafgaande paragrafen naar voren zijn gekomen.

7.2 Conclusies ten aanzien van huidig functioneren en doelbereiking van de Embryowet

In deze paragraaf wordt ingegaan op de vraag of de centrale doelstelling van de wet – het bereiken van een evenwicht tussen respect voor menselijk leven/menselijke waardigheid en het belang van de genezing van ziekten/het welzijn van minder vruchtbare paren – in de praktijk wordt gerealiseerd. Vooropgesteld zij dat in deze derde evaluatie van de Embryowet geen vragenlijstonderzoek is

uitgevoerd, zoals dat in de eerste twee evaluaties is gedaan. In plaats daarvan is met betrekking tot het functioneren van de Embryowet (in relatie tot de zes deelthema's) een aantal wetenschappelijk onderzoekers geïnterviewd en werd de belangrijkste stakeholder-organisaties naar hun visie op het functioneren van de wet gevraagd. [569] Ook is gesproken met de CCMO die, gelet op haar toetsende taak binnen de Embryowet, een van de centrale normadressanten van de wet is. Afgezien van deze gesprekken is inzake het functioneren van de Embryowet zoveel mogelijk relevante informatie verzameld uit schriftelijke bronnen, zoals parlementaire stukken, publicaties van adviesraden, documenten uit het veld (instellingen, beroepsorganisaties) en de wetenschappelijke literatuur. Uit een en ander rijst het volgende beeld op betreffende het huidig functioneren van de wet.

Bij de eerdere evaluaties van de wet (in 2006 en 2012) was de conclusie dat de wet goed werd nageleefd en dat de kerndoelstelling van de wet werd gerealiseerd. Wel werden (toenemend) een aantal knelpunten geconstateerd. Het belangrijkste probleem werd al in de eerste evaluatie gesignaleerd: de wet bleek vanuit het oogpunt van wetenschappelijke vooruitgang geen bestendig kader te kunnen bieden.[570] Dat probleem is – zoals ook uit de voorafgaande hoofdstukken moge blijken – intussen alleen maar knellender geworden.
Sinds de vorige evaluatie is de wet niet wezenlijk veranderd (zie par. 2.5). Wel is in 2018 het Modelreglement Embryowet herzien door de betrokken beroepsgroepen – de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Vereniging voor Klinische Embryologie. Doel daarvan was een update van de betreffende richtlijnen ter ondersteuning van de praktijk bij een juiste uitvoering van de wet. Tegen die achtergrond zou verwacht mogen worden dat er zich ten aanzien van de naleving van de wettelijke voorschriften geen grote veranderingen hebben voorgedaan. Dat is ook het beeld dat uit deze evaluatie oprijst. Uit de gevoerde gesprekken en de geraadpleegde schriftelijke bronnen zijn geen signalen naar voren gekomen dat in de praktijk niet wetsconform wordt gehandeld. Wel is gebleken dat met name de wetenschappelijk onderzoekers tegen grenzen (blijven) oplopen. Sommige daarvan roepen bij onderzoekers ook belangrijke ethische vragen op (zie daarover ook hoofdstuk 5); het is echter op geen enkele wijze gebleken dat in verband met die problemen de bepalingen van de wet niet in acht worden genomen. Daarop aansluitend is in dit onderzoek geconstateerd dat de CCMO zijn rol als waakhond waar het de toetsing van wetenschappelijk onderzoek met embryo's en de foetus betreft, op adequate wijze vervult (zie par. 5.6 en 7.3.6). Van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), die ingevolge artikel 29 Embryowet de taak heeft toezicht te houden op de naleving van de wet, zijn geen signalen bekend dat het aan die rolvervulling van de CCMO schort. Tegelijkertijd kwam uit de derde evaluatie van de WMO naar voren dat er van formeel toezicht door de IGJ op de CCMO nauwelijks sprake blijkt te zijn.[571] Vanwege haar verdergaande verantwoordelijk om transparant te zijn over haar eigen functioneren binnen de WMO

569 Zie voor overzicht van de personen die werden geïnterviewd en van de stakeholder-organisaties van wie een reactie is ontvangen bijlagen C en D.

570 Olsthoorn-Heim e.a., 2006, p. 10.

571 Zie ook M.C. Ploem, N.O.M. Woestenburg e.a., *Derde evaluatie van de Wet-medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2019, p. 194.

(zo moet de CCMO iedere vijf jaar een zelfevaluatie uitvoeren)[572] lijkt dit echter geen groot probleem te zijn.[573]

Een volgend punt is of met behoorlijke naleving ook het kerndoel van de wet (bescherming van menselijk leven/menselijke waardigheid in een evenwichtige afweging met andere belangen) wordt bereikt. Naar het oordeel van de onderzoekers is hier sprake van een groeiend probleem. Daarbij gaat het om de vraag wat de wet precies beschermt en in welke mate dat gebeurt. Was er in de vorige evaluaties de nodige aandacht voor de vraag of de wet op bepaalde punten (zoals het verbod embryo's te kweken voor researchdoeleinden) niet te veel bescherming bood, inmiddels zijn (vooralsnog voornamelijk in de researchcontext) ook de nodige handelingen met embryo's en bijzondere menselijke cellen mogelijk waarvan niet duidelijk is wat hun juridische positie is in relatie tot de bepalingen van de Embryowet. Dat geldt bijvoorbeeld voor onderzoek met embryo-achtige structuren en met chimaeren die tot stand zijn gebracht door menselijke pluripotente stamcellen te injecteren in een dierlijk embryo (zogenoemde hiPSC-chimaeren). Gevolg hiervan is niet alleen dat in toenemende mate sprake is van rechtsonzekerheid, maar ook dat op sommige punten een beschermingstekort dreigt: want als iets niet verboden is, betekent dat dan dat het is toegestaan? Naar aanleiding van de vorige wetsevaluaties zijn door het kabinet vooral ad hoc standpunten ingenomen over dergelijke vragen, waardoor overigens niet alleen beschermingstekort, maar soms ook een beschermingsteveel kan ontstaan.[574] Echter, uiteindelijk kan op die manier het probleem van gebrekkige regulering niet worden opgelost, te meer omdat niet-naleving van de kernbepalingen strafrechtelijk is gesanctioneerd.[575]

Het gaat hier, zoals uit hoofdstuk 6 overduidelijk naar voren komt, niet om een exclusief Nederlands probleem; ook in andere landen is de wetgeving als gevolg van voortgaande wetenschappelijke ontwikkelingen op meerdere punten onduidelijk of lacuneus (geworden). Daarbij dringen zich onvermijdelijk de nodige interpretatievragen op, inclusief de hierboven genoemde vraag hoe men de bestaande wetgeving moet toepassen: restrictief (verbieden wat niet expliciet is toegestaan) of liberaal (toelaten wat niet uitdrukkelijk verboden is). Zoals aangegeven in hoofdstuk 6 leiden zulke vragen in landen als Duitsland, Spanje en Australië tot (soms sterk) uiteenlopende opvattingen over de uitleg van bestaande regelingen. Dat valt echter ook goed te verklaren omdat de embryowetgeving van verreweg de meeste landen (ook buiten Europa) dateert van de jaren 90 of van net na de eeuwwisseling terwijl zich sindsdien in die landen geen grote ontwikkelingen op wetgevingsgebied hebben voorgedaan. Anders gezegd: de toentertijd in wetgeving opgenomen bepalingen zijn in het

572 Zie artikel 27 Wmo: 'Telkens binnen een periode van vijf jaar brengt de centrale commissie een rapport uit aan Onze Minister, waarin de taakvervulling van de centrale commissie aan een onderzoek wordt onderworpen en voorstellen kunnen worden gedaan voor gewenste veranderingen. (...).'

573 Niettemin wordt in die evaluatie (in aanbeveling 26) aanbevolen dat de IGJ "(...) haar taak toezicht te houden op de taakvervulling door de CCMO niet uit het oog [dient] te verliezen en (...) een zodanige positie [dient] te blijven innemen dat zij waar nodig tot toezichtacties kan overgaan." Ibid.

574 Zie bijv. de uitspraken in het kabinetsstandpunt naar aanleiding van de tweede evaluatie van de Embryowet dat embryonale stamcellen gelijk te stellen zijn aan embryonale cellen (Brief van de Minister van VWS aan de Tweede Kamer, 11 juli 2013. p. 7-8, opgenomen in *Kamerstukken II* 2012-13, 30486, nr. 5).

575 Tot mogelijk op te leggen straffen behoren gevangenisstraf van ten hoogste een jaar, hechtenis van ten hoogste zes maanden of een geldboete van de vierde categorie. Zie artikel 28 Embryowet.

licht van die ontwikkelingen niet opnieuw door de wetgever ter hand genomen. Dat dit bepaald geen nieuw verschijnsel is waar het de regulering van zich snel ontwikkelende technologie betreft, wordt treffend verwoord door Boggio e.a.: “Obsolence of regulatory frameworks is certainly not a new problem in science and technology law and policy, or a problem only of science and technology law and policy. As often happens with disruptive scientific and technological breakthroughs, lawmakers are struggling to adjust the regulatory frameworks with these developments.”[576]

Terug naar ons land alwaar de wetgever ook met dit probleem te kampen heeft. Afgezien van rechtsonzekerheid tekent zich – waar het de doelbereiking van de wet betreft – geleidelijk een toenemende disbalans af. Zoals hieronder met betrekking tot de zes deelthema’s zal worden uiteengezet, lijkt de wet op sommige punten te veel, en op andere te weinig bescherming te bieden. De noodzaak tot wetsaanpassingen die verder gaan dan de bescheiden wijzigingen die sinds de vorige evaluatie tot stand zijn gekomen, is daarmee toegenomen. Overigens gaat het daarbij niet alleen om aanpassingen op onderdelen van de wet (zie verder par. 7.3), maar ook om de inrichting/structuur van de wettelijke regeling zelf (zie par. 7.4).

7.3 Conclusies en aanbevelingen ten aanzien van de zes deelthema’s

7.3.1 De definitie van ‘embryo’

Zoals in hoofdstuk 5 is duidelijk geworden, is de huidige definitie van ‘embryo’ in termen van ‘het vermogen uit te groeien tot een mens’ niet zonder problemen. Hoewel de keuze voor die formulering begrijpelijk was in het licht van de geboorte van kloonschaap Dolly, lijkt de wetgever zich onvoldoende te hebben gerealiseerd dat daarmee de reikwijdte van de definitie werd ingeperkt, met als gevolg dat niet-levensvatbare embryo’s voor de Embryowet niet bestaan en dus al bij voorbaat buiten de door de wet geboden bescherming vallen. Dat geldt trouwens ook voor de niet-levensvatbare foetus, immers gedefinieerd als ‘embryo in het menselijk lichaam’. Een tweede probleem is hoe, zolang er nog geen mens uit is ontstaan, kan worden vastgesteld dat een embryo het in de definitie bedoelde vermogen uit te groeien tot een mens heeft. Voor standaardgevallen (IVF-embryo’s) leidde dat nooit tot een probleem, kennelijk omdat er geen aanleiding was om te betwijfelen dat wat door bevruchting is ontstaan, een embryo mag heten. Maar de definitie kijkt niet naar ontstaan, ze kijkt uitsluitend naar het vermogen tot menswording. En dat blijkt een lastig toepasbaar criterium als het gaat om ‘kandidaat-embryo’s’ buiten de traditionele IVF-praktijk. De facto wordt het ‘vermogenscriterium’ dan opgerekt tot: ‘niet uit te sluiten dat.....’, maar dat is niet wat er staat in artikel 1, onderdeel c, van de Embryowet. Dit was altijd al een sluimerend probleem, maar met de komst van het nieuwe onderzoeksterrein van ELS dringt de onhanteerbaarheid van de definitie zich steeds nadrukkelijker op. Tenslotte is onduidelijk wat precies wordt bedoeld met dat ‘vermogen uit te groeien tot een mens’. Moeten we dat lezen in de zin waarin de uiercel waaruit Dolly is ontstaan kennelijk het vermogen had uit te groeien tot een schaap, of in de zin van een ingebouwd programma dat zich onder gunstige omstandigheden actief zal realiseren? De eerste interpretatie maakt de definitie veel te breed (dan is iedere cel in beginsel een embryo), de tweede interpretatie leidt tot lastige filosofische vragen waar de definitie van ‘embryo’ liefst niet mee moet worden belast.

576 Zij maken deze opmerking in het kader van hun beschouwing over de noodzaak tot wetsaanpassing terzake van kiembaanmodificatie vanwege de komst van onder meer de CRISPR-technologie, Boggio e.a. 2020, p. 611.

Wij concluderen dat de definitie van 'embryo' moet worden aangepast zodanig dat niet-levensvatbare embryo's (en foetussen) niet bij voorbaat buiten de door de wet geboden bescherming vallen, en dat de overige gesignaleerde problemen rond de interpretatie van de definitie zoveel mogelijk worden voorkomen. Kijkend naar in andere landen gekozen definities (hoofdstuk 6) valt op dat het verdisconteren van 'Dolly' ook op een andere manier had kunnen gebeuren, namelijk door vast te houden aan bevruchting als ontstaanswijze of beginpunt van een menselijk embryo, en daar dan een formulering aan toe te voegen die moet duidelijk maken dat ook humane SCNT-producten embryo's zijn in de zin van de wet. Die benadering is bijvoorbeeld gekozen in Australië en in ons land eerder voorgesteld in een signalement van de Gezondheidsraad. Bij een dergelijke benadering vallen ook niet levensvatbare embryo's onder de definitie van de wet. Aangezien er geen reden is om aan te nemen dat de wetgever die daadwerkelijk wilde uitsluiten, is het binnenboord brengen ervan te beschouwen als een correctie op een onbedoelde implicatie van de huidige definitie.

Overigens volgt uit het onder de definitie brengen van niet-levensvatbare embryo's niet dat hun morele status dezelfde is als die van embryo's die kunnen uitgroeien tot een mens, al ligt het in de rede om alle embryo's waarvan dat niet valt uit te sluiten dezelfde morele status toe te schrijven, zoals nu ook al gebeurt. Maar voor embryo's waarvan bij voorbaat zeker is dat ze niet kunnen uitgroeien tot een mens kan gelden dat onderzoek met die embryo's wordt beschouwd als 'van minder ingrijpende aard' in de zin van artikel 10, onderdeel b. Hier valt onder meer te denken aan IVG-embryo's met een genetische modificatie die hun ontwikkelingspotentieel begrenst waardoor zeker is dat ze niet levensvatbaar zijn.

Hoe de nieuwe definitie precies moet luiden is nader te bepalen, maar die zou in ieder geval niet moeten worden geformuleerd in termen van waar het embryo toe kan uitgroeien, maar in termen van hoe het begint en zich vervolgens ontwikkelt. Er is dan veel voor te zeggen om het klassieke scenario van bevruchting en daarop volgende ontwikkeling tot in de postimplantatiefase als ankerpunt te nemen en daarop het eerste deel van de definitie te baseren. Daaraan zou dan als tweede deel een formulering toe te voegen zijn die duidelijk maakt dat biologische entiteiten die dezelfde ontwikkeling (zij het niet noodzakelijk vanaf het allereerste begin) initiëren en doorlopen, ook embryo's zijn. Wanneer bij de formulering van het klassieke scenario wordt gesproken van bevruchting door menselijke gameten, is duidelijk dat de definitie betrekking heeft op menselijke embryo's. Voor het tweede deel van de definitie is dat niet evident; daarom moet worden verduidelijkt dat het gaat om een entiteit met een menselijk genoom. Gelet op de mogelijkheid van het maken van mens-diercombinaties (zie par. 3.4) en in aansluiting bij de verderop in deze paragraaf (par. 7.3.4) gedane aanbeveling om na te gaan of aansluiting bij het concept van 'human admixed embryos' een bruikbare benadering vormt voor het reguleren van mens-diercombinaties in de Embryowet, zou daarvoor als derde deel van de definitie een aanvullende formulering zijn op te nemen (zie aanbeveling #1). Net als thans het geval is, kan de foetus vervolgens worden aangeduid als "embryo in het menselijk lichaam". Dit betekent dat de definitie van 'foetus' in artikel 1, onderdeel d, Embryowet onveranderd kan blijven. Wel wordt met de voorgestelde aanpassing van de definitie van 'embryo' bereikt dat voortaan ook de niet-levensvatbare foetus in die formulering besloten is en daarmee onder de regels van paragraaf 5 Embryowet wordt gebracht. De definitie van 'geslachtcellen'

in artikel 1, onderdeel b, van de Embryowet ("menselijke zaad- en eicellen") behoeft evenmin wijziging; deze omvat ook via IVG ontstane geslachtscellen.[577]

Een mogelijke, louter tentatief bedoelde invulling van dit voorstel luidt als volgt:

> *"Embryo: a) resultaat van bevruchting van een menselijke eicel door een menselijke zaadcel, in alle stadia van de daardoor in gang gezette ontwikkeling tot aan de geboorte, dan wel b) iedere langs andere weg tot stand gekomen afzonderlijke biologische entiteit met een menselijk genoom die de sub a) bedoelde ontwikkeling, al dan niet vanaf het ééncellig stadium, repliceert, dan wel c) een embryo als bedoeld sub b) dat zowel menselijk als dierlijk DNA bevat, maar waarin het dierlijk aandeel niet overheerst."*

Daarmee is nog niets gezegd over ELS. Hoewel de huidige varianten in allerlei opzichten als incomplete embryomodellen moeten worden gekarakteriseerd, en hoewel dat bij veel onderzoek op dit gebied zo zal blijven (omdat de onderzoeksvraag daarmee adequaat kan worden beantwoord), moet er toch rekening mee gehouden worden dat de dynamiek van dit onderzoeksterrein kan leiden tot een vervaging van het verschil tussen ELS en door bevruchting ontstane embryo's. Dat is ook de visie van de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM): "hoe verder dit systeem geperfectioneerd wordt, hoe dichter er naar een situatie toegewerkt wordt dat er uiteindelijk een levensvatbaar embryo uit kan ontstaan."[578]

Wij stellen voor om alle ELS-onderzoek onder de reikwijdte van de Embryowet te brengen, maar zodanig dat dit behoudens notificatie uitsluitend regulatoire gevolgen heeft voor ELS-onderzoek waarbij wordt beoogd de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen.[579] Voor die categorie zou moeten gelden dat de bepalingen van de Embryowet op dat onderzoek van (overeenkomstige) toepassing zijn, zodat de CCMO zulk onderzoek aan de hand daarvan kan beoordelen. Voor alle overige ELS-onderzoek zou het onder de Embryowet brengen geen andere gevolgen moeten hebben dan de verplichting het aan te melden bij de CCMO, zodat zij kan

---

577 In het rapport van de beide eerdere wetsevaluatie wordt aanbevolen buiten twijfel te stellen dat ook IVG-gameten onder de definitie vallen. Olsthoorn-Heim e.a. 2006, p. 97; H.B. Winter e.a. 2012, p. 242. In de kabinetsreactie op het rapport van de tweede wetsevaluatie schrijft de minister dit niet nodig te achten, aangezien de "huidige definitie (...) voldoende tot uitdrukking brengt dat het eveneens gaat om menselijke zaad- en eicellen die op een andere wijze zijn ontstaan dan indertijd was voorzien". *Kamerstukken II* 2012–2013, 30486, nr. 5, p. 9.

578 In reactie op haar voor deze evaluatie gestelde vragen. Zie de ook in hoofdstuk 3 aangehaalde observatie van Hyun e.a: "we can envision that cell culture methodologies could be refined to a point where the models capture key features of early mammalian development with sufficient fidelity to minimize differences from the conceptus itself. When applied to human cells, such refinements will greatly enhance the power of the models but will also elevate ethical concerns over the conduct of the research." Hyun e.a. 2020, p. 169.

579 Met dit onderscheid sluiten we aan bij een gelijkluidend voorstel dat is gedaan door onderzoekers betrokken bij de in voorbereiding zijnde nieuwe richtlijnen van de ISSCR. Zie Hyun e.a. 2020. De nieuwe richtlijn is aangekondigd voor 2021. Zie: ISSCR Statement on Ethical Standards for Stem Cell-based Embryo Models. Zie: https://www.isscr.org/news-publicationsss/isscr-news-articles/article-listing/2020/01/16/isscr-statement-on-ethical-standards-for-stem-cell-based-embryo-models. Het verdient aanbeveling deze richtlijn te betrekken bij de nadere vormgeving van voor onderzoek met ELS relevante wetswijzigingen.

beoordelen of mogelijk sprake is van onderzoek dat onder (artikel 3, tweede lid, en artikel 10 van) de Embryowet dient te worden getoetst (zie aanbeveling #3).

Een mogelijk bezwaar tegen deze benadering kan zijn dat daarmee een heel onderzoeksterrein onder de reikwijdte van de wet wordt gebracht, terwijl dat in veruit de meeste gevallen geen gevolgen heeft in termen van toetsing. En hoe gering ook, die notificatieplicht betekent onvermijdelijk een zekere belasting van het onderzoeksveld. Een bij de expertmeeting over de conceptaanbevelingen van dit rapport voorgesteld alternatief zou zijn het te laten bij een toetsingsplicht voor de categorie 'ELS-onderzoek waarbij wordt beoogd de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen' en het aan de onderzoekers over te laten om, wanneer zij denken dat hun onderzoek aan die omschrijving voldoet, het aan de CCMO voor te leggen. Dat zou de zojuist genoemde bezwaren wegnemen. Toch denken wij dat er goede redenen zijn om te kiezen voor de voorgestelde route (notificatieplicht). In de eerste plaats omdat daarmee wordt bewerkstelligd dat de CCMO overzicht houdt over dit onderzoeksterrein. In de tweede plaats omdat hier onvermijdelijk lastige afbakeningskwesties rijzen die beter bij de toetsingscommissie zelf, dan bij individuele onderzoekers kunnen worden neergelegd.

Deze benadering vergt het toevoegen van een definitie van ELS in artikel 1 van de Embryowet (zie aanbeveling #2). Een mogelijke, opnieuw louter tentatief bedoelde definitie luidt:

> *"Embryo-achtige structuur: mede uit pluripotente stamcellen ontstane zichzelf organiserende structuur die de ontwikkeling van een al dan niet compleet door bevruchting ontstaan meercellig embryo, of bepaalde deelprocessen van die ontwikkeling, geheel of gedeeltelijk nabootst."*

Deze benadering impliceert dat de in paragraaf 2 van de Embryowet geformuleerde zeggenschapsvereisten van overeenkomstige toepassing zijn op onderzoek met ELS waarbij wordt beoogd de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen. Voor het overige ELS-onderzoek is van belang dat passende normen inzake zeggenschap en toetsing van onderzoek via een andere wet geregeld zijn. Hierbij valt met name te denken aan de Wzl.

Ten slotte: handhaving van het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek in artikel 24, onderdeel a, zou bij overeenkomstige toepassing neerkomen op een verbod op het tot stand brengen van ELS voor onderzoek dat beoogt de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen. Zoals verderop in dit hoofdstuk wordt toegelicht (zie par. 7.3.2), bepleiten wij echter opheffing van dat verbod.

Aanbeveling 1 (wetgever) Vervang de definitie van 'embryo' in artikel 1, onderdeel c, door een nader te specificeren definitie van 'menselijk embryo' waarin a) het klassieke scenario van bevruchting en daarop volgende ontwikkeling tot in de postimplantatiefase als uitgangspunt wordt genomen en b) vervolgens duidelijk wordt gemaakt dat langs andere weg ontstane biologische entiteiten met een menselijk genoom die dezelfde ontwikkeling (zij het niet noodzakelijk vanaf het allereerste begin) initiëren en doorlopen, ook onder de definitie vallen, en c) wordt aangegeven op grond van welk

criterium dat tevens geldt voor embryo's met een gemengd menselijk en dierlijk genoom.

Aanbeveling 2 (wetgever) Voeg aan artikel 1 een nader te specificeren definitie van embryo-achtige structuren (ELS) toe.

Aanbeveling 3 (wetgever) Stel een notificatieplicht in voor alle onderzoek waarbij handelingen met ELS worden verricht en bepaal dat uitsluitend ELS-onderzoek waarbij wordt beoogd de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen, door de CCMO moet worden getoetst. Bepaal dat op onderzoek in die categorie de bepalingen van de Embryowet van (overeenkomstige) toepassing zijn.

7.3.2 Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

In de rapporten van beide eerdere wetsevaluaties is aanbevolen het door de wetgever als tijdelijk bedoelde verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek (artikel 24, onderdeel a) op te heffen. De daarvoor in die rapporten aangevoerde argumenten gelden nog steeds. Het belang van het bedoelde onderzoek voor de beoordeling van de veiligheid van nieuwe, maar ook van al bestaande voortplantingstechnieken staat buiten kijf[580] en is door het beschikbaar komen van nieuwe onderzoeksmogelijkheden (zoals technieken waarmee epigenetische effecten van embryo-manipulaties op 'single cell' niveau kunnen worden bestudeerd), alleen maar toegenomen. Dat zulk onderzoek aan het buitenland kan worden overgelaten (zoals gesuggereerd door de Raad van State), is misschien juist voor een specifieke techniek, maar in meer algemene zin miskent die claim het belang van een actieve Nederlandse bijdrage aan het doorbreken van de *trial and error* benadering die kenmerkend is voor innovatie in de voornamelijk commerciële praktijk van de internationale voortplantingsgeneeskunde. Dit vraagt om een andere kijk op de noodzaak van opheffing van het verbod dan vanuit het tot nu toe gehanteerde perspectief van de vraag of die opheffing voor een specifieke techniek mogelijk 'te laat' (de facto al ingevoerd) of 'te vroeg' (nog niet toe aan klinische toepassing) zou komen.

Er van uitgaande dat onderzoek met embryo's niet fundamenteel ter discussie staat, denken wij dat de tegen opheffing van het verbod ingebrachte bezwaren niet steekhoudend of niet doorslaggevend zijn. Uit het publieksonderzoek (Rathenau Instituut) en de over dit onderwerp gevoerde maatschappelijke dialoog blijkt dat in de samenleving zeer verschillend over mogelijke opheffing van het verbod wordt gedacht. De bij een aanzienlijke groep bestaande bezwaren, voor zover niet voortvloeiend uit een afwijzing van alle vormen van embryo-onderzoek, of gebaseerd op de onjuiste veronderstelling dat het maken van onderzoekembryo's noodzakelijkerwijs gepaard gaat met grote risico's voor eiceldonoren, lijken voor een belangrijk deel samen te hangen met bezorgdheid over een hellend vlak naar het mogelijk maken van door hen als ongewenst beschouwde reproductieve technieken zoals IVG en kiembaanmodificatie. Die zorgen verdienen een plek in discussies over de vraag of, dan wel onder welke voorwaarden, die technieken aanvaardbaar zouden kunnen zijn, maar vormen geen reden voor het handhaven van het verbod in artikel 24, onderdeel a.

580 Zie ook de in par. 3.2 aangehaalde reactie van de KLEM op haar voor deze evaluatie voorgelegde vragen.

Uiteraard betekent opheffing van het verbod niet dat onderzoek met speciaal tot stand te brengen embryo's niet aan voorwaarden onderhevig zou zijn. Die voorwaarden zijn door de wetgever al geformuleerd in de artikelen 9 en 11, bedoeld om in werking te treden na opheffing van het verbod. Een belangrijke voorwaarde dient te zijn dat onderzoek met speciaal tot stand te brengen embryo's slechts dan toelaatbaar is wanneer de onderzoeksvraag uitsluitend met dergelijke embryo's (en niet bijvoorbeeld ook met restembryo's) beantwoord kan worden. Gelet op de gelijke morele status van onderzoeksembryo's en restembryo's, is er volgens ons geen goede reden om de scope van toegestane onderzoeksterreinen smaller in te vullen wanneer het gaat om onderzoek met speciaal tot stand te brengen embryo's (artikel 11), dan geldt voor restembryo's (artikel 10, onderdeel a). Wel ligt het in de rede om artikel 10, onderdeel b, zo uit te leggen dat onderzoek met speciaal tot stand te brengen embryo's die mogelijk levensvatbaar zijn slechts aanvaardbaar is als de onderzoeksvraag niet evengoed te beantwoorden valt met embryo's waarvan al van te voren vast staat dat ze niet levensvatbaar zijn. Hier valt opnieuw te denken aan eventuele IVG-embryo's met een genetische modificatie die hun ontwikkelingspotentieel begrenst.[581] Ten slotte zou het onderzoeksveld (hierbij valt met name te denken aan de KLEM) kunnen nagaan of het in de praktijk mogelijk is prioriteringscriteria op te stellen voor onderzoek met langs invasieve weg verkregen eicellen, zoals is voorgesteld in het rapport van de beide eerdere wetsevaluaties. Toen is geopperd voorrang te verlenen aan onderzoek met duidelijk klinisch relevante onderzoeksdoelen.[582]

Aanbeveling 4 (wetgever) Maak een einde aan het als tijdelijk moratorium bedoelde verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet op het doen ontstaan van menselijke embryo's voor andere doeleinden dan het laten ontstaan van een zwangerschap.

Aanbeveling 5 (wetgever) Zie af van een smallere invulling van toegestane onderzoeksterreinen voor onderzoek met speciaal tot stand gebrachte embryo's. Voor alle onderzoek met menselijke embryo's dient de in artikel 10, onderdeel a, Embryowet geformuleerde voorwaarde te gelden dat "redelijkerwijs aannemelijk [moet zijn] dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap".

Aanbeveling 6 (onderzoeksveld/ KLEM) Onderzoek de mogelijkheden voor het opstellen van prioriteringscriteria voor wetenschappelijk onderzoek waarvoor uitsluitend langs invasieve weg verkregen eicellen beschikbaar zijn.

7.3.3 De veertiendagengrens

Nu de mogelijkheid van *in vitro* onderzoek naar de ontwikkeling van vroege postimplantatie embryo's binnen bereik lijkt te komen, krijgt de veertiendagengrens voor het eerst de betekenis van een daadwerkelijke begrenzing van wetenschappelijk onderzoek. Het belang van dat onderzoek en het overwegend pragmatische karakter van veel overwegingen achter de veertiendagengrens vormen samen een sterk argument voor het verkennen van de ruimte voor het opschuiven van die grens.

581 Voor veel onderzoeksvragen zullen die echter niet geschikt zijn, juist omdat ze al een invasieve procedure hebben ondergaan.

582 Olsthoorn-Heim e.a. 2006, p..93 en 107-108; Winter e.a. 2012, p.202.

Gelet op het belang van onderzoek naar de normale en afwijkende ontwikkeling in de zogenoemde 'black box': de periode tussen de eerste week vanaf de fertilisatie tot aan ongeveer achtentwintig dagen (zie par. 3.3), dient de discussie te gaan over de vraag of en zo ja onder welke voorwaarden embryo-onderzoek in de eerste vier weken van de embryonale ontwikkeling aanvaardbaar kan zijn. Dat vergt een nadere reflectie op de vraag wat het gewicht is van in die periode, of uiterlijk kort daarna, aan te wijzen moreel relevante aspecten van de ontwikkeling van het menselijk embryo. Zelf denken wij dat het meest te zeggen valt voor een begrenzing die op de een of andere manier aanknoopt bij de neurale ontwikkeling als het substraat voor het latere persoon-zijn van de mens waartoe het embryo kan uitgroeien. Maar een bredere reflectie op deze vragen is wenselijk, waarbij zoveel mogelijk relevante perspectieven worden betrokken en ook de vraag naar het maatschappelijk draagvlak wordt verdisconteerd. Wij denken dat een advies van de Gezondheidsraad een belangrijke eerste stap zou zijn.

Zolang het debat hierover nog niet gevoerd is, dient te worden vastgehouden aan de huidige limiet van veertien dagen, die echter wel preciezer moet worden geformuleerd dan thans in artikel 24, onderdeel e, het geval is, namelijk met een verwijzing naar het *a quo* (bevruchting of andere manier van ontstaan) en *ad quem* (niet voorbij het verschijnen van de primitiefstreep).

De ontwikkeling van onderzoek met ELS vormt een veelbelovend alternatief voor onderzoek met menselijke embryo's in de postimplantatiefase en kan daarmee bijdragen aan het verlichten van de druk op de veertiendagengrens. Het zal dan wel duidelijk moeten zijn dat het daarbij niet gaat om onderzoek dat is gericht op het zo volledig mogelijk nabootsen van de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo. Onderzoek dat daar wèl op is gericht moet voldoen aan de voorwaarden die ook gelden voor onderzoek met menselijke embryo's, waaronder de veertiendagengrens (zie par. 7.3.1). Omdat ELS al bij hun ontstaan corresponderen met een embryo van een bepaald aantal dagen, kan dat alleen als de formulering van die grens in de zojuist bedoelde zin wordt gespecificeerd. Voor het hier bedoelde onderzoek behoudt die begrenzing haar betekenis, juist omdat en voor zover het erop is gericht de geïntegreerde ontwikkeling van een intact embryo na te bootsen (zie par. 5.3).

Aanbeveling 7 (VWS) Vraag de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van het opschuiven van de veertiendagengrens tot mogelijk achtentwintig dagen.

Aanbeveling 8 (wetgever) Vervang de huidige 'uitgeklede' formulering van de veertiendagengrens in artikel 24, onderdeel e, en artikel 25, onderdeel b, Embryowet door een formulering die expliciet aangeeft waar het tellen moet beginnen en die bovendien verwijst naar het mogelijk al eerder zichtbaar worden van de primitiefstreep als ingebouwde rem.

7.3.4 Mens-diercombinaties

Er is geen reden om de in de Embryowet geboden ruimte voor laboratoriumonderzoek met hybriden en mens-dierchimaeren te problematiseren. Wel vraagt de ratio voor het onder de Embryowet brengen ervan om heroverweging. Het huidige (in de Memorie van Toelichting geformuleerde)

criterium is dat voor het tot stand brengen van de desbetreffende mens-diercombinaties mede gebruik is gemaakt van menselijke geslachtscellen (hybriden) of embryonale cellen (chimaeren). Een van de problemen die hier rijst is dat deze redenering geen aanknopingspunt biedt voor het onder de Embryowet brengen van mens-diercybriden.

In de geldende Britse wetgeving is het criterium: "embryo's die zowel menselijk als dierlijk DNA bevatten, maar waarin het dierlijk aandeel niet overheerst" (zogenoemde 'human admixed embryos'). Aansluiting bij deze benadering zou het contra-intuïtieve onderscheid tussen hybriden (niet als embryo-onderzoek te beoordelen) en mens-dierchimaeren (wel als embryo-onderzoek te beoordelen) wegnemen. Verder zou het een logische plek geven aan mens-diercybriden als één van de mogelijke mens-diercombinaties die onder de Embryowet te reguleren valt. Bovendien maakt deze benadering duidelijk waarom dat laatste juist niet geldt voor met het oog op ziektemodellen of als bron van transplantatieorganen tot wasdom te brengen hiPSC-chimaeren waarvoor muizen of varkens als 'gastdier' worden gebruikt: dat zijn dierlijke embryo's met een (afgezien van het daarin te kweken doelorgaan) hoogstens geringe bijdrage van menselijke cellen aan de organogenese.

Wij bepleiten na te gaan of aansluiting bij het concept van 'human admixed embryos' een bruikbare benadering vormt voor het reguleren van mens-diercombinaties in de Embryowet, waaronder mens-diercybriden. Aansluitend bij deze benadering zou dan te bepalen zijn dat onderzoek met in ieder geval de volgende mens-diercombinaties moet worden beschouwd als onderzoek met menselijke embryo's: a) onderzoek met hybriden ontstaan door samenbrenging van een menselijke en een dierlijke geslachtscel, b) onderzoek met door bevruchting ontstane embryo's waaraan dierlijk DNA is toegevoegd, maar waarin het menselijk DNA overheerst, c) onderzoek met langs andere weg ontstane embryo's met een deels dierlijk genoom, maar waarin het menselijk DNA overheerst. Tevens zou moeten worden bepaald dat dergelijke embryo's niet in de baarmoeder van een mens of dier mogen worden geplaatst.

De hier voorgestelde benadering veronderstelt aanpassing van de definitie van een (menselijk) embryo in artikel 1, onderdeel c, zoals hierboven voorgesteld (zie par. 7.3.1). Handhaving van het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek in artikel 24, onderdeel a, zou neerkomen op een verbod op onderzoek waarbij de hier bedoelde embryo's met een deels dierlijk genoom tot stand worden gebracht. Zoals eerder in dit hoofdstuk is toegelicht (zie par. 7.3.2), bepleiten wij echter opheffing van dat verbod.

Wat betreft voor met het oog op ziektemodellen of als bron van transplantatieorganen tot wasdom te brengen hiPSC-chimaeren: er is geen goede reden om handelingen met deze dieren onder de Embryowet te willen brengen. De bescherming van beginnend menselijk leven is daarbij immers op geen enkele manier in het geding, en dat de menselijke waardigheid zou worden ondermijnd door het kweken van menselijke organen in dieren, lijkt ons een moeilijk serieus te nemen argument. Dat ligt anders voor bezwaren in termen van dierenwelzijn of van respect voor de integriteit of de waardigheid van het dier, maar die hebben met de beschermingsdoelstelling van de Embryowet weinig te maken. Dat neemt niet weg dat toetsing van onderzoek naar en toezicht op gebruik van dergelijke chimaeren gewenst is. De context waarbinnen dit moet worden gewaarborgd is bestaande wet- en regelgeving met betrekking tot de toepassing van biotechnologie bij dieren en de

bescherming van het welzijn van dieren. Nagegaan moet worden of en hoe in de context van die regelgeving met het oog op deze ontwikkeling aanvullende voorwaarden te stellen zijn. Daarbij valt te denken aan een verbod op het gebruik van niet-menselijke primaten als 'gastdier', en wellicht ook aan de voorwaarde dat een bijdrage van menselijke cellen aan de dierlijke hersenontwikkeling moet worden uitgesloten (zie par. 5.4). Overigens valt het gebruik van in dieren gekweekte menselijke organen onder het huidige verbod op xenotransplantatie, dat eerst zou moeten worden opgeheven of aangepast alvorens hiPSC-chimaeren in de praktijk voor dat doel kunnen worden ingezet.

Aanbeveling 9 (wetgever) Ga na of aansluiting bij het concept van 'human admixed embryos' in de Britse HFE-Act (2008) een bruikbare benadering vormt voor het reguleren van mens-diercombinaties in de Embryowet, waaronder mens-diercybriden. Omdat het hier gaat om embryo's (zie aanbeveling 1) geldt voor onderzoek met dergelijke mens-diercombinaties de veertiendagengrens. Verder zou, net als in het huidige artikel 25, onderdeel b, Embryowet een verbod op plaatsing in een menselijke of dierlijke baarmoeder in de beoogde regeling moeten worden opgenomen.

Aanbeveling 10 (wetgever) Zie af van regulering van voor met het oog op ziektemodellen of als bron van transplantatieorganen tot wasdom te brengen hiPSC-chimaeren onder de Embryowet. Waarborg de toetsing van onderzoek naar en toezicht op gebruik van dergelijke chimaeren in de voor de toepassing van biotechnologie bij en het welzijn van dieren relevante wetgeving, en stel daarvoor zo nodig nadere regels op. Daarbij valt te denken aan een verbod op het gebruik van niet-menselijke primaten als 'gastdier', en wellicht ook aan de voorwaarde dat een bijdrage van menselijke cellen aan de dierlijke hersenontwikkeling moet worden uitgesloten.

7.3.5 Kiembaanmodificatie

De Embryowet bevat in artikel 24, onderdeel g, een verbod op reproductieve kiembaanmodificatie (KM) dat overigens uitsluitend geldt voor het aanbrengen van veranderingen in het 'nucleaire DNA': het genetisch materiaal in de celkern. Verandering van het mitochondriale DNA is uitgezonderd van dit verbod. Het verbod betreft reproductieve KM: de opzettelijke wijziging van kiembaancellen waarmee beoogd wordt een zwangerschap tot stand te brengen, en laat behalve fundamenteel wetenschappelijk onderzoek ook preklinisch onderzoek met menselijke embryo's gericht op de veiligheid en effectiviteit van KM ongemoeid.

Dat de wetgever in ieder geval geen categorische bezwaren zag, blijkt uit het feit dat het verbod aanvankelijk was bedoeld als een tijdelijk moratorium (zie par. 5.5). Dat dit later is omgezet in een verbod voor onbepaalde tijd betekent niet dat de wetgever bij nader inzien overwegende bezwaren had, maar hing samen met de totstandkoming van Europese regelgeving die KM in de context van klinisch geneesmiddelenonderzoek verbiedt. De introductie van CRISPR/Cas varianten heeft de afgelopen jaren geleid tot een herleving van de al decennia geleden extensief gevoerde ethische en juridische discussie over de aanvaardbaarheid van KM en daarmee over de wenselijkheid van handhaving van het verbod.

Het belangrijkste voordeel van KM (indien veilig en effectief) is dat dit een duidelijke verbetering oplevert van de mogelijkheden om mensen met een hoog reproductief risico in staat te stellen om een gezond kind te krijgen. Gezien de doelstelling van de Embryowet is bovendien van belang dat KM, anders dan embryoselectie (PGD), dit beoogt te bereiken door defecte embryo's te repareren, niet door ze weg te gooien – al is verbruikend embryo-onderzoek een noodzakelijke eerste stap in de ontwikkeling van deze technologie.

De in de literatuur naar voren gebrachte bezwaren (zie par. 5.5) zijn volgens ons onvoldoende overtuigend om een categorisch verbod van reproductieve KM te handhaven. Derhalve bevelen we aan het verbod te heroverwegen. In ieder geval moet voorkomen worden dat het verantwoorde toekomstige toepassing in de weg zal staan. Hoewel reproductieve KM vanwege de daaraan verbonden veiligheidsrisico's vooralsnog onverantwoord is, en hoewel niet goed te voorspellen valt op welke termijn de stap naar de kliniek (onder strikte voorwaarden; zie 5.5) verantwoord te zetten valt, zou die weg niet op voorhand afgesloten moeten zijn. Hoewel thans nog geen sprake is van een concrete belemmering van klinische toepassing, moet ermee rekening worden gehouden dat opheffing van het verbod waarschijnlijk een zaak van lange duur zal zijn. Dat is helemaal het geval nu daarvoor ook wijziging van de toekomstige Europese Verordening inzake Geneesmiddelenonderzoek (CTR) noodzakelijk lijkt (zie ook par. 6.2). Wij bepleiten daarom de discussie over opheffing van het in de Verordening opgenomen verbod van KM in het kader van geneesmiddelenonderzoek tijdig in Europees verband aan de orde te stellen.

Zolang de Embryowet een categorisch verbod op reproductieve KM bevat, zou daarin de boodschap kunnen worden gelezen dat er geen reden is voor het doen van preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van klinische toepassing. Immers waarom iets onderzoeken dat toch niet zal mogen worden toegepast? Is dat geen verspilling van middelen, waaronder moreel gevoelig onderzoeksmateriaal (dieren, embryo's, schaarse eicellen)? Zou de CCMO protocollen voor zulk preklinisch onderzoek niet moeten afwijzen, vanwege gebrek aan een reëel toepassingsperspectief? Die redenering gaat echter niet op wanneer er, zoals wij hebben betoogd, geen overtuigende redenen zijn voor het categorisch verbieden van reproductieve KM wanneer dat eenmaal veilig mogelijk zou zijn (zie par. 5.5). Gelet op de nu nog prohibitieve zorgen over de veiligheid van reproductieve KM, is zulk onderzoek juist een essentiële voorwaarde voor verantwoorde introductie (zie par. 5.2).

Het is daarom belangrijk dat, zeker als het (gelet op de relatie met de CTR, zie hierboven) nog enige tijd kan duren voor opheffing daadwerkelijk mogelijk zal zijn, de overheid duidelijk maakt dat het verbod in artikel 24, onderdeel g, Embryowet, wat haar betreft geen op zich zelf staande belemmering voor preklinisch onderzoek impliceert. Expliciet afstand nemen van die ongewenste interpretatie is overigens in overeenstemming met de in par. 5.5 aangehaalde stellingname van de wetgever, namelijk dat het belangrijk is dat ons land aan preklinisch onderzoek kan bijdragen, om zo ook een rol te kunnen hebben in de internationale besluitvorming over de aan verantwoorde introductie te stellen voorwaarden.

Dit pleidooi voor heroverweging van het verbod in artikel 24, onderdeel g, Embryowet laat onverlet dat er alle reden is voor de ook in de samenleving bestaande morele bezorgdheid over mogelijk misbruik van deze technologie. Om zulk misbruik te voorkomen is strakke regulering van toekomstige

reproductieve KM naar het model van de regulering van PGD noodzakelijk, inclusief een vergunningstelsel, een landelijke indicatiecommissie, en een verplichte (jaarlijkse) rapportage aan het parlement. Een dergelijke regulering lijkt overigens ook goed aan te sluiten bij de uitkomsten van empirisch onderzoek naar de opvattingen van de Nederlandse burger over KM (voor medisch gemotiveerde toepassingen onder voorwaarden aanvaardbaar). Zolang echter de medisch-biologische risico's klinische KM van kern-DNA minstens voorlopig onverantwoord maken, zal het eerst moeten gaan om het definiëren van een route naar verantwoorde toekomstige klinische toepassing, met aandacht voor de complexe ethische kwesties rond preklinisch veiligheids- en effectiviteitsonderzoek, de voorwaarden waaronder de eerste stap naar de kliniek verantwoord kan worden gezet, en transgenerationele *follow-up* studies. Preklinisch embryo-onderzoek met speciaal daartoe tot stand te brengen embryo's is een noodzakelijk onderdeel van een dergelijk stappenplan.

Met het Verenigd Koninkrijk is Nederland een van de weinige landen waar de wet reproductieve KM van kern-DNA verbiedt, maar reproductief ingrijpen in mtDNA (onder voorwaarden) toestaat. Behalve aan modificatie van mtDNA, valt hier te denken aan mitochondrial replacement therapy (MRT). Beide benaderingen zijn gericht op het voorkomen van de overdracht van ernstige mitochondriale aandoeningen aan het nageslacht. Hoewel ook hierover internationaal veel discussie bestaat, zien wij geen goede argumenten om de wettelijke ruimte voor deze vormen van reproductieve KM problematiseren. Dit laat onverlet dat de verantwoorde toepassing van ingrijpen in mtDNA vraagt om nadere ethische reflectie, onder meer met het oog op de indicatiestelling en de *follow-up* van met die techniek verwekte kinderen.

Aanbeveling 11 (wetgever, VWS) Zet de benodigde stappen om het categorische verbod op reproductieve kiembaanmodificatie in artikel 24, onderdeel g, Embryowet te vervangen door voorwaardelijke toelating. Voor zover Europese regelgeving daarvoor een obstakel vormt, dient het wegnemen van die belemmering in Europees verband te worden aangekaart.

Aanbeveling 12 (VWS) Onderstreep het belang van preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van reproductieve kiembaanmodificatie, ook als het verbod in artikel 24, onderdeel g, Embryowet, vooralsnog van kracht blijft.

7.3.6 Wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Voor wat betreft het wetenschappelijk onderzoek met foetussen kan de kerndoelstelling van de Embryowet geformuleerd worden als het beschermen van zowel de foetus als de zwangere vrouw (die onvermijdelijk ook patiënt en onderzoekssubject wordt), zonder daarbij de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren.

Tot op heden lijkt de toepassing van de voorwaarden in paragraaf 5 van de Embryowet (waaronder het na de eerste wetsevaluatie aangepaste artikel 20) bij de toetsing (en uitvoering) voor wetenschappelijk onderzoek met foetussen niet tot grote problemen of knelpunten te hebben geleid. Daarbij dient opgemerkt te worden dat er in de periode 2012-2020 bij de CCMO slechts elf studies met foetussen zijn beoordeeld, waarvan tien een positief oordeel kregen en één nog in behandeling is.

Er was daarbij geen probleem in de interpretatie van risico's en belasting ten opzichte van het belang van het onderzoek. Ook de mogelijk kwetsbare positie van de zwangere vrouw die staat voor de keuze wel of niet deel te nemen aan een mogelijk risicovolle klinische trial met een onvermijdelijk onzekere uitkomst bleek geen struikelblok. Artikel 3.3 van de Embryowet zorgt in de praktijk wel voor onduidelijkheid, in het bijzonder waar het gaat om de vraag wanneer wel en niet sprake is van 'opzettelijk wijzigen' van de toestand van de foetus. Zoals bleek uit de STRIDER-studie (zie par. 3.6), is dit aspect met name relevant als het gaat om de toetsing van geneesmiddelenstudies in de zwangerschap. De CCMO stelde al voor om de woorden 'niet opzettelijk' uit artikel 3.3 te verwijderen, zodat in de toekomst al het onderzoek met een (mogelijke) wijziging in de toestand van de foetus door de CCMO getoetst zou moeten worden. Ten slotte maakte de STRIDER-studie pijnlijk duidelijk dat schade aan het nageslacht standaard van de dekkingsomvang van de proefpersonenverzekering is uitgesloten. Ter zake van de omvang van de dekking bepaalt het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 dat 'schade die zich als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of de nakomeling, openbaart bij de nakomeling', niet behoeft te worden gedekt (artikel 4, tweede lid). Dit betreft een algemene uitsluitingsgrond waarvan de verzekeraars van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland echter standaard gebruik maken, ook wanneer het gaat om onderzoek dat specifiek op zwangeren of specifiek op het ongeboren kind is gericht. In deze gevallen is het juist de bedoeling dat de proefpersoon zwanger is of wordt, dan wel wordt een behandeling onderzocht die het welzijn of gezondheid van de zwangere en/of het ongeboren kind beoogt te bevorderen. In dit type onderzoek zouden de nakomelingen geen andere positie moeten hebben dan de overige proefpersonen.

Bij de studies die tussen 2012 en 2020 zijn aangeboden aan de CCMO was het wetenschappelijk onderzoek met foetussen vooral gericht op therapeutisch onderzoek voor aandoeningen waarvoor geldt dat de overlevingskansen voor de foetus zonder ingrijpen sterk verlaagd dan wel nihil zijn, en met de ingreep een zwangerschapstoestand wordt genezen (zoals bij therapieën gericht op tweeling-transfuseur-transfusee-syndroom). In de toetsing van studies zijn daarbij geen problemen gerezen met betrekking tot de vereisten dat het onderzoek niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte, en dat er een evenredige verhouding moet zijn tussen het belang van het onderzoek en de bezwaren en risico's voor de desbetreffende foetus en de zwangere vrouw. Nieuwe ontwikkelingen, zoals stamceltherapie en gentherapie zijn meer gericht op het verbeteren van de prognose na de geboorte, zonder de onderliggende ziekte (helemaal) te genezen. We zien een duidelijke verschuiving van het redden van de foetus naar betere gezondheidsvooruitzichten voor het overlevende kind. Daarbij is niet ondenkbaar dat de in artikel 20, eerste lid, van de Embryowet gestelde voorwaarde dat het wetenschappelijk onderzoek niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte, een belemmering opwerpt voor onderzoek gericht op de ontwikkeling van prenatale interventies met een mogelijke meerwaarde boven behandeling na de geboorte.

Verder zal bij fase1/2 (stamcel/gentherapie/invasief chirurgisch) onderzoek het vereiste van minimale belasting en risico mogelijk een drempel gaan opwerpen voor het uitvoeren van dit soort onderzoek in Nederland. Zoals bleek bij de BOOSTB4 studie kan een dergelijke niet-therapeutische studie met meer dan minimaal risico nu prenataal niet plaatsvinden maar direct postnataal mogelijk wel vanwege een ander wegingskader voor risico en belasting in de Embryowet (absoluut minimaal risico en belasting voor zowel foetus als moeder) dan in de WMO (minimaal risico voor de

pasgeborene *in vergelijking met* de standaardbehandeling van de betreffende aandoening). De vraag is of deze beperkingen (zowel door de optie van postnatale behandeling als door de grenzen van aanvaardbaar risico en belasting bij niet-therapeutisch onderzoek) een negatieve invloed zullen hebben op toekomstig onderzoek met foetussen in Nederland. Die vraag is nog moeilijk te beantwoorden omdat er tot op heden slechts één onderzoeksprotocol (de BOOSTB4-studie) is voorgelegd aan de CCMO waarbij beide beperkingen een rol speelden.

Aanbeveling 13 (wetgever) Verander artikel 3.3 van de Embryowet zodanig dat in de toekomst al het onderzoek waarbij de toestand van de foetus naar verwachting wordt gewijzigd door de CCMO wordt getoetst.

Aanbeveling 14 (wetgever, VWS) Zet de benodigde stappen om artikel 4, tweede lid, Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (2015) zodanig aan te passen dat de daar geformuleerde uitsluitingsbepaling niet meer van toepassing is op onderzoek dat valt onder paragraaf 5 van de Embryowet.

Aanbeveling 15 (wetgever) Voorkom dat artikel 20, eerste lid, van de Embryowet, meer in het bijzonder de uitleg van de woorden: “en dat niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte”, een belemmering opwerpt voor onderzoek dat mede is gericht op (het aantonen van) de meerwaarde van prenatale behandeling boven behandeling na de geboorte. Dit zou kunnen door aan het slot van het wetsartikel toe te voegen: “, of dat bij uitstel tot na de geboorte, naar redelijke verwachting, tot een minder goede prognose leidt”.

7.4 Toekomstperspectief

In par. 7.3 zijn ten aanzien van de zes deelthema’s aanbevelingen gedaan tot aanpassing van de wet, mede in het licht van de huidige wetenschappelijke ontwikkelingen. Die aanbevelingen hebben allereerst betrekking op onderdelen van de wet waarop zij te veel of juist te weinig bescherming biedt. Om een betere balans te bereiken, komen de belangrijkste wijzigingsvoorstellen er op neer dat:

— de reikwijdte van de wet wordt uitgebreid (door het naar moet worden aangenomen onbedoelde uitsluiten van niet-levensvatbare embryo’s terug te draaien en door ELS-onderzoek onder de Embryowet te brengen), echter zonder dat dit grote normatieve implicaties heeft (onderzoek met embryo’s waarvan vaststaat dat ze niet-levensvatbaar zijn kan in termen van artikel 10, onderdeel b, als ‘minder ingrijpend’ worden beschouwd, en onderzoek met ELS hoeft slechts dan als embryo-onderzoek te worden beoordeeld als het beoogt de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen);
— het (twintig jaar geleden als tijdelijk bedoelde) verbod op het doen ontstaan van embryo’s voor onderzoek wordt opgeheven, onder de voorwaarden dat het onderzoek naar verwachting zal bijdragen aan nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap en dat het onderzoek uitsluitend met de desbetreffende speciaal tot stand te brengen embryo’s kan worden uitgevoerd;

— alleen die mens-diercombinaties onder de Embryowet hoeven te worden beoordeeld waarin het gaat om embryo's met een deels dierlijk genoom, maar waarin het menselijk DNA overheerst;
— het verbod op reproductieve kiembaanmodificatie (voor zover dat mogelijk is) wordt opgeheven;
— de voorwaarde dat onderzoek met foetussen slechts is toegestaan als het niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte zodanig wordt gespecificeerd dat daarin geen belemmering kan worden gezien voor onderzoek dat juist is gericht op de mogelijke meerwaarde van prenatale boven postnatale behandeling.

De in par. 7.3 verwoorde aanbevelingen staan niet op zichzelf, maar vormen in belangrijke mate een samenhangend geheel. Het gaat om de volgende dwarsverbanden:

— Zowel de aanbeveling met betrekking tot de regulering van ELS-onderzoek waarbij wordt getracht de geïntegreerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen (#3), als de aanbeveling ten aanzien van regulering van mens-diercombinaties (#9), veronderstellen een aanpassing van de definitie van 'embryo' zoals wij hier voorstellen (#1).
— Aanbevelingen #3 en #9 veronderstellen opheffing van het verbod op het doen ontstaan van onderzoekembryo's zoals (opnieuw) aanbevolen in dit rapport (#4). Immers zolang dat verbod geldt, zou het onder de regels voor embryo-onderzoek brengen van de zojuist genoemde categorie ELS-onderzoek (als aanbevolen in #3) al meteen een barrière voor zulk onderzoek opwerpen. Datzelfde geldt voor onderzoek waarbij mens-diercybriden of andere vormen van 'human admixed embryos' worden gemaakt (zie aanbeveling #9): ook dat onderzoek zou dan niet mogelijk zijn.
— Opheffing van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's (aanbeveling #4) is eveneens verondersteld in de aanbeveling om preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van kiembaanmodificatie te bevorderen (aanbeveling #12).
— Ten slotte valt de aanbeveling inzake een gespecificeerde veertiendagen grens, waarin het verschijnen van de primitiefstreep de begrenzing vormt voor toelaatbaar embryo-onderzoek (#8), slechts overheid te houden in het zich aandienende ELS-tijdperk, wanneer uitsluitend ELS-onderzoek in de zojuist genoemde categorie (gericht op het nabootsen van de geïntegreerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo) onder de voor embryo-onderzoek geldende regels wordt gebracht (als aanbevolen in #3).

Met de in dit rapport voorgestelde aanpassingen lijkt de Embryowet vooralsnog voldoende geactualiseerd. Wij zien de Embryowet, die tot nu een belangrijke functie vervulde bij het waarborgen van respect voor de vroegste vormen van menselijk leven, ook in de toekomst die rol spelen. Verwante onderwerpen die niet onder dat hoofddoel van de wet vallen – zoals zeggenschap over en toetsing van ander menselijk lichaamsmateriaal dan de embryo's, geslachtscellen en entiteiten die onder het beschermingsregime van de Embryowet vallen, en bescherming van de integriteit en welzijn van dieren – kunnen een plek krijgen in daartoe bestaande of voorgenomen wetgeving, zoals de wetten die de toepassing van biotechnologie bij dieren en de bescherming van het welzijn van dieren regelen en de aangekondigde Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (zie daarover par. 2.3). Er is naar ons

oordeel dan ook geen behoefte aan een aparte wet inzake mens-dier combinaties, zoals recentelijk voorgesteld door de Gezondheidsraad in zijn advies over de regulering van cybriden en chimaeren.[583]

Dit wil echter niet zeggen dat er op de langere termijn geen aanpassingen nodig zijn om de bestendigheid van de wet in de verdere toekomst te waarborgen. In dat verband is volgens ons vooral van belang dat zij als reguleringsinstrument 'flexibeler' en minder 'technologie-afhankelijk' wordt gemaakt. Wij zien daartoe de volgende mogelijkheden:

— het opnemen van (meer) delegatiebepalingen in de Embryowet, zodat voor bepaalde aanpassingen geen tijdrovende wetswijziging in formele zin meer nodig is. De wet zou dan meer dan nu het geval is, het karakter kunnen krijgen van een kaderwet;
— het – waar mogelijk – globaal of globaler formuleren van bepalingen van de Embryowet zodat deze minder snel achterhaald raken of disfunctioneel worden en er ook meer ruimte komt voor regulering op een lager niveau. Daarbij dient nadrukkelijk de mogelijkheid in beeld te zijn van (zelf)regulering door organisaties van instellingen, beroepsbeoefenaren en wetenschappelijke verenigingen, bijvoorbeeld in de vorm van (landelijke) modelprotocollen en richtlijnen, ook als aanvulling en invulling van wettelijke kaders;[584]
— het versterken van het procedurele element binnen de wet, met name waar het de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek betreft. Dit sluit overigens ook aan bij het opnemen van globalere normstelling in de wet. Daarbij valt te denken aan de mogelijkheid om meer onderzoek op embryogebied aan toezicht te onderwerpen door middel van meldings- en/of toetsingsverplichtingen (zie in par. 7.3.1 reeds de aanbeveling over de rol van de CCMO ten aanzien van ELS);[585]
— het instellen van een instantie die qua deskundigheid en anderszins voldoende geëquipeerd is om de in het vorige punt genoemde toezichthoudende taak uit te voeren. Gelet op haar positie binnen de huidige Embryowet lijkt de CCMO (of een binnen de CCMO speciaal voor wetenschappelijk onderzoek dat onder de Embryowet valt ingestelde kamer of subcommissie) vooralsnog het meest geschikt om die taak toegewezen te krijgen. Overwogen zou kunnen worden de huidige, in artikel 4, eerste lid, Embryowet[586] verankerde signalerende rol van de CCMO tot belangrijke nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen rond ELS uit te breiden en haar ook te laten adviseren over de vraag in hoeverre die ontwikkelingen aanleiding geven tot aanpassing van regelgeving.

583 Gezondheidsraad 2019.

584 Zie in dit verband ook de eerste evaluatie van de Embryowet waarin als algemene observatie over de wettelijke vormgeving van regelgeving wordt opgemerkt dat niet gedetailleerde normstelling, maar het verankeren van centrale waarden in formele wetgeving de meest geëigende weg is. Uitwerking en handhaving van die waarden kunnen bij die opzet aan beroepsgroepen en toezichthouders worden overgelaten. Zie Olsthoorn-Heim e.a. 2006, p. 111-112.

585 Vgl. de rol van de HFEA in het VK; zie par. 6.4.

586 Zie artikel 4 lid 1 Embryowet: 'De centrale commissie brengt jaarlijks aan Onze Minister verslag uit over de toepassing van deze wet, waarbij met name aandacht wordt besteed aan nieuwe ontwikkelingen betreffende handelingen met geslachtscellen en embryo's, voor zover deze blijken uit de voorgelegde onderzoeksprotocollen'.

Verder blijft het uiteraard van belang de samenleving zoveel mogelijk te betrekken bij discussies over de inhoud van deze – in maatschappelijk opzicht – gevoelige wetgeving en de betekenis van nieuwe ontwikkelingen in dat verband. Dat is zeker geen nieuw perspectief, maar wel iets dat door de mede van overheidswege geïnitieerde publieksdialogen de laatste jaren meer nadrukkelijke aandacht heeft gekregen. Een belangrijk doel van die dialogen is na te gaan of vanuit de samenleving overwegingen of perspectieven naar voren worden gebracht die in de vaak al langer lopende academische discussies niet of onvoldoende aandacht hebben gekregen. Zo is het de hoogste tijd om de in wetenschappelijke kring sinds enige jaren gevoerde discussie over de wenselijkheid van het opschuiven van de veertiendagengrens, ook in de samenleving aan de orde te stellen (vreemd genoeg ontbreekt dit actuele thema in het lijstje van 'embryodialogen'[587]). Over de mogelijke toepassing van kiembaanmodificatie en de voorwaarden die daaraan te stellen zouden zijn, is de maatschappelijke dialoog nog maar net begonnen. Maar als het gaat om een onderwerp waarover alle argumenten inmiddels wel gewisseld zijn, zoals het wel of niet toestaan van het maken van embryo's voor onderzoek, lijkt het houden van nog weer een dialoog weinig nieuwe inzichten te kunnen opleveren en vooral tot uitstel van besluitvorming te leiden. De neiging kan ook bestaan er een soort referendum in te zien (zoveel procent voor, zoveel tegen), waarmee de eigen verantwoordelijkheid van de wetgever op de achtergrond dreigt te raken.[588]

Ten slotte een vraag die in de voorafgaande hoofdstukken niet nader geproblematiseerd is, maar die met name in de (onderzoeks)praktijk herhaaldelijk naar voren wordt gebracht. Is het niet mogelijk om tussen landen tot meer harmonisering van wetgeving te komen? Dat zou onder meer voor het wetenschappelijk onderzoek van aanmerkelijk belang zijn; dat houdt zich immers niet aan nationale grenzen en is in kwalitatief opzicht juist gebaat bij zoveel mogelijk internationale samenwerking. Voor zover in de (internationale) literatuur aan dit onderwerp aandacht wordt besteed, zijn de verwachtingen niet erg hooggespannen. Dat is te begrijpen omdat niet alleen binnen, maar ook tussen samenlevingen aanzienlijke verschillen in opvattingen bestaan over wat met embryo's toelaatbaar is (zie ook par. 6.3). Ook in Europa is het tot nu toe moeilijk gebleken bij dit moreel geladen onderwerp tot een gemeenschappelijk normatief kader te komen. Het Biogeneeskundeverdrag bevat weliswaar enkele bouwstenen daarvoor, maar afgezien van het feit dat die bepalingen verschillend worden uitgelegd, is het binnen een groot aantal landen (waaronder ons land) uiteindelijk niet tot ratificatie gekomen. Wellicht dat er bij de stap naar globalere normstelling zoals hierboven bepleit, meer ruimte ontstaat voor afstemming tussen deskundigen uit verschillende jurisdicties en voor het tot stand brengen van internationale richtlijnen binnen de nationale wettelijke kaders. De huidige discussie over de toekomst van de veertiendagengrens heeft overigens al een sterk internationaal karakter en dat lijkt ook te gebeuren met discussies over de regulering van ELS en van kiembaanmodificatie. Internationale en Europese wetenschappelijke organisaties zoals de International Society for Stem Cell Research (ISSCR), de European Society for Human Fertilisation & Embryology (ESHRE) en de European Society for Human Genetics (ESHG) hebben daarin een belangrijke rol.

587 Dit thema was wel een onderdeel van het door het Rathenau Instituut gehouden publieksonderzoek naar opvattingen over embryonderzoek: Gouman, Vogelezang & Verhoef 2020.

588 Zoals opgemerkt in een publicatie van het Wetenschappelijk Instituut voor het CDA: "Met die publieke debatten is natuurlijk niets mis en de politiek dient de publieke opinie buitengewoon serieus te nemen. Maar zij ontslaan de overheid er niet van om moreel positie te kiezen bij wat zij als algemeen belang beschouwt". Hoedemaekers 2003, p. 20.

A

Samenstelling Begeleidingscommissie en Commissie evaluatie regelgeving

Begeleidingscommissie

Voorzitter

mevrouw prof. dr. D.D.M. (Didi) Braat

Leden

mevrouw mr. W.K. (Willemien) Bischot
mevrouw prof. dr. A. (Annemieke) Hoek
mevrouw J. (José) Knijnenburg
mevrouw prof. dr. C.L. (Christine) Mummery
de heer dr. C. (Cor) Oosterwijk
mevrouw dr. L. (Lilliana) Ramos
mevrouw prof. dr. M.H.N. (Maartje) Schermer

Waarnemer

de heer dr. H.F. (Harrie) Storms (VWS)

ZonMw

de heer mr. M. (Maarten) Slijper

Commissie evaluatie regelgeving

Voorzitter

mevrouw prof. dr. D.D.M. (Didi) Braat

Leden

mevrouw mr. W.K. (Willemien) Bischot
de heer prof. dr. A.A. (Aad) de Roo
mevrouw mr. R.P. (Robinetta) de Roode
de heer prof. mr. J.G. (Jaap) Sijmons
de heer R.A. (Robbin) Thieme Groen, MD, MHA
de heer prof. dr. R.A.E.M. (Rob) Tollenaar
de heer dr. ir. C.M. (Kees) Vos
mevrouw drs. F.E. (Femke) Welles
de heer prof. dr. D.L. (Dick) Willems

Waarnemer

mevrouw mr. S.M. (Sanne) van Weezel (VWS)

ZonMw

de heer mr. M. (Maarten) Slijper

B

Embryowet

Paragraaf 1. Algemene bepalingen

Artikel 1 In deze wet wordt verstaan onder:

a Onze Minister: Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport;

b geslachtscellen: menselijke zaad- en eicellen;

c embryo: cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens;

d foetus: embryo in het menselijk lichaam;

e centrale commissie: de commissie, bedoeld in artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen;

f degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: degene die de opdracht heeft gegeven voor de organisatie of uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek;

g degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: degene die belast is met de feitelijke uitvoering van het onderzoek. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert.

Artikel 2 1 Het bestuur van een instelling waar buiten het menselijk lichaam embryo's tot stand worden gebracht of anderszins handelingen met embryo's worden verricht, stelt na advies van de commissie die ingevolge de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is belast met het beoordelen van onderzoeksvoorstellen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek in de instelling, een protocol vast betreffende handelingen met geslachtscellen en embryo's. Wijzigingen en aanvullingen van het protocol behoeven eveneens voorafgaand advies van bedoelde commissie.

2 In het protocol worden, voor zover in de instelling van toepassing, met inachtneming van de artikelen 5 tot en met 9a regels gesteld betreffende de zeggenschap over geslachtscellen en embryo's, het tot stand brengen van embryo's buiten het menselijk lichaam, het tot stand brengen van een zwangerschap met die embryo's en het gebruik van geslachtscellen en embryo's voor andere doeleinden.

3 Het protocol bevat in ieder geval regels met betrekking tot:

a de wijze waarop de ovulatiestimulatie plaatsvindt;

b de wijze waarop geslachtscellen worden verkregen;

c de werkwijze bij de bevruchting en bij de ontwikkeling en implantatie van de embryo's;
d de wijze waarop geslachtscellen en embryo's worden bewaard en waarop de herkomst en de bewaring worden vastgelegd in de administratie van de instelling;
e de termijn gedurende welke geslachtscellen en embryo's worden bewaard en de gang van zaken daarna;
f de werkwijze betreffende het ter beschikking stellen van geslachtscellen en embryo's voor andere doeleinden en gebruik na overlijden;
g de wijze waarop betrokkene wordt ondersteund bij het nemen van een beslissing omtrent donatie van geslachtscellen ten behoeve van de zwangerschap van een ander, indien voor de verkrijging van de geslachtscellen een invasieve ingreep bij betrokkene noodzakelijk is.

Artikel 3

1 Wetenschappelijk onderzoek met embryo's, daaronder begrepen wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen waarbij embryo's tot stand worden gebracht, wordt verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol dat een volledige beschrijving van het voorgenomen onderzoek bevat.
2 Het onderzoek, bedoeld in paragraaf 3 en 4, is slechts toegestaan, indien over het onderzoeksprotocol een positief oordeel is verkregen van de centrale commissie.
3 Het onderzoek, bedoeld in paragraaf 5, is toegestaan indien:
a het wetenschappelijk onderzoek betreft waarbij de foetus niet wordt onderworpen aan invasieve handelingen of waarbij de toestand van de foetus niet opzettelijk wordt gewijzigd en over het onderzoeksprotocol een positief oordeel is verkregen van de commissie, bedoeld in artikel 16 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen; of
b het wetenschappelijk onderzoek betreft waarbij de foetus wordt onderworpen aan invasieve handelingen of waarbij de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd en over het onderzoeksprotocol een positief oordeel is verkregen van de centrale commissie.
4 In afwijking van het derde lid, onderdeel a, kan de centrale commissie bepalen dat de beoordeling van protocollen betreffende een door haar aangewezen vorm van wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in paragraaf 5 door haar geschiedt.

Artikel 3a

De commissie, bedoeld in artikel 16 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, zendt aan de centrale commissie afschrift van elk ingevolge deze wet door haar gegeven oordeel alsmede van het desbetreffende onderzoeksprotocol of de hoofdzaken daarvan. Voorts doet de commissie, bedoeld in artikel 16 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, bij de centrale commissie melding van de in artikel 22, derde lid, bedoelde mededeling.

Artikel 4

1 De centrale commissie brengt jaarlijks aan Onze Minister verslag uit over de toepassing van deze wet, waarbij met name aandacht wordt besteed aan nieuwe

ontwikkelingen betreffende handelingen met geslachtscellen en embryo's, voor zover deze blijken uit de voorgelegde onderzoeksprotocollen.

2 Onze Minister zendt dit verslag aan de beide kamers der Staten-Generaal en geeft daarbij zijn opvatting over de door de centrale commissie gesignaleerde nieuwe ontwikkelingen.

3 Bij algemene maatregel van bestuur kunnen regels worden gesteld omtrent de wijze waarop Onze Minister de in het tweede lid bedoelde opvatting voorbereidt.

Paragraaf 2. Regels betreffende de zeggenschap over geslachtscellen en embryo's

Artikel 5

1 Meerderjarigen die in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, kunnen anders dan ten behoeve van eigen geneeskundig gebruik en onverminderd artikel 9, hun geslachtscellen ter beschikking stellen ten behoeve van de zwangerschap van een ander of ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.

2 De terbeschikkingstelling kan slechts schriftelijk en om niet worden gedaan en niet dan nadat een persoon als bedoeld in het eerste lid, door de zorg van degene die de geslachtscellen bewaart, is ingelicht over de aard en het doel ervan. De betrokkene kan voor zover de geslachtscellen nog niet zijn gebruikt, de terbeschikkingstelling te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, herroepen.

3 Indien voor het verkrijgen van geslachtscellen een invasieve ingreep bij de betrokkene noodzakelijk is, wordt deze door degene die de ingreep verricht, tevens ingelicht over de risico's en bezwaren daarvan. Indien de geslachtscellen ter beschikking worden gesteld ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek is in dat geval mede de toestemming vereist van de in artikel 2, eerste lid, bedoelde commissie die beoordeelt of het met de terbeschikkingstelling te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de risico's en bezwaren van de ingreep, mede gelet op de omstandigheden waarin de betrokkene verkeert. Voor zoveel nodig is artikel 5 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in dat geval niet van toepassing.

4 De in het tweede lid bedoelde inlichtingen omvatten in ieder geval de informatie, bedoeld in de bijlage bij richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen (PbEU L 102).

5 Een wijziging van de in het vierde lid genoemde richtlijn gaat voor de toepassing van dit artikel gelden met ingang van de dag waarop aan de betrokken wijzigingsrichtlijn uitvoering moet zijn gegeven.

Artikel 6

1 De inlichtingen worden op zodanige wijze verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze naar haar inhoud heeft begrepen, en in het geval bedoeld in artikel 5, derde lid, bovendien schriftelijk. De betrokkene krijgt een zodanige bedenktijd dat hij op grond van de gegeven inlichtingen een zorgvuldig overwogen beslissing over de terbeschikkingstelling kan nemen.

2 Bij de terbeschikkingstelling wordt vastgelegd voor welke doeleinden de geslachtscellen mogen worden gebruikt en gedurende welke termijn zij daarvoor zullen worden bewaard. Degene die de geslachtscellen bewaart en degene die ze ter beschikking heeft gesteld kunnen gezamenlijk de doeleinden wijzigen en de termijn verlengen.

3 Bij de terbeschikkingstelling kan de betrokkene te kennen geven dat slechts wetenschappelijk onderzoek met de desbetreffende geslachtscellen mag worden verricht nadat hij is ingelicht over het doel van het onderzoek en daar uitdrukkelijk toestemming voor heeft gegeven.

4 Indien geslachtscellen ter beschikking worden gesteld ten behoeve van de zwangerschap van een ander, wordt de betrokkene in de gelegenheid gesteld te bepalen dat voor gebruik van met zijn geslachtscellen tot stand gebrachte embryo's voor andere doeleinden mede zijn toestemming is vereist.

Artikel 7 De geslachtscellen worden in ieder geval vernietigd indien zij niet voor andere doeleinden ter beschikking worden gesteld, na het verstrijken van de termijn waarvoor zij ter beschikking zijn gesteld, en na herroeping van de terbeschikkingstelling. De geslachtscellen worden voorts vernietigd nadat bij degene die ze bewaart, bekend is geworden dat de betrokkene is overleden, tenzij deze uitdrukkelijk schriftelijk toestemming heeft gegeven voor gebruik na zijn overlijden.

Artikel 8 1 Meerderjarigen die in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, kunnen embryo's die ten behoeve van de eigen zwangerschap buiten het lichaam tot stand zijn gebracht, maar niet meer daarvoor zullen worden gebruikt, ter beschikking stellen ten behoeve van:

a de zwangerschap van een ander;

b het in kweek brengen van embryonale cellen voor geneeskundige doeleinden, medisch- en biologisch-wetenschappelijk onderzoek en medisch- en biologisch-wetenschappelijk onderwijs;

c het verrichten van ingevolge deze wet toelaatbaar wetenschappelijk onderzoek met die embryo's.

2 De terbeschikkingstelling kan slechts schriftelijk en om niet worden gedaan en niet dan nadat de betrokkenen, waaronder begrepen degene wiens toestemming is vereist op grond van artikel 6, vierde lid, door de zorg van degene die de embryo's bewaart, zijn ingelicht over de aard en het doel ervan. Bij verschil van mening tussen de betrokkenen vindt de terbeschikkingstelling niet plaats. Ieder van de betrokkenen kan, voor zover de embryo's nog niet zijn gebruikt, de terbeschikkingstelling te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, herroepen.

3 De artikelen 6 en 7 zijn van overeenkomstige toepassing.

Artikel 9 [Dit onderdeel is nog niet inwerking getreden]

Artikel 9a Geslachtscellen of embryo’s die ten behoeve van eigen geneeskundig gebruik beschikbaar zijn of die ingevolge deze wet ter beschikking zijn gesteld, maar niet meer zullen worden

gebruikt voor eigen geneeskundig gebruik of het doel dan wel de doelen waarvoor ze ter beschikking zijn gesteld, mogen worden gebruikt ten behoeve van kwaliteitsbewaking die direct verband houdt met de diagnostische processen of behandelprocessen in de fertiliteitszorg, voorafgaande aan de vernietiging, bedoeld in artikel 7.

Paragraaf 3. Regels betreffende wetenschappelijk onderzoek met embryo's buiten het menselijk lichaam waarmee geen zwangerschap tot stand wordt gebracht

Artikel 10 De centrale commissie geeft slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol betreffende wetenschappelijk onderzoek met embryo's waarmee geen zwangerschap tot stand wordt gebracht, indien:

a redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap;

b redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek kan plaatsvinden dan onderzoek met de desbetreffende embryo's of door onderzoek van minder ingrijpende aard;

c het onderzoek voldoet aan de eisen van een juiste methodologie van wetenschappelijk onderzoek;

d het onderzoek wordt uitgevoerd door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het desbetreffende gebied van wetenschappelijk onderzoek;

e het onderzoek ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen.

Artikel 11 [Dit onderdeel is nog niet inwerking getreden]

Artikel 12 1 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek met embryo's te verrichten zonder dat deze embryo's of de geslachtscellen waaruit zij tot stand worden gebracht, daarvoor ter beschikking zijn gesteld en zonodig toepassing of overeenkomstige toepassing is gegeven aan het derde en vierde lid van artikel 6.

2 Indien toepassing of overeenkomstige toepassing wordt gegeven aan het derde lid van artikel 6, zijn het tweede lid van artikel 5 en het eerste lid van artikel 6 van overeenkomstige toepassing.

Artikel 13 Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht draagt zorg voor de naleving van artikel 3.

Artikel 14 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er zorg voor dat de persoonlijke levenssfeer van degenen van wie de geslachtscellen afkomstig zijn en van degenen die het embryo ter beschikking hebben gesteld, zoveel mogelijk wordt beschermd.

Artikel 15 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er zorg voor dat, alvorens de uitvoering van het onderzoek een aanvang neemt, degenen wier beroepsmatige

medewerking nodig is bij de uitvoering van het onderzoek over de aard en het doel van het onderzoek zijn ingelicht.

Paragraaf 4. Regels betreffende wetenschappelijk onderzoek met embryo's buiten het menselijk lichaam waarmee wordt beoogd een zwangerschap tot stand te brengen

Artikel 16 De centrale commissie geeft slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol betreffende wetenschappelijk onderzoek met embryo's buiten het menselijk lichaam waarmee wordt beoogd een zwangerschap tot stand te brengen, indien:

a redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten inzake onderzoeks- of behandelingsmethoden, gericht op het tot stand brengen van zwangerschap en de geboorte van een gezond kind;

b redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek kan plaatsvinden dan onderzoek met embryo's waarmee wordt beoogd een zwangerschap tot stand te brengen, of door onderzoek van minder ingrijpende aard;

c redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en risico's voor het toekomstige kind en de vrouw en

d is voldaan aan de eisen, bedoeld in de onderdelen c, d en e van artikel 10.

Artikel 17

1 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in artikel 16 te verrichten zonder schriftelijke toestemming van de vrouw en haar echtgenoot, geregistreerde partner of andere levensgezel. Toestemming kan slechts worden verleend door meerderjarigen die in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake.

2 Alvorens toestemming wordt gevraagd, draagt degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert er zorg voor dat degenen van wie toestemming is vereist, schriftelijk worden ingelicht over het doel en de aard van het onderzoek, het bepaalde in de derde volzin van het derde lid en het vijfde lid van dit artikel en het bepaalde in artikel 14.

3 De inlichtingen worden op zodanige wijze verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat degenen van wie toestemming is vereist, deze naar hun inhoud hebben begrepen. De verstrekte inlichtingen worden desgevraagd aangevuld. Degenen van wie toestemming is vereist, krijgen een zodanige bedenktijd dat zij op grond van deze inlichtingen een zorgvuldig overwogen beslissing omtrent de gevraagde toestemming kunnen geven.

4 De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan dit artikel wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.

5 Degene die toestemming heeft gegeven, kan deze te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, intrekken. Hij is ter zake van de intrekking geen schadevergoeding verschuldigd.

Artikel 18 De artikelen 13, 14 en 15 zijn van overeenkomstige toepassing op wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in deze paragraaf.

Paragraaf 5. Regels betreffende wetenschappelijk onderzoek met foetussen

Artikel 19 De centrale commissie of de commissie, bedoeld in artikel 16 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, geeft slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol betreffende wetenschappelijk onderzoek met foetussen, daaronder begrepen wetenschappelijk onderzoek met zwangerschapsondersteunende weefsels, indien:

a redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst betreffende ongeboren en pasgeboren kinderen of omtrent de voltooiing van zwangerschappen;

b redelijkerwijs aannemelijk is dat de doelstelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek kan worden bereikt dan onderzoek met foetussen, daaronder begrepen onderzoek met zwangerschapsondersteunende weefsels of door onderzoek van minder ingrijpende aard;

c redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en risico's voor de desbetreffende foetus en de zwangere vrouw en

d is voldaan aan de eisen, bedoeld in de onderdelen c, d en e van artikel 10.

Artikel 20 1 Wetenschappelijk onderzoek met een foetus daaronder begrepen wetenschappelijk onderzoek met zwangerschapsondersteunende weefsels is toegestaan indien het kan bijdragen aan de diagnostiek, de voorkoming of de behandeling van ernstige aandoeningen bij de desbetreffende foetus daaronder begrepen wetenschappelijk onderzoek met zwangerschapsondersteunende weefsels en dat niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte.

2 Wetenschappelijk onderzoek dat niet kan bijdragen aan de diagnostiek, de voorkoming of behandeling van ernstige aandoeningen bij de desbetreffende foetus is slechts toegestaan, indien:

a het kan bijdragen aan de diagnostiek, de voorkoming of behandeling van ernstige aandoeningen bij andere foetussen;

b de bezwaren en risico's voor de desbetreffende foetus en de zwangere vrouw minimaal zijn, en

c het niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte.

Artikel 21 1 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek met een foetus daaronder begrepen wetenschappelijk onderzoek met zwangerschapsondersteunende weefsels te verrichten zonder schriftelijke toestemming van de zwangere vrouw. Indien zij minderjarig is en de leeftijd van zestien jaar nog niet heeft bereikt, is mede schriftelijke toestemming vereist van degenen die het gezag over haar uitoefenen.

2 Indien de zwangere vrouw niet in staat is tot een redelijke waardering van haar belangen ter zake, kan de toestemming worden gegeven door degenen die het gezag over haar uitoefenen dan wel, indien zij meerderjarig is, door haar wettelijke vertegenwoordiger of, indien deze ontbreekt, door haar echtgenoot, geregistreerde partner of andere levensgezel.

3 Alvorens toestemming wordt gevraagd, draagt degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert er zorg voor dat de personen van wie toestemming is vereist, schriftelijk worden ingelicht over:

a het doel, de aard en de duur van het onderzoek;

b de risico's die het onderzoek voor de gezondheid van de zwangere vrouw en de foetus met zich kan brengen;

c de risico's die het tussentijds beëindigen van het onderzoek voor de gezondheid van de zwangere vrouw en de foetus met zich kan brengen en

d de bezwaren die het onderzoek voor de zwangere vrouw en de foetus met zich kan brengen.

4 Het derde en vierde lid van artikel 17 zijn van overeenkomstige toepassing.

5 De zwangere vrouw dan wel, indien deze ingevolge dit artikel niet bevoegd is tot het geven van toestemming, degene die daartoe in haar plaats bevoegd is, kan de toestemming te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, intrekken. Zij is ter zake van de intrekking geen schadevergoeding verschuldigd.

Artikel 22 1 Indien het wetenschappelijk onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de zwangere vrouw of de foetus ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien, doet degene die het onderzoek uitvoert, daarvan terstond mededeling aan degene die toestemming heeft gegeven, en aan de ingevolge artikel 3 bevoegde commissie die als laatste haar oordeel heeft gegeven met een verzoek om een nader oordeel. Tot het tijdstip waarop een nader oordeel wordt gegeven, wordt de uitvoering van het onderzoek opgeschort, tenzij de gezondheid van de zwangere vrouw of van de foetus opschorting niet onmiddellijk toelaat.

2 Indien het nader oordeel negatief is, wordt de uitvoering van het onderzoek beëindigd, tenzij de gezondheid van de zwangere vrouw of van de foetus beëindiging niet onmiddellijk toelaat.

3 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, doet onder opgave van de redenen aan de ingevolge artikel 3 bevoegde commissie die als laatste haar oordeel heeft gegeven eveneens mededeling van de voortijdige beëindiging van een onderzoek.

Artikel 23 De artikelen 13, 14 en 15 zijn van overeenkomstige toepassing op wetenschappelijk onderzoek met foetussen.

Paragraaf 6. Verboden handelingen met geslachtscellen en embryo's

Artikel 24 Het is verboden:

a 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;
b [dit onderdeel is nog niet in werking getreden;];
c geslachtscellen en andere embryo's dan bedoeld in onderdeel b te gebruiken voor andere doeleinden dan waarvoor zij ingevolge deze wet ter beschikking mogen worden gesteld;
d geslachtscellen en embryo's te gebruiken voor ingevolge deze wet toegelaten doeleinden zonder dat zij daarvoor ter beschikking zijn gesteld;
e een embryo buiten het menselijk lichaam zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen;
f handelingen met geslachtscellen of embryo's te verrichten met het oogmerk van de geboorte van genetisch identieke menselijke individuen;
g het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen waarmee een zwangerschap tot stand zal worden gebracht, opzettelijk te wijzigen;
h uit een embryo in kweek gebrachte cellen te gebruiken voor andere doeleinden dan waarvoor zij op grond van artikel 8, eerste lid, onder b, onderscheidenlijk artikel 9, eerste lid, onder a, ter beschikking mogen worden gesteld.

Artikel 25 Het is verboden:
a een menselijke en een dierlijke geslachtscel samen te brengen met het oog op het doen ontstaan van een meercellige hybride;
b een uit menselijke en dierlijke dan wel alleen menselijke embryonale cellen tot stand gebrachte chimère zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in te brengen in een mens of een dier;
c een embryo in te brengen in een dier;
d een dierlijk embryo in te brengen in een mens.

Artikel 26 1 Het is verboden handelingen met geslachtscellen of embryo's te verrichten met het oogmerk het geslacht van een toekomstig kind te kunnen kiezen.
2 Het verbod, bedoeld in het eerste lid, is niet van toepassing indien naar wetenschappelijk verantwoord medisch inzicht het risico bestaat op een ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoening bij het kind en de handelingen plaatsvinden ter voorkoming daarvan. Het verbod, bedoeld in het eerste lid, is ook niet van toepassing indien naar wetenschappelijk verantwoord medisch inzicht het risico bestaat op een ernstige erfelijke aandoening met een ongelijke geslachtsincidentie bij het kind en de handelingen plaatsvinden ter verkleining van dat risico.
3 Het is verboden diensten aan te bieden bestaande uit handelingen, verboden in dit artikel.

Artikel 27 Het is verboden voor de verstrekking aan anderen van geslachtscellen en embryo's die op grond van de artikelen 5, 8 en 9 van deze wet ter beschikking zijn gesteld, een vergoeding te vragen die meer bedraagt dan de kosten die een rechtstreeks gevolg zijn van de handelingen die met de geslachtscellen of embryo's zijn verricht.

Paragraaf 7. Strafbepalingen

Artikel 28

1 Met een gevangenisstraf van ten hoogste een jaar of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die al dan niet opzettelijk handelt in strijd met een verbod, vervat in de artikelen 12, 17, eerste lid, 21, eerste lid, 24, 25, 26 of 27.

2 Met hechtenis van ten hoogste zes maanden of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die handelt in strijd met de artikelen 2, 3, 5, 8, 14, 15, 20 of 22.

3 De in het eerste lid strafbaar gestelde feiten zijn misdrijven; de in het tweede lid strafbaar gestelde feiten zijn overtredingen.

Paragraaf 8. Slotbepalingen

Artikel 29

1 Met het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet zijn belast de ambtenaren van de Inspectie gezondheidszorg en jeugd.

2 De in het eerste lid bedoelde personen beschikken niet over de bevoegdheden genoemd in artikel 5:19 van de Algemene wet bestuursrecht.

Artikel 30

Onze Minister is bevoegd tot oplegging van een last onder bestuursdwang ter handhaving van de bij artikel 5:20, eerste lid, van de Algemene wet bestuursrecht gestelde verplichting.

Artikel 31

[Wijzigt deze wet.]

Artikel 32

Onze Minister zendt iedere vijf jaar aan de Staten-Generaal een verslag over de doeltreffendheid en de effecten van deze wet in de praktijk.

Artikel 33

1 Deze wet treedt in werking op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip, dat voor de verschillende artikelen of onderdelen daarvan verschillend kan worden vastgesteld met dien verstande dat de artikelen 9, 11 en 24, onderdeel b, in werking treden op het in het tweede lid bedoelde tijdstip.

2 Onderdeel a van artikel 24 vervalt op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip. De voordracht voor dit besluit wordt niet eerder gedaan dan vier weken nadat het ontwerp van het besluit is overgelegd aan beide kamers der Staten-Generaal en evenmin indien binnen die termijn door of namens een der kamers of door tenminste een vijfde van het grondwettelijk aantal leden van een der kamers de wens te kennen is gegeven dat het tijdstip waarop onderdeel a van artikel 24 vervalt, bij wet wordt geregeld.

Artikel 34

Deze wet wordt aangehaald als: Embryowet.

C

Geïnterviewde experts en reacties van organisaties

Geïnterviewde experts

Prof. dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes, hoogleraar ontwikkelingsbiologie, in het bijzonder die van de mens, LUMC, Leiden;
Prof. dr. N. Geijsen, hoogleraar ontwikkelingsbiologie en regeneratieve geneeskunde, LUMC, Leiden;
Prof. dr. J. Gribnau, hoogleraar ontwikkelingsbiologie, Erasmus MC, Rotterdam;
Dr. S. Mastenbroek, klinisch embryoloog, Amsterdam UMC;
Prof. dr. A Martinez Arias, hoogleraar ontwikkelingsmechanica en genetica, Universiteit Cambridge, VK;
Prof. dr. AMM van Pelt, hoogleraar translationele biologie, Amsterdam UMC;
Prof. dr. HJM Smeets, hoogleraar genoomanalyse, in het bijzonder van mitochondriale aandoeningen, Universiteit Maastricht;
Prof. dr. H. van de Velde, hoogleraar klinische embryologie, VUB, België.

Organisaties waarvan een reactie is ontvangen

Vereniging voor Klinische Embryologie
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (van enkele leden is een reactie ontvangen)
Freya

D

Deelnemers online expertmeeting 15 januari 2021

Dr. Ir. M.D.M. Al, CCMO;
Prof. dr. D.D.M. Braat, hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen;
Prof. dr. A.L. Bredenoord, hoogleraar medische ethiek, UMCU, Utrecht;
Prof. dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes, hoogleraar ontwikkelingsbiologie, in het bijzonder die van de mens, LUMC, Leiden;
Prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar Community Genetics & Public Health Genomics, Amsterdam UMC; namens de VSOP- Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen;
Prof. mr. J.C.J. Dute, emeritus hoogleraar Gezondheidsrecht, Radboud Universiteit, Nijmegen;
M. Grömminger, Freya, Vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen;
Prof. dr.ir. H. Jochemsen, onderzoekshoogleraar Lindeboomleerstoel voor ethiek van de zorg, Theologische Universiteit, Kampen;
Dr. S. Mastenbroek, klinisch embryoloog, Amsterdam UMC;
Prof. dr. G. Pennings, hoogleraar medische ethiek en bioethiek, Universiteit Gent, België;
Dr. C. Oosterwijk, directeur VSOP- Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen.

E

Afkortingen

3PN	tripronuclair
CCMO	Centrale commissie als bedoeld in artikel 1, onderdeel e, Embryowet
CRISPR/Cas9	genoommodificatiemethode
CTR	Clinical Trials Regulation
EAB	Ethics Advisory Board
ELS	embryo-like structures/ embryo-achtige structuren
ESHG	European Society of Human Genetics
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
Freya	vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen
hESC	human embryonic stem cells/ menselijke embryonale stamcellen
HERP	human embryo research panel
HFEA	Human Fertilisation & Embryology Authority
HFE-Act	Human Fertilisation & Embryology Act
hiPSC	human induced pluripotent stem cells/menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen
IBC	interspecies blastocyst complementation
ICSI	intracytoplasmatische sperma-injectie
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
iPS-cel	induced pluripotent stem cell/ geïnduceerde pluripotente stamcel
IVF	in-vitrofertilisatie
IVG	in-vitrogametogenese
ISSCR	International Society for Stem Cell Research
KLEM	Vereniging voor Klinische Embryologie
KM	kiembaanmodificatie
KNAW	Koninklijke Akademie van Wetenschappen
LZA	Late zwangerschapsafbreking
MRT	mitochondrial replacement therapy/ mitochondriële vervangingstherapie
mtDNA	mitochondrieel DNA
PGD	pre-implantatiegenetischediagnostiek (‘embryoselectie’)
PGT	pre-implantatie genetische test
PSC	pluripotent stem cells / pluripotente stamcellen
PSIDER	Pluripotent Stem cells for Inherited Diseases and Embryonic Research (ZonMw programma)
SCNT	somatic cell nuclear transfer

VK	Verenigd Koninkrijk
VSOP	VSOP – patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen
Wafz	Wet afbreking zwangerschap
Wmo	Wet medisch onderzoek met mensen
Wzl	Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

41 Evaluatie Wet Kinderombudsman
42 Derde evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
43 Eerste evaluatie Jeugdwet
44 Derde evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
45 Tweede evaluatie Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting
46 Tweede evaluatie Wet verwijsindex risicojongeren
47 Evaluatie Wet verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling
48 Tweede evaluatie Wet afbreking zwangerschap
49 Evaluatie Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg
50 Derde evaluatie Embryowet

Deze rapporten zijn te downloaden en in de meeste gevallen ook te bestellen via *www.zonmw.nl/evaluatieregelgeving*

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
www.zonmw.nl

150/03/2021/Jeugd, ISBN 978-90-5763-161-0

ZonMw