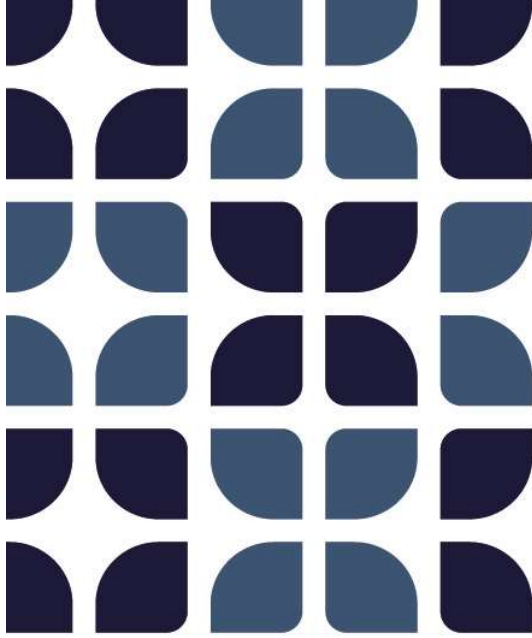




Leven in het lab

Een kritische reflectie op embryowetgeving.

Rosanne Hertzberger – Wetenschappelijk Bureau NSC

Augustus 2025



wetenschappelijk
bureau nsc

Inhoudsopgave

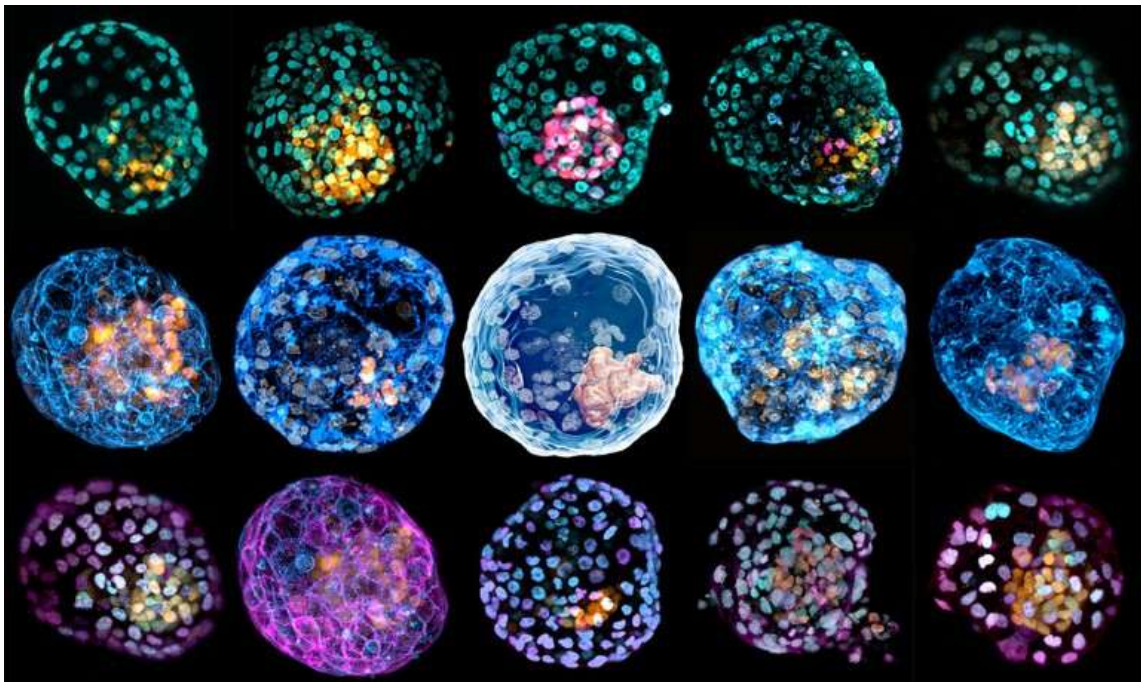
Samenvatting	5
Inleiding: Wat er op het spel staat	8
1. De stand van de wetenschap	10
2. "Ceci n'est pas un embryon?"	20
3. Leven in het lab – speciale kweek	29
4. De waarde en context van wetenschap	33
Dankwoord	40
Over het Wetenschappelijk Bureau NSC	40
Over de auteur	40
On children - Kahlil Gibran	41
termen	42
Literatuurlijst	43

Interviewer

"Aren't you playing God?"

Craig Venter

"We're not playing."



Stamcelembryo's (blastoiden). Credits: Monash University

Samenvatting

Sinds de invoering van de eerste embryowet in 2002 in Nederland zijn de wetenschappelijke kennis en mogelijkheden rondom stamcellen en embryo's in stroomversnelling geraakt.

Meer dan twintig jaar later zijn deze wetenschappelijke ontwikkelingen aanleiding om de embryowet te herzien. Hiertoe zijn drie wetsvoorstellen ingediend, één door de regering die onder andere de definitie wijzigt en twee initiatiefwetten vanuit de Kamer die mogelijkheden uitbreiden om met embryo's onderzoek te doen en deze te screenen voor erfelijke aandoeningen.

In dit rapport presenteert het Wetenschappelijk Bureau voor NSC een analyse van de wetenschappelijke stand van zaken én een kritische reflectie op de voorliggende wetsvoorstellen.

Eerst beschouwen we de stand van de wetenschap. Een aantal ontwikkelingen hebben geleid tot nieuwe ethische dilemma's. Ten eerste is het mogelijk om cellen die al gedifferentieerd zijn tot bijvoorbeeld huidcellen te 'verjongen' tot ongedifferentieerde pluripotente stamcellen. Die kunnen dan weer kunnen worden doorontwikkeld tot elk type cel in het menselijk lichaam. Ten tweede blijken stamcellen, afkomstig uit embryo's of door de verjongingsmethode, in 3d-clusters samengebracht, zich te ontwikkelen zoals een embryo. Deze stamcelembryo's kunnen enkele dagen doorgroeien in het lab waarbij ze net als klassieke embryo's zichzelf vormen, structureren en organiseren met verschillende lagen weefseltypes die de ontwikkeling van een klassiek embryo nabootsen. Ten derde kunnen deze pluripotente stamcellen ook worden gebruikt om ei- en zaadcellen te maken (in vitro gametogenese oftewel IVG) waarmee in theorie grote aantallen embryo's kunnen worden gemaakt die niet meer voorbehouden zijn aan één vader en één moeder. Tot slot hebben ontwikkelingen in de genetica ertoe geleid dat het veel makkelijker is geworden om DNA van embryo's in het lab uit te lezen en aan te passen. Dit wordt ingezet om embryo's te selecteren tijdens fertiliteitsbehandelingen of in de toekomst hun DNA aan te passen voor medische of niet-medische doeleinden.

Een vraag die voorligt is of de embryovormen die ontstaan uit stamcellen beschermwaardig zijn. Ze zijn niet door bevruchting tot stand gekomen en ook bij proefdieren niet in staat zijn om te resulteren in een levende geboorte. Maar nu het niveau van integratie van de weefsels en de gelijkenis met een echt embryo steeds groter worden, moeten deze embryo's ook als meer beschermwaardig beschouwd.

In hoofdstuk 2 analyseren we de juridische en ethische status van nieuwe embryovormen die op stamcellen zijn gebaseerd. Ontwikkelingen in dit onderzoeksveld vallen momenteel in een wettelijk vacuüm en het voorliggende wetsvoorstel dat de embryowet herzielt beoogt daar verandering in te brengen. We beschouwen de verschillende benaderingen om stamcelembryo's op waarde te schatten, zoals de neurocentrische benadering waarin een mens wordt gereduceerd tot zijn functies en vermogens waarover het beschikt of in de toekomst zou kunnen beschikken.

Vanuit personalistisch perspectief heeft ontwikkelend menselijk leven vanaf de conceptie intrinsieke beschermwaardigheid, die in de interpretatie van Nieuw Sociaal Contract gradueel toeneemt en moet worden afgewogen tegen andere rechten zoals de lichamelijke zelfbeschikking van de moeder. We concluderen dat stamcelembryo's hieronder vallen en moeten worden beschouwd als zich ontwikkelend menselijk leven, dat van waarde is en daarom niet kan worden gereguleerd als een willekeurig stuk menselijk weefsel. Ze verdienen wettelijke bescherming en een zorgvuldige ethische afweging. We doen enkele inhoudelijke

aanbevelingen om die beschermwaardigheid steviger te verankeren in het wetsvoorstel, specifiek in de definitie en de toetsingscriteria voor onderzoek met stamcelembryo's.

In hoofdstuk 3 analyseren we de voorliggende initiatiefwet 'speciale kweek'. Wetenschappers kunnen nu alleen onderzoek doen met ivf-embryo's die gedoneerd worden aan de wetenschap. Embryo's mogen uitsluitend tot stand worden gebracht voor een zwangerschap. De initiatiefnemers willen dat embryo's ook voor onderzoek en stamceloogst mogen worden gemaakt. We beschouwen deze embryokweek voor onderzoek vanuit het personalistische perspectief en relationele mensbeeld van Nieuw Sociaal Contract. We constateren dat embryo's, wanneer zij uitsluitend voor wetenschap tot stand worden gebracht, daarmee verregaand geïnstrumentaliseerd worden. Leven in het lab wordt gereduceerd tot hun cellulaire meerwaarde en ontdaan van de humane context, van elke menselijke relatie. Ze functioneren louter nog als studieobject om genetisch aan te sleutelen, stamcellen uit te oogsten en ze vervolgens te vernietigen.

Uit literatuuronderzoek blijkt bovendien dat een belangrijk doel van het tot stand brengen van embryo's in andere landen de mutatie van het DNA is. Dit gebeurt deels om fundamentele inzichten te verkrijgen in de rol van verschillende genen in de vroegmenselijke ontwikkeling, maar ook om stappen te zetten naar het realiseren van veilige en effectieve toepassing van het genetisch aanpassen van het embryonale DNA.

In het laatste deel analyseren we de context en de consequenties van de wetenschappelijke ontwikkelingen en de noodzaak voor strikte regelgeving. Ten eerste tonen we hoe embryokweek voor onderzoek ook kiembaanmodificatie dichterbij brengt: het aanpassen van het menselijk DNA in de embryonale fase. Daarmee wordt het DNA van een volledig mens gewijzigd en dat van al zijn/haar nageslacht. Deze technieken maken internationaal deel uit van een trend waarin de gezondheidsrisico's en de eigenschappen van kinderen steeds minder aan het toeval worden overgelaten en kinderen steeds vaker het resultaat zijn van een zorgvuldige genetische samenstelling. De genen van embryo's testen en hen hierop rangschikken en selecteren wordt niet alleen ingezet voor medische doeleinden, maar ook voor niet-medische doeleinden zoals genderselectie, oogkleur, lichaamsbouw en andere gunstige genetische eigenschappen. Ook van kiembaanmodificatie is een dergelijke ontwikkeling te verwachten.

Daarnaast wordt de internationale fertiliteitsindustrie gekenmerkt door verregaande privatisering en commercialisering. Geslachtscellen, embryo's en draagmoeders maken deel uit van een reproductieve bio-economie die voornamelijk gericht is op winst. Fertiliteitsmultinationals zien groeikansen in niet-medische fertiliteitszorg. Ook is er sprake van politisering van vruchtbaarheid waar politieke leiders vruchtbaarheidsbehandelingen onderdeel maken van een religieus-conservatieve biopolitiek. Nederland is niet immuun voor deze commercialisering en internationalisering.

We beschouwen de rolverdeling en de plaats van zelfregulatie door wetenschappers en beroepsorganisaties. Deze is van belang, maar over de gevoelige medisch-ethische aspecten van stamcel-, embryo-onderzoek en fertiliteit zou in een democratische rechtsstaat moeten worden besloten door de wetgever en de volksvertegenwoordiging. Een grote meerderheid van wetenschappers en zorgverleners in dit veld handelen integer en betrachten maatschappelijke sensitiviteit. Maar ook in de Nederlandse fertiliteitszorg, zowel privaat als publiek, heeft zich een reeks incidenten voorgedaan waarbij ethische grenzen werden overschreden, met ernstige sociaal-emotionele gevolgen voor donors, ouders en kinderen. In de behandeling van de wetgeving moeten we bovendien rekening mee houden dat internationaal 'pioniers' actief zijn die alle grenzen opzoeken en waarvoor harde wetgeving noodzakelijk is.

Tot slot: met deze technologie kan potentieel veel nieuwe kennis worden opgedaan over erfelijke aandoeningen, verminderde vruchtbaarheid en andere medische problemen. Daarmee kunnen nieuwe behandelingen worden ontwikkeld en ernstig lijden worden verminderd of zelfs voorkomen. Tegelijkertijd wordt deze technologie ook altijd ingezet voor onwenselijke niet-medische doeleinden. Het risico is groot dat stap voor stap steeds meer ethische grenzen worden overschreden. De geschiedenis laat zien dat we de gevolgen van wetenschappelijke ontwikkelingen op onze samenleving, op de mensheid en onze wereld niet in de hand hebben.

Al die aspecten en risico's zijn belangrijk om in beschouwing te nemen. Dit is meer dan alleen vooruitgang, het is een nieuwe wereld van menselijke voortplanting en genetica, die niet per se beter is voor iedereen.

Inleiding: Wat er op het spel staat

In de komende maanden behandelen de Staten-Generaal vier wetsvoorstellen die wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's, stamcellen en geslachtscellen ingrijpend zullen veranderen in Nederland.

Het eerste wetsvoorstel komt van de regering en betreft de herziening van de embryowet. Hierin wordt voor het eerst sinds 2002 de definitie van een embryo aangepast. Niet alleen klassieke embryo's, die tot stand zijn gekomen door bevruchting van een reguliere eicel met een reguliere zaadcel, maar ook nieuwere vormen, zoals embryo-achtigen uit stamcellen, vallen voortaan onder de wettelijke bescherming en toetsingscriteria van de Embryowet. Aanleiding hiervoor zijn de wetenschappelijke ontwikkelingen en de steeds ruimere mogelijkheden om zelfvormend, en op een embryo-gelijklend menselijke levensvorm te creëren in het lab. Deze nieuwe vormen lijken sterk op beginnend menselijk leven maar vallen buiten de bescherming van de embryowet. De voorgestelde wetwijziging beoogt de beschermwaardigheid van deze nieuwe levensvormen te verankeren, inclusief toetsing en beoordeling.

Vrijwel tegelijkertijd worden twee initiatiefwetsvoorstellen behandeld. Het initiatiefwetsvoorstel 'speciale kweek' beoogt het opheffen van het verbod op het maken van embryo's voor onderzoek (door gedoneerde eicellen te bevruchten met gedoneerde zaadcellen). Een tweede initiatiefwet beoogt de uitbreiding van embryoselectie bij ivf door middel van preïmplantatietesten.

Een vierde wet, de 'wet zeggenschap lichaamsmaterialen' is ook in voorbereidende fase. Deze gaat breder over menselijke cellen en weefsel en regelt de informatieplicht en toestemming van donateurs. In dit rapport bespreken we met name de herziening van de embryowet (regeringsvoorstel) en de initiatiefwet 'speciale kweek'. De initiatiefwet voor uitbreiding van preïmplantatie tests en de wet zeggenschap lichaamsmaterialen komen meer zijdelings aan bod.

Voor de gemiddelde toeschouwer lijkt deze wetgeving afstandelijk, technisch, ingewikkeld, met tal van onnavolgbare afkortingen, genetisch gereedschap, weefseltypes en moleculaire processen. Toch is het van groot belang om haar te doorgronden: deze wetgeving raakt de kern van wat wij als samenleving verstaan onder menselijk leven en hoe we hiermee omspringen. Het raakt aan het principe van wat het betekent om mens te zijn, welke handelingen, modificaties en experimenten we willen toestaan met dat menselijk leven.

Deze vragen moeten niet worden overgelaten aan experts. Wetenschappers, ethici, klinici en (ervarings)deskundigen moeten het debat voeden met kennis, maar de uiteindelijke besluitvorming behoort toe aan het democratische politieke proces. Het is de verantwoordelijkheid van media, van commentatoren en zeker van de medewetgevers in de Staten-Generaal. Zij moeten hierover besluiten en hebben de opdracht om zich dit onderwerp eigen te maken en er een oordeel over te vormen.

Met dit rapport plaatst het Wetenschappelijk Bureau voor NSC deze wetwijzigingen in de context van de snel voortschrijdende wetenschap, de groeiende rol van technologie, de snel veranderende wereld van de fertiliteit en de ethische positie van menselijk leven daarin. We beogen het debat te voeden en zowel betrokkenen als geïnteresseerden in staat te stellen een oordeel te vormen voor de behandeling van deze wetgeving. Tevens doen we aanbevelingen voor de in onze ogen noodzakelijke aanscherping van deze wetsvoorstellen.

Deze wetten vormen daarnaast een goede aanleiding om het relationeel mensbeeld van Nieuw Sociaal Contract – geworteld in het personalistisch gedachtegoed – verder invulling te geven. Vanuit dat gedachtegoed volgt een kritische reflectie op de voorliggende wetgeving en een

voorzet voor de politieke inzet van NSC op aanverwante medisch-ethische thema's. Elk hoofdstuk eindigt met een korte synopsis en aanbevelingen.

1. De stand van de wetenschap

Stamcellendoorbraak

Het zijn de methodes en technieken die de wetenschap vaak in een stroomversnelling brengen. Het is niet kennis maar kunde die voorheen onmogelijke experimenten mogelijk maakt en een vakgebied plotseling grote sprongen laat maken.

Dat geldt ook voor het onderzoek naar de moleculaire basis van het zelfvormende vermogen van embryo's. Daar was het voornamelijk de vooruitgang in stamceltechnologie die het vakgebied de afgelopen vijftien jaar tot grote nieuwe inzichten bracht. Een pluripotente stamcel is het type cel dat nog ongedifferentieerd is en zich daardoor nog kan vormen. Door het toevoegen van verschillende moleculen, die bepaalde eigenschappen of 'boodschappen' bevatten, kunnen stamcellen zich ontwikkelen tot elk type weefsel, van huid tot long, van bot tot levercel.

Toegang tot deze pluripotente cellen, ook wel bekend als embryonale stamcellen, was beperkt. Ze konden alleen worden verkregen uit ongebruikte embryo's van ivf-behandelingen of uit abortusmateriaal. Daar had niet elk lab de beschikking over. In Nederland en in veruit de meeste andere landen is het verboden om in het lab een embryo speciaal te doen ontstaan voor onderzoek door het bevruchten van een eicel met een zaadcel, zoals voor een ivf-behandeling.

Tegenwoordig kunnen deze pluripotente stamcellen van mensen, muizen, ratten of andere dieren, eenvoudig worden besteld bij commerciële leveranciers van cellijnen. Dat komt mede door de ontdekking van de Japanse onderzoeker Shinya Yamanaka. Zijn onderzoek liet zien dat het vermogen van cellen om nog elk type cel te worden, de zogeheten pluripotentie, in slechts vier genen zit. Door de expressie van deze vier genen te wijzigen kon een huidcel, of elke andere lichaamscel, worden geherprogrammeerd tot een jonge pluripotente stamcel. Die stamcel kon nog een nieuwe bestemming, vorm en functie krijgen¹. Met deze cellen konden alle typen cellen worden gemaakt, inclusief geslachtscellen zoals eicellen en zaadcellen (daarover meer in de paragraaf in vitro gametogenese). Deze cellen werden '*induced pluripotent stem cell*' genoemd, afgekort tot 'iPS cellen'. Yamanaka kreeg voor deze ontdekking in 2012 de Nobelprijs voor de geneeskunde².

Zelforganiserende vormen

Al eerder was uit onderzoek met embryonale stamcellen gebleken dat deze over een opmerkelijke eigenschap beschikten. Wanneer deze cellen in clusters bij elkaar worden geplaatst, bijvoorbeeld door ze in de puntvormige bodem van een microscopisch vaatje te laten zinken, vertonen de kluitjes een ontwikkeling die sterk lijkt op die van een natuurlijk embryo. Ze ontwikkelen verschillende celtypen, en een driedimensionale vorm net als in een regulier embryo³.

Een natuurlijk embryo ondergaat na ongeveer veertien dagen een ingrijpende ontwikkelingsfase: de zogeheten gastrulatie. Voor de gastrulatie bestaat het embryo uit een balletje cellen (blastocyst), het zogeheten preïmplantatie-embryo. Het embryo vormt drie verschillende lagen en een as, de primitiefstreep. Dit is het moment waarop een embryo geen tweeling meer kan worden* en dus vrijwel definitief een individu is. Het is een gevormd beginnend individu geworden, dat zich geïmplant heeft in de binnenbekleding van de baarmoeder (endometrium).

Het wonderlijke is dat in het lab niet alleen een embryo bepaalde aspecten van gastrulatie kan laten zien, maar ook gegroepeerde pluripotente stamcellen. Die komen in hun ontwikkeling

* Er is nog een zeer kleine kans dat in dit stadium een Siamese tweeling ontstaat.

steeds meer overeen met een natuurlijk embryo dat door bevruchting tot stand is gekomen. Tot ieders verbazing is daar niet veel voor nodig. De verschillende stamceltypen worden in clusters bij elkaar geplaatst en beginnen zichzelf spontaan te vormen langs de lijnen van een embryo, met zich differentiërende weefsels en de typerende 'vouw'⁴. In de woorden van één van de stamcel-onderzoekers, Aryeh Warmflash: 'dit is wat ze willen. Ze doen het vanzelf'.⁵

Dankzij de eerder beschreven ontdekking van iPS werd het bestuderen van embryonale ontwikkeling in clusters van stamcellen in korte tijd aanzienlijk eenvoudiger. Wetenschappers hoeven zich niet meer te beperken tot zeldzame en bewerkelijke ivf-embryo's, maar beschikken over oneindige voorraden van stamcellen om dit fenomeen te bestuderen en er nieuwe experimentele modellen mee te ontwikkelen. Ook vormen de wettelijke grenzen geen belemmering meer. Ondanks het verbod op het doen ontstaan van embryo's (het bevruchten van eicellen) voor onderzoek kan embryo-ontwikkeling worden bestudeerd. De stamcelembryo's kunnen als model dienen voor de natuurlijke embryonale ontwikkeling.

Embryo's nabootsen

Het resultaat is dat de afgelopen jaren een aantal laboratoria wereldwijd met elkaar in een race verward zijn geraakt. Ze proberen verschillende embryoachtige structuren te creëren die zoveel mogelijk op een echt menselijk embryo lijken. Elk jaar vindt er wel een nieuwe doorbraak plaats van embryovormen die de processen van een menselijk embryo nog beter nabootsen, zodat ze als studieobject kunnen dienen om de ontwikkeling van vroeg menselijk leven te analyseren.

Sommige van deze stamcelclusters bootsen vooral de ontwikkeling van het preïmplantatie-stadium na, dat van de blastocyst tussen twee en negen dagen na conceptie. Deze worden blastoïden genoemd⁶. Anderen laten met behulp van verschillende celtypen de ontwikkeling zien rondom die cruciale veertien dagen (gastruloïden⁷) en zelfs enkele weken daarna. Een belangrijk aspect van deze embryovormen is de mate van integratie van de embryonale weefsels. Ook als verschillende embryonale celtypen bij elkaar worden geplaatst, vormen ze nog geen geïntegreerd, georganiseerd geheel maar eerder een ongeorganiseerde klomp van cellen. De International Society for Stem Cell Research maakt onderscheid tussen de meer geïntegreerde vormen, zoals blastoïden, en de minder geïntegreerde vormen, zoals gastruloïden⁸.

Het laboratorium van prof. dr. Jacob Hanna in het Weizmann Instituut in Israël heeft een model gecreëerd dat een embryo zeer dicht benadert, zowel wat betreft de aanwezigheid van alle weefsels als het niveau van integratie van die weefsels. Het model wordt opgebouwd met iPS stamcellen (afkomstig uit huidcellen) én embryonale stamcellen. Daaruit ontwikkelen vervolgens alle typen cellen, inclusief een dooierzak, een vruchtzak, de voorlopercellen van de placenta (trofoblast) en de cellen van het embryo zelf (epiblast en extra-embryonaal mesoderm)⁹.

Stamcel-embryo's hebben de potentie om zich nog veel verder te ontwikkelen. Dat laten de onderzoeksresultaten met muizen-stamcelembryo's zien^{4,10}. Bij muizen is het mogelijk om uit een cluster van vier verschillende typen stamcellen, zowel van het organisme zelf als de extra-embryonale weefsels, een embryovorm te creëren waarin alle organen in een vroeg stadium aanwezig zijn, inclusief een kloppend hart en bloedcirculatie. De individuele type experimenten verschillen nog erg van elkaar, en de niveaus waarop ze het embryo benaderen verschillen. De huidige typen menselijke embryovormen zijn nog niet zo ver gevorderd, maar de ontwikkelingen gaan snel. In de huidige wetgeving staat niets wetenschappers in de weg om menselijke embryovormen, zodra dat technisch mogelijk is, ook zo ver door te ontwikkelen.

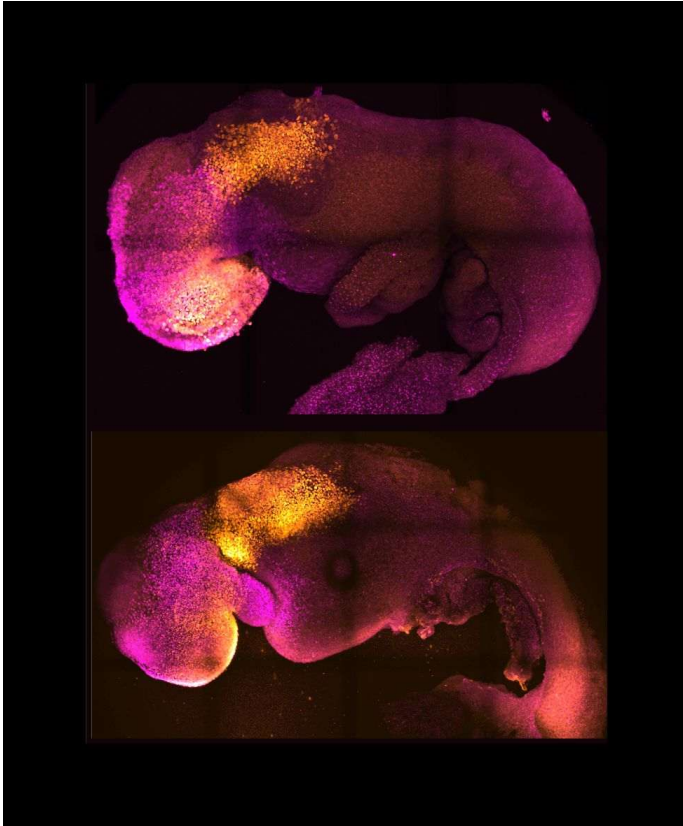
Toepassingen

Met de verschillende typen embryovormen en klassieke embryo's kunnen op vele onderzoeksgebieden belangwekkende inzichten worden opgedaan. Allereerst is er fundamenteeler onderzoek mogelijk naar de wijze waarop verschillende weefsels zich ontwikkelen en naar de achterliggende mechanismen. Al dit onderzoek kan in theorie leiden tot een beter begrip van de processen van vroegembryonale ontwikkeling, implantatie, gastrulatie en de ontwikkeling van de organen. Daarmee kan dit onderzoek bijdragen aan een beter begrip van hoe deze processen fout kunnen lopen, met als gevolg een verminderde vruchtbaarheid, herhaalde miskramen of aangeboren afwijkingen.

Fundamenteel en toegepast onderzoek zijn in de praktijk nauwelijks te onderscheiden. In principe kan elk onderzoek naar moleculaire processen in de ontwikkeling van een embryo leiden tot kennis waarmee de zorg kan worden verbeterd. Tegelijkertijd kan zeer toegepast onderzoek tot grote inzichten leiden in de processen van de vroegmenselijke ontwikkeling.

Deze onderzoeksgebieden krijgen ruim aandacht in het debat over embryo-onderzoek. Ook onderzoeksgebieden buiten de voortplantingsgeneeskunde kunnen echter profiteren van de inzet van stamcelembryo's. Zo kunnen ze worden ingezet bij onderzoek naar de werking en ontwikkeling van medicijnen, en om de effecten van medicijngebruik tijdens de zwangerschap te bestuderen. Daarnaast spelen ze een rol in de toxicologie, waar gekeken wordt naar de schadelijkheid van stoffen. In dit vakgebied worden nog veel proefdieren gebruikt als model, die op termijn mogelijk kunnen worden vervangen door verschillende typen stamcelembryo's¹¹.

Dit type onderzoek vindt niet alleen plaats aan universiteiten en andere publieke onderzoeksinstellingen, maar ook binnen bedrijven en andere private laboratoria. In Nederland is dit onderzoek met name geconcentreerd in academische ziekenhuizen en onderzoeksinstituten. Er is echter geen reden om aan te nemen dat de verruiming van de wet het onderzoek in zowel private als publieke settingen zal stimuleren. Al dit onderzoek valt onder dezelfde regelgeving en ethische toetsing.



Muizen-stamcel embryo's uit het lab van Zernicka-Goetz. ⁴

Hoe noemen we dit?

Toen het embryo- en stamcelonderzoek de afgelopen jaren nieuw terrein betrad, ontbrak een ethisch kader en de wetgeving liep achter de ontwikkeling aan. Er was ook geen taal om deze levensvormen te beschrijven. Onderzoekers en ethici hanteerden eerder de afkorting 'SHEEF': *synthetic human entity with embryo-like structures*. Nu wordt veel de term embryo-like structure (ELS) gebruikt of 'embryomodel'. Met het woord model beschrijven onderzoekers een methodologische standaard die hen helpt de werkelijkheid in het lab na te bootsen. Een rekenmodel, een levercellijn, of een genetisch aangepast proefdier dat verschijnselen van een ziekte laat zien kan als model dienen om zinvolle observaties en experimenten mee te doen om iets te leren over de werkelijkheid.

Het is belangrijk om hier stil te staan bij de keuze van de taal die we hanteren. Voor iedereen zijn deze nieuwe vormen van leven oninvoerbaar, ongrijpbaar en zonder microscoop onzichtbaar. Het is een vorm van menselijk leven die we niet kennen en waarmee we gevoelsmatig niet weten om te gaan. Het gebruik van het woord 'model' benadrukt met name de functie die het heeft: het bootst ontwikkelingsprocessen van het embryo na. Daarin klinkt ten eerste door dat het niet gelijkstaat aan het embryo. Ten tweede benadrukt het vooral het nut ervan: het is een model, niet een mogelijk beginnend menselijk leven. Tegelijkertijd stelt deze wetswijziging nadrukkelijk de vraag wanneer zo'n zogeheten model zelf ook enige (ethische) waarde toegekend moet krijgen en meer is dan alleen een gebruiksobject.

Ook 'embryo-achtige structuur' (of ELS) impliceert dat het weliswaar gestructureerd is en op een embryo lijkt, maar geen embryo is. In de herziening van de wet ligt die vraag juist voor: wanneer is een embryo een embryo? En wanneer en in welke mate wordt het beschermwaardig? 'Entiteit' is een bijzonder vaag begrip, waar alles onder kan vallen: van een mens tot een ding, een idee of een getal.

Hier kiezen we voor het gebruik van de woorden *embryovorm* en *stamcelembryo*. Embryovorm doet recht aan het feit dat het een verschijningsvorm is van een menselijk embryo. Het is een variatie die als een aparte eenheid bestaat en over zelforganiserend vermogen beschikt. Daarmee blijft nadrukkelijk de mogelijkheid open dat sommige van deze vormen ook als embryo worden beschouwd, zowel ethisch, als wettelijk.

Ook de term stamcelembryo laat zien dat het weliswaar niet om een klassiek embryo gaat, maar om een vorm van een embryo die voortkomt uit stamcellen. Deze term is ook eerder door wetenschappers gehanteerd¹².

In vitro gametogenese (IVG)

De mogelijkheden van de nieuwe stamceltechnologie zijn nog lang niet uitgeput. Een van de belangrijkste onderzoeksdoelen is het creëren van zaadcellen en eicellen met de eerdergenoemde nieuwe bron van pluripotente stamcellen. In het kort: deze stamcellen worden verkregen door bijvoorbeeld een huidcel te 'verjongen' tot een stamcel die zich nog tot elk celtype kan ontwikkelen. Vervolgens kan uit deze stamcel ook een geslachtscel worden gemaakt. Internationaal concurreren onderzoeksgroepen met elkaar om uit stamcellen zaadcellen en eicellen te creëren.

Zo is er door de iPS technologie nóg een nieuwe embryovorm mogelijk. Niet alleen kunnen deze stamcellen zich in clusters tot embryo's ontwikkelen, maar bevruchting met geslachtscellen die uit stamcellen zijn verkregen kunnen theoretisch ook resulteren in levensvatbare embryo's die niet meer van natuurlijke embryo's te onderscheiden zijn.

Zaadcellen hoeven daarvoor niet meer van een man afkomstig te zijn en eicellen niet meer van een vrouw. Onderzoekers hebben al laten zien dat mannelijke XY-cellen binnen enkele stappen kunnen worden aangezet om hun Y-chromosoom te verliezen en te veranderen in een vrouwelijke XX-cel of X-cel. Stamcellen van mannetjesmuizen kunnen worden hergeprogrammeerd tot functionele eicellen¹³. Dit wordt in vitro gametogenese genoemd of IVG. *In vitro* betekent buiten het lichaam, *gameten* zijn geslachtscellen en *genese* betekent het doen ontstaan of het ontwikkelen.

Als onderzoekers erin slagen om functionele menselijke eicellen uit stamcellen te creëren (dus die na bevruchting met een zaadcel een embryo opleveren) zou dat een revolutie zijn. Deze technologie zou het in de toekomst mogelijk maken om de vruchtbaarheid nog verder te flexibiliseren: zo zou een kind kunnen worden verwekt door twee mannen, twee vrouwen, of zelfs met twee geslachtscellen afkomstig van één persoon, vrouw of man, met behulp van een draagmoeder of kunstbaarmoeder. De leeftijd van de vrouw doet er niet meer toe, en eicellen op tijd invriezen is geen noodzaak meer. Het is zelfs denkbaar dat iemand tegen zijn of haar wil en zonder zijn of haar medeweten nageslacht krijgt.

Ook voor het wetenschappelijk onderzoek is dit een revolutionaire ontwikkeling. Net als embryo's zijn menselijke eicellen immers een zeldzaam goed in de wetenschappelijke wereld. Om toegang tot eicellen te hebben, moeten vrouwen een hormoonbehandeling ondergaan om de eicellen in de eierstokken tot wasdom te laten komen en vervolgens moet de vrouw onder lokale verdoving een punctie ondergaan. Eén vrouw beschikt maximaal over 300 eicellen. Een behandeling levert doorgaans vijf tot tien eicellen op, die worden bevrucht om embryo's tot stand te brengen voor terugplaatsing.

Als een onderzoeker in plaats daarvan eicellen uit stamcellen kan laten ontstaan, de zogeheten IVG-eicellen, hoeft er geen omslachtige behandeling meer plaats te vinden en kan een onderzoeker niet over enkele tientallen maar over miljoenen eicellen beschikken. Hiermee kunnen in de toekomst niet slechts enkele, maar miljoenen embryo's worden gemaakt.

Zolang menselijke IVG-eicellen nog geen realiteit zijn, zijn menselijke IVG-embryo's dat ook nog niet. Maar wetenschappers werken wereldwijd hard aan de ontwikkeling ervan. De iPS-cellen van muizen kunnen nu al worden geprogrammeerd tot eicellen. Bevruchting met een natuurlijke zaadcel levert levend geboren muizenpups op¹⁴. Voor de eerste keer is duidelijk dat de kiembaan niet meer voorbehouden is aan geslachtscellen, maar in de toekomst mogelijk elke cel nageslacht kan opleveren.

Met menselijke eicellen uit stamcellen is dit nog niet mogelijk, maar in 2023 claimde het Amerikaanse bedrijf Conception dat het er niet ver van verwijderd was. Het is een kwestie van tijd voordat onderzoekers erachter komen wat menselijke IVG-eicellen onderscheidt van muizen-eicellen. Dan zijn er geen technische belemmeringen meer om menselijke IVG-embryo's in grote aantallen tot stand te brengen en te gebruiken voor zowel onderzoek als vruchtbaarheidsbehandelingen.

In het wetsvoorstel van de regering wordt de definitie van embryo's uitgebreid, zodat ook IVG-embryo's er voortaan onder vallen. De voorliggende wetwijzigingen bevatten echter geen verbod op de inzet van IVG-technologie voor een zwangerschap. De regering acht dat voorbarig. De herziening van de embryowet behoudt wel een verbod op het tot stand brengen van IVG-embryo's voor onderzoek. Dit verbod wordt opgeheven als de initiatiefwet wordt aangenomen¹⁵.

Embryo's kweken buiten de baarmoeder

Onderzoekers zijn steeds beter in staat om embryo's en embryovormen langer te laten doorontwikkelen in het laboratorium, ook wel ectogenese genoemd. Het is nu al mogelijk om met speciale machines te zorgen voor een betere zuurstoftoevoer naar de zich ontwikkelende embryo's. Bij muizenembryo's is het mogelijk om deze embryo's een week in leven te houden tot ongeveer halverwege de volledige zwangerschapsduur. Het lab van de Israëlische onderzoeker Jacob Hanna ontwikkelt de methode verder om ook menselijke embryo's langer te kunnen kweken buiten het lichaam.

De mogelijkheid om langer door te kweken in het lab stelt onderzoekers in staat om de 'black box' van embryo-ontwikkeling te bestuderen. Dat is de periode van 14 dagen tot 28 dagen. Daarna is abortusmateriaal beschikbaar voor onderzoek. In deze periode vindt de aanleg van een groot aantal organen en cellen plaats, de aanzet van het immuunsysteem, aanleg van de geslachtscellen, het centraal zenuwstelsel, de bloedsomloop en de vorming van het embryo langs drie assen. Rond dag 24 begint de hartbuis, de voorloper van het hart, bloed rond te pompen. De studie van deze ontwikkelingen kan kennis opleveren over aangeboren afwijkingen.

Naast onderzoek is het ook mogelijk om de verschillende voorlopercellen en weefsels uit deze verder ontwikkelde embryo's te gebruiken voor behandeling, voor transplantatie of de kweek van organen. Door embryo's of stamcelembryo's te kweken die genetisch nabij zijn aan de patiënt is het mogelijk dat afstoting van deze weefsels minder vaak plaatsvindt.

Naast onderzoek om beginnend leven steeds langer buiten het lichaam te kunnen doorkweken zijn er ook innovaties om te vroeg geboren kinderen in een kunstbaarmoeder te kunnen opvangen. Daardoor kan de blootstelling aan de buitenwereld langer worden uitgesteld en de medische complicaties, met name longschade en infectierisico van een vroeggeboorte voor een kind worden verminderd. Eerder bleken wetenschappers in staat om te vroeg geboren geitenlammeren tot vier weken in een plastic kunstbaarmoeder gevuld met kunstvruchtwater buiten het lichaam van de moedergeit in leven te houden¹⁶. Door de combinatie van embryo's langer te kweken en foetussen steeds vroeger in leven te houden buiten de baarmoeder wordt die baarmoeder gaandeweg een overbodige tussenstap in de ontwikkeling van leven.

Verder doorgroeien van een menselijk embryo buiten de baarmoeder is momenteel wereldwijd vanaf veertien dagen niet meer toegestaan. Lange tijd was die veertien dagen slechts een theoretische grens omdat onderzoekers niet in staat waren een embryo langer door te kweken in het laboratorium. De afgelopen jaren hebben meerdere laboratoria laten zien hiertoe in staat te zijn¹⁷.

In Nederland heeft de regering de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over het verleggen van de kweekgrens. De Gezondheidsraad adviseerde om die grens te verleggen naar 28 dagen, omdat zij geen enkele doorslaggevende ethische bezwaren of grenzen zagen voorbij 14 dagen maar wel duidelijke wetenschappelijke winst en dus maatschappelijk belang in het verleggen van de grens naar 28 dagen¹⁸. Het is bij het afronden van dit rapport niet bekend of het wetsvoorstel een verlengde kweekduur bevat. Nederland zou het eerste land ter wereld zijn met een kweekduur langer dan 14 dagen.

Mensen beter maken - PGT

Het genetisch testen van embryo's voor IVF stelt wensouders met een erfelijke aandoening in staat om een gezond kind te krijgen. Embryo's kunnen in een zeer vroeg stadium veilig worden 'aangeprikt' om van één van de cellen het DNA gedeeltelijk of geheel uit te lezen. Dan kan het embryo zonder de aandoening worden geselecteerd voor terugplaatsing. Het is nu al toegestaan in Nederland om voor zeer ernstige aandoeningen zoals taaislijmziekte en de spierziekte Duchenne embryo's te selecteren zonder deze aandoening, door het DNA uit te lezen (pregenetisch testen ofwel PGT) en alleen het gezonde embryo terug te plaatsen. Een tweede initiatiefwet beoogt de mogelijkheden tot selectie van embryo's uit te breiden. Niet alleen als het kind zelf de aandoening heeft, maar ook wanneer het alleen drager is van de aandoening en zelf niet of nauwelijks ziek wordt¹⁹.

In het buitenland kan bij honderden aandoeningen met een erfelijke component worden bepaald of de ouders, de eicel-of zaadcel-donoren en/of het embryo drager is (één genkopie) of de volledige genetische aanleg heeft voor de aandoening. Zo'n test wordt niet alleen aangeboden aan mensen die vanwege verminderde vruchtbaarheid IVF doen, maar voor alle stellen, met of zonder familiegeschiedenis van de aandoening.

In de toekomst is het aannemelijk dat de mogelijkheden in Nederland worden uitgebreid in publieke of private klinieken. Er zijn talloze psychische en fysieke aandoeningen, van autisme tot Alzheimer, van depressie tot Parkinson, met een genetische component die het risico van deze aandoening vergroot of verkleint. De uitbreiding van in-vitrofertilisatie in combinatie met preimplantatie-testen van de embryo's kan ervoor zorgen dat gezondheidsrisico's tot een minimum gereduceerd kunnen worden door embryo's te selecteren met een zo gunstig mogelijk genoom.

Deze technologie wordt niet alleen ingezet om gezonde kinderen ter wereld te brengen, maar steeds vaker om de risico's op bijvoorbeeld mentale kwetsbaarheden te verminderen en gewenste eigenschappen, zoals sportiviteit, creativiteit en intelligentie van kinderen te vergroten. Bij het uitlezen van het DNA wordt ook gekeken naar genetische variaties die verband houden met deze eigenschappen en wordt alleen het embryo met de beste genetische eigenschappen teruggeplaatst.

Twee startups, Orchid en Heliospect, willen ouders met behulp van een polygenetische score voor elk embryo in staat te stellen om precies dat embryo te selecteren met het gewenste geslacht, oogkleur, lichaamsbouw, maar ook andere gunstige genetische eigenschappen op sportief, medisch, fysiek en/of cognitief vlak. Ook al is de wetenschappelijke basis hiervan wankel, zijn de eerste kinderen al geboren die op basis van hun DNA met zorg werden geselecteerd²⁰. In Nederland is selecteren op geslacht verboden. Toch zijn ook in Nederland bedrijven actief in de bemiddeling voor stellen met interesse in niet-medische gendersselectie

en klinieken in het buitenland, met name Noord-Cyprus, waar preïmplantatie genetische tests worden uitgevoerd met 'no questions asked'.

Mensen beter maken - genetisch editen

In de jaren 2010-2012 ontdekten onderzoekers Emmanuelle Charpentier en Jennifer Doudna dat een bacterieel immuunsysteem, genaamd CRISPR-Cas, kon worden ingezet om snel, precies, goedkoop en eenvoudig DNA van cellen te knippen en er zo veranderingen in aan te brengen. Genetische modificatie werd op tal van gebieden plotseling breed toegankelijk zoals op het gebied van landbouwgewassen, geneesmiddelen en de behandeling van genetische aandoeningen.

Binnen enkele jaren werd de techniek ook ingezet om het DNA van embryo's aan te passen, zowel in China²¹ als in Zweden²², ondanks wereldwijde terughoudendheid en luide kritiek uit de wetenschappelijke gemeenschap. Genetisch gemodificeerd menselijk leven was eerder zowel ethisch zeer omstreden als technologisch uiterst complex, maar kwam dankzij het nieuwe CRISPR-Cas gereedschap voor veel labs wereldwijd binnen handbereik. Ethische discussies over mutatie van menselijk DNA die voorheen slechts een heel theoretische mogelijkheid waren, werden plotseling actueel en urgent.

Tien jaar later is CRISPR-Cas uitgegroeid tot een standaardinstrument in onderzoek naar embryonale ontwikkeling. Onderzoekers kunnen genen in- en uitschakelen, dupliceren of deels onderdrukken (in jargon: *knock-in*, *knock-out*, *knock-down*) om te bestuderen welke rol specifieke genen, en de eiwitten waarvoor ze coderen, spelen in de embryonale ontwikkeling. Dergelijke aanpassingen kunnen worden gemaakt in de stamcellen waaruit embryovormen zich ontwikkelen²³ maar ook in de geslachtscellen die worden gebruikt voor de bevruchting, tijdens of direct na de bevruchting van de eicel.

Bij preïmplantatie genetische diagnostiek zijn ouders nog steeds afhankelijk van de genetische variaties die natuurlijk optreden. Ze zijn dus beperkt tot de mogelijkheden van hun eigen erfelijk materiaal. Als geen van hen blauwe ogen heeft zal naar verwachting geen van de embryo's na IVF deze eigenschappen bezitten en kunnen zij nooit een kind krijgen met die eigenschappen.

Direct genetisch knippen en plakken maakt het daarentegen wél mogelijk dat een kind eigenschappen heeft die geen van de ouders heeft en die nooit door natuurlijke genetische variatie kunnen bestaan. Door gerichte mutaties te maken in embryo's kunnen niet alleen genetische aandoeningen worden gecorrigeerd, maar ook niet-medische eigenschappen worden gewijzigd – ook als die combinatie van eigenschappen niet op natuurlijke wijze in één kind gecombineerd kunnen worden.

Zulke veranderingen in het DNA van een embryo worden 'kiembaanmodificaties' genoemd. Het woord kiembaan wordt hier gebruikt omdat deze veranderingen in het embryostadium niet alleen in één weefsel aanwezig zijn, maar in alle weefsels, inclusief de eicellen en zaadcellen. Dat betekent dat deze mutaties ook in al het nageslacht aanwezig zullen zijn, inclusief de kinderen, klein- en achterkleinkinderen en alle generaties die daarop volgen. Het betekent ingrijpen in dat wat alle mensen delen: hun genoom en de natuurlijke en erfelijke variaties die daarbinnen optreden. Daarmee worden onomkeerbare beslissingen genomen, niet alleen voor het kind zelf, maar voor alle toekomstige generaties, zonder dat zij hiermee kunnen instemmen.

Met CRISPR-Cas kunnen erfelijke ziekten worden gecorrigeerd in het genetische materiaal van het vroege embryo dat hooguit enkele delingen na bevruchting heeft ondergaan (zygoot). In een klein aantal gevallen zijn bij ouders die drager zijn van een genetische aandoening alle embryo's bij IVF aangedaan. Dat kan komen door het karakter van de erfelijke aandoening of

doordat er door toeval geen embryo ontstaat zonder de aandoening. Als alternatief, of aanvullend op embryoselectie, kunnen met CRISPR-Cas aanpassingen worden gemaakt.

Het is zeer zeldzaam dat het genetisch muteren van embryo's de enige manier is om een ernstige genetische ziekte te kunnen voorkomen. Veruit de meeste stellen die kampen met een erfelijke ernstige aandoening kunnen momenteel uit de voeten met preïmplantatie genetisch testen. Het is in vrijwel al deze gevallen niet nodig om direct te sleutelen aan de kiembaan zijn²⁴. Toch kunnen aanvullende technieken op individueel niveau voor dat enkele stel dat geen gezond kind kan krijgen, ook niet met pgt, van grote betekenis. De gezondheidswinsten voor families die leven met deze zeldzame erfelijke aandoeningen zijn groot. Die opbrengsten moeten worden afgewogen tegen de evidente ethische bezwaren die aan deze technologie kleven. Meer hierover in hoofdstuk 3.

Mechanisatie en opschaling

Veel biologische labs voeren experimenten niet uit met enkele embryo's in een petrischaaltje, maar met veel grotere aantallen. Het standaardformaat van de plaat waarin dit soort experimenten wordt uitgevoerd, bevat 96 vaatjes (de *96 wells plate*). Op de bodem van de plaat kan een microgaasje worden geplaatst, waarin de stamcellen in weer een kleiner putje worden samengebracht. Eén plaat, die iets groter is dan een mensenhand, kan dus enkele tienduizenden embryo-achtige levensvormen bevatten. Door mechanisatie kunnen dag en nacht met meerdere van dit soort platen worden gewerkt, met het verversen van het kweekmedium of het toevoegen van stoffen, het bemonsteren of het bevruchten van eicellen. Startups in Nederland werken nu aan methodes om experimenten met vijf miljoen stamcel-embryo's tegelijk uit te kunnen voeren⁴.

Deze grote aantallen zijn belangrijk om significante verschillen tussen de stamcellen te kunnen detecteren. Van de clusters van stamcellen ontwikkelt slechts een gering percentage zich als embryo-achtige levensvorm. Als er kleine verschillen ontstaan tussen vormen, methodes of experimentele condities, is er een groot aantal nodig om die verschillen daadwerkelijk met statistische significantie aan te tonen.

Ook in de fertiliteitsgeneeskunde is robotisering een belangrijke component om efficiëntie te verhogen en kosten te drukken. Internationaal zijn verschillende bedrijven met elkaar in competitie om processen waar voorheen een embryoloog bij betrokken was te automatiseren. In een hoofdstuk voor het boek *The New Reproductive Order* beschrijft de Nederlandse onderzoeker Lucy van de Wiel hoe er internationaal wordt geïnvesteerd in het opschalen van IVF. Prelude is één van de grootste Amerikaanse fertiliteitsfirma's waar wordt gewerkt aan een machine die 'IVF-in-a-box' belooft mogelijk te maken, waardoor grote dure IVF-laboratoria overbodig worden maar fertiliteitszorg laagdrempeliger, sneller en goedkoper kan worden aangeboden²⁶.

Sinds de eerste embryowet in Nederland in 2002 van kracht werd, zijn er een aantal belangrijke ontwikkelingen geweest die eerdere belemmeringen in onderzoek naar en toepassing van stamcellen, geslachtscellen en embryo's hebben weggenomen. De belangrijkste ervan:

Vanwege iPS (induced pluripotent stem cells) hebben wetenschappers, farmaceuten en klinici nu de beschikking over een nagenoeg onbeperkte hoeveelheid menselijke pluripotente stamcellen voor onderzoek en behandeling.

Bevruchting blijkt niet alleen de start van menselijke ontwikkeling te zijn, maar ook in pluripotente stamcellen schuilt de potentie tot menselijke embryonale ontwikkeling met zichzelf vormende en differentiërende weefsels.

Naar verwachting kunnen deze pluripotente stamcellen van beide geslachten in de nabije toekomst ook worden doorontwikkeld tot geslachtscellen (ei- en zaadcellen), waardoor met name eicellen onbeperkt beschikbaar worden en het biologisch ouderschap niet langer voorbehouden is aan man en vrouw.

Ook genetische technologie heeft een steeds grotere impact op het fertiliteitsonderzoek en -zorg. Door het steeds goedkoper en veiliger kunnen uitlezen van DNA in vroege embryo's is het testen op genetische aandoeningen en eigenschappen van het ongeboort kind en het selecteren van embryo's voor terugplaatsing op basis van die genetische eigenschappen steeds gangbaarder aan het worden. Daarnaast heeft CRISPR-Cas-technologie ervoor gezorgd dat ook gerichte genetische mutaties kunnen worden gerealiseerd in embryo's door tijdens de bevruchting genen onomkeerbare aan te passen.

Ook ontwikkelingen in aanverwante vakgebieden en in labtechnologie veranderen het wezen van dit onderzoek en vergroot de mogelijkheden voor toepassing hiervan. Het verlengen van embryokweek in het lab en de groeiende mogelijkheid van kunstbaarmoeders zorgen ervoor dat zich ontwikkelend menselijk leven steeds langer buiten het vrouwelijk lichaam in leven kan worden gehouden, voor onderzoek of voor het oogsten van cellen en weefsels. Mechanisatie en robotisering in het lab leiden ertoe dat zowel klassieke als stamcelembryo's in steeds grotere aantallen kunnen worden doorgekweekt.

Samen betekenen deze nieuwe mogelijkheden dat onderzoek dat voorheen onmogelijk was, plotseling wel mogelijk wordt met mogelijke grote medische opbrengsten. Tegelijkertijd betreden we hiermee nieuw ethisch terrein, waar de embryonale ontwikkeling steeds verder wordt losgezongen van bevruchting, van geslachtscellen en van de genetische en fysieke connectie met de ouders.

In het volgende hoofdstuk belichten we hoe we vanuit het personalistisch waardenkader kijken naar de stamcelembryo's en het voorliggende wetsvoorstel.

2. "Ceci n'est pas un embryon?" - waarde, waardigheid en beschermwaardigheid van embryovormen

Toen het lab van Jose Polo in Australië er voor het eerst in slaagde om 'blastoiden' tot stand te brengen, embryovormen uit stamcellen die de ontwikkeling van een zeven dagen oud preïmplantatie embryo (blastocyst) liet zien, verzocht de Australische gezondheidsraad (National Health and Medical Research Council) Polo een pas op de plaats te maken²⁷. De autoriteiten wilden eerst analyseren of in het onontgonnen gebied, dit niemandsland waar deze onderzoekers zich begaven, geen ethische grenzen werden overschreden.

Allereerst was de vraag: moeten deze entiteiten als embryo's worden beschouwd? In veel landen zijn embryo's wettelijk gezien embryo's als ze uit conceptie, dus de samensmelting van een zaadcel en een eikel voortkomen. In weer andere landen, waaronder Nederland, is een embryo pas een embryo als het naar verwachting het vermogen heeft uit te groeien tot mens, ondanks het feit dat dit op geen enkele manier te onderzoeken valt. Het is namelijk verboden om een embryo langer te kweken dan veertien dagen of om het te plaatsen in een baarmoeder²⁸.

De stamcel-gebaseerde embryovormen waren geen van beide: niet ontstaan door conceptie en naar alle waarschijnlijkheid ook niet in staat om uit te groeien tot levende geboorte. Bij muizen kan terugplaatsing van stamcelembryo's wel tot een zwangerschap leiden, maar dit resulteert vooralsnog niet in de geboorte van levende pups.

De experimenten met deze nieuwe embryovormen vielen in een beleidsvacuüm: er was geen enkele wet die erop van toepassing was, ondanks dat verschillende wetenschappers wel aanvoelden dat zij zich hiermee op terrein begaven waar binnen de samenleving sterk verschillende opvattingen over zouden kunnen bestaan. Deze wetenschappelijke ontwikkelingen waren dan ook de aanleiding voor het huidige voorstel tot de herziening van de embryowet. Hierin wordt voor het eerst sinds 2002 de definitie van embryo aangepast zodat sommige embryomodellen en IVG-embryo's er onder vallen.

Een van de vragen die bij deze wetsbehandeling centraal staat, is hoe we deze embryovormen moeten beschouwen. Ze zijn niet ontstaan door bevruchting maar in hun ontwikkeling bootsen ze wel ten dele een menselijk embryo na. Op welke manier moet de waarde, waardigheid en beschermwaardigheid van deze stamcellen en embryo's worden gezien? Welke ethische kaders bestaan er om dit te bepalen?

Ethisch kader - het personalistisch perspectief

Het personalisme is het gedachtegoed waaruit NSC inspiratie put voor haar politiek²⁹. Deze stroming heeft zijn wortels in het katholieke sociale denken. Het ontstond begin twintigste eeuw als een derde weg tussen het individualisme van de liberalen en het collectivisme van de socialisten.

Tot de kern van het gedachtegoed hoort dat de mens een persoon is. Een uniek, onvervangbaar wezen met een intrinsieke beschermwaardigheid, die nooit gereduceerd mag worden tot een ding, of een middel of een functie. Een eerste aanzet van dat personalistische uitgangspunt werd gegeven in het document "Grondgedachten & Uitgangspunten", gepubliceerd bij oprichting van Nieuw Sociaal Contract in augustus 2023. Daarin staat: "Mensen vormen geen verzameling atomen en materie met intelligentie die op grond van behoeften en omstandigheden leven. De partij ziet mensen daarentegen als bezielde personen die zich tot elkaar verhouden met zorg."

Dat is een wezenlijk ander mensbeeld dan het liberale individu dat vooral als autonoom, rationeel, vrij en zelfstandig opererend wezen wordt gezien, wiens zelfbeschikking vooral voortkomt uit zijn of haar vrije wil. Het verschilt ook wezenlijk van het socialistische

mensbeeld, waar de mens vooral een radartje is in het collectief, onderdeel van een systeem en instrumenteel voor het gezamenlijke belang.

In het personalistische mensbeeld is de mens een spiritueel, relationeel en sociaal wezen, dat in verbondenheid met anderen moet worden gezien. Die persoon kan niet los worden beschouwd van menselijke relaties en is sterk geworteld in familie, vriendschappen, gemeenschappen, cultuur, geschiedenis en samenleving.

Een uitgangspunt van het personalisme is dat de mens vanaf dag één persoon is. Dat geldt dus ook voor blastocysten, kleine bolletjes van een paar honderd cellen. Vanaf de bevruchting van de eicel door een zaadcel wordt er een doorlopend ontwikkelproces in gang gezet dat kan leiden tot de geboorte van een mens, met een intrinsieke en onvervreembare beschermwaardigheid.

Dat biedt houvast voor het denken over beginnend menselijk leven, in een zwangerschap, in het laboratorium voor een fertiliteitsbehandeling of in het laboratorium voor wetenschappelijk onderzoek.

Nieuw Sociaal Contract hanteert geen strikte interpretatie van het personalisme en van die beschermwaardigheid vanaf de conceptie. Die beschermwaardigheid ziet zij niet als absoluut. Wanneer de vrucht onlosmakelijk verbonden is met het lichaam van de moeder en de noodsituatie doet zich voor dat de zwangerschap ongewenst is, is het afbreken van een vroege zwangerschap gerechtvaardigd.

Dat betekent ook dat de beschermwaardigheid vanaf de bevruchting gradueel toeneemt. Als het recht op leven van het ongeboren kind moet worden afgewogen tegen het recht op lichamelijke zelfbeschikking van de moeder, prevaleert het laatste. Later in de zwangerschap kantelt die afweging.

Die afweging kan in onze visie worden gemaakt zonder afbreuk te doen aan het personalistische denken, juist gezien vanuit de menselijke situatie en fysieke verbondenheid. We streven naar een maatschappij waarin deze verdrietige keuze zo min mogelijk voorkomt, door laagdrempelige toegang tot zorg en anticonceptie, seksuele voorlichting, bestaanszekerheid en sterke, stabiele relaties om een kind te kunnen grootbrengen. In de wereld die we nastreven is abortus veilig, legaal en zeldzaam[†].

Menselijk leven is waardig en verdient onze bescherming ook in de allervroegste stadia van ontwikkeling. Dat geldt voor embryo's binnen en buiten het menselijk lichaam. Ook buiten het menselijk lichaam is de ethische status van een embryo dat bijvoorbeeld opgeslagen ligt in vloeibare stikstof voor een ivf-behandeling niet nihil, zoals dat van een willekeurig voorwerp. Dat ligt in de huidige wetgeving ook verankerd: het is niet toegestaan om embryo's tot stand te brengen met een andere intentie dan een zwangerschap, ze mogen niet voor willekeurige doeleinden worden gebruikt, ze mogen niet verkocht of verwerkt worden.

Zodra bevruchting en beginnend leven buiten het lichaam plaatsvindt, is die lichamelijke verbondenheid weliswaar afwezig, maar de menselijke relatie kan net zo sterk zijn. Wensouders die een fertiliteitstraject ondergaan, hebben gevoelens voor het embryo. De eicellen die worden bevrucht en doorgroeien tot het stadium waarin ze worden teruggeplaatst, zijn potentiële kinderen die zeer gewenst zijn. Ook als niet alle embryo's worden teruggeplaatst maar worden vernietigd, was de intentie van het tot stand brengen, de ontstaansreden van deze embryo's nog steeds met het oog op mens worden, persoon worden.

^{††} Naar een uitspraak van de Amerikaanse president Clinton (1992).

Morele positie van het stamcelembryo

Een ingewikkeld vraagstuk binnen het embryo-onderzoek is de morele status van het stamcelembryo. Hier lichten we enkele dominante perspectieven toe en reflecteren we daarop vanuit ons eigen denkkader.

- Functiebenadering

Wanneer Nederlandse burgers wordt gevraagd hardop na te denken over de mogelijke morele positie van stamcelembryo's, benoemen ze vaak hun vermogen tot zelfbewustzijn, voelen, denken³⁰. Het is begrijpelijk dat zij net als wetenschappers, ethici, politici naar houvast zoeken in het bekende, onze eigen menselijke eigenschappen, om te pogen deze nieuwe onbekende levensvormen op waarde te schatten. Daarbij wordt bijvoorbeeld gekeken naar functionele kenmerken zoals het vermogen tot pijnbeleving, en de aanwezigheid van een voldoende ontwikkeld centraal zenuwstelsel waardoor een mate van bewustzijn kan worden afgeleid of aangenomen.

Ook de Gezondheidsraad hanteert een vergelijkbare neurocentrische benadering in haar advies over de verlegging van de kweekgrens. Daarbij hanteren zij een periode waarbinnen een mogelijke kweekgrens ligt tussen veertien dagen en drie maanden, omdat met drie maanden het brein voldoende ontwikkeld is om dit soort cognitieve processen theoretisch mogelijk te maken.¹⁸

De functiebenadering kent duidelijke beperkingen. Ten eerste omdat de vermogens van een embryo worden afgeleid van wetenschappelijk onvoldoende begrepen domeinen zoals pijnvaring en het ontstaan van bewustzijn. Bovendien reduceert deze benadering het mens-zijn volledig tot zijn functies. Juist vanuit het personalistisch perspectief is dat problematisch: de waardigheid van een mens is niet afhankelijk van wat hij of zij kan, maar is onvoorwaardelijk en intrinsiek.

- potentialiteitsargument

Een andere benadering bij het bepalen van de waarde van een stamcelembryo is de potentie van een embryo of embryo-achtig leven. Er wordt gekeken naar wat een embryo in de toekomst zou kunnen worden, het ontwikkelingsvermogen. Het is mogelijk dat het op het moment dat het experiment plaatsvindt nog niet de vermogens heeft waardoor het beschermwaardig is, maar in potentie zijn die functies wel aanwezig. Dit uitgangspunt ligt ook verankerd in de huidige definitie van een embryo: de bescherming in de embryowet is er alleen voor embryo's met "het vermogen uit te groeien tot een mens".

Ook dit argument kent meerdere beperkingen en grijsschalen. Het is technisch en situationeel bepaald welk ontwikkelingsvermogen een embryo heeft. Het is onduidelijk of iets dat geen klassiek embryo is, in staat is om uit te groeien tot een mens omdat terugplaatsing in de baarmoeder verboden is³¹. Daarnaast is het vermogen om uit te groeien tot een mens voortdurend aan verandering onderhevig: een embryo kon zich in 2010 buiten de baarmoeder niet verder ontwikkelen dan enkele dagen. Vijf jaar later was dat tien dagen, en nu langer dan veertien dagen.

Wetenschappers in Nederland zijn vrij stellig in hun bewering dat embryovormen zich niet verder kunnen ontwikkelen tot een mens¹². Toch kunnen muizen-stamcelembryo's zich inmiddels ontwikkelen tot het stadium waarin het hart klopt en bloed stroomt. Het is goed denkbaar dat ook menselijke stamcelembryo's steeds verder ontwikkeld kunnen worden. De grens van de ontwikkeling van een embryo in het lab wordt steeds verder verlegd in onderzoek naar verschillende vormen van kunstbaarmoeders, waarmee de geboorte of blootstelling van zeer premature neonaten kan worden uitgesteld en embryo's langer buiten de baarmoeder in leven worden gehouden.

Net als het functie-argument is potentialiteit een technische oplossing voor een ethisch probleem. De ethische vraag wordt vooruitgeschoven totdat de wetenschappelijke ontwikkelingen ons dwingen ons er weer over te buigen. Eerder gebeurde dit ook bij de 14 dagen kweekgrens. Die werd slechts ten dele ingesteld vanuit ethische overtuiging en vooral vanuit technisch opportunisme: embryo's konden simpelweg niet langer dan 14 dagen worden gekweekt. Nu dat wel kan, adviseren de Gezondheidsraad en de internationale onderzoeksorganisatie ISSCR om de harde kweekgrens van 14 dagen los te laten. Er is geen enkel aanknopingspunt in de ontwikkeling van een embryo rondom dit tijds punt dat die kweekgrens rechtvaardigt, slechts een wetenschappelijk argument dat het van waarde zou zijn.

Een andere beperking van dat potentialiteitsargument is dat er allerlei voorbeelden zijn van ongeboren leven zonder het vermogen uit te groeien tot mens. Stellen die in verwachting zijn van een kind met een mutatie die niet verenigbaar is met een volledige ontwikkeling, zullen zichzelf ouders noemen, zullen liefde voelen voor dit ongeboren kind en een diepe verbintenis. Dat ongeboren leven is beschermwaardig ondanks het feit dat het niet het vermogen heeft uit te groeien tot een mens. Potentialiteit geeft enige houvast, maar is geen sluitende morele maatstaf.

- Indirecte, associatieve of geprojecteerde waarde

Als entiteiten geen waarde toegekend krijgen op basis van hun functies of hun potentie, dan kunnen ze nog steeds iets betekenen. Een stuk textiel kan waardeloos zijn, maar toch waarde hebben doordat de nationale driekleur erop staat. Geld is van waarde zonder dat het materiaal van waarde is. Mensen rennen een brandend huis in om foto's veilig te stellen, omdat deze van enorme waarde zijn ook al hebben ze minimale materiële waarde.

In de taal die wetenschappers hanteerden voor embryovormen in wetenschappelijke of publieke uitingen komt dit sterk terug: embryovormen werden vergeleken met een beeld ergens van, een model, of zelfs een dashboard in het vliegtuig dat slechts een weergave is, een instrument om de werkelijke situatie weer te geven maar daarmee niet verward moet worden³². Net als de pijp van Magritte niet echt een pijp is ('Ceci n'est pas une pipe'), maar een afbeelding op een stukje canvas, is het mogelijk waarde te projecteren op iets dat voor anderen wellicht waardeloos is. De titel van dit hoofdstuk verwijst ernaar en is door ethici en onderzoekers met regelmaat gebruikt om deze vraag te stellen³³.

Al deze perspectieven zijn behulpzaam maar schieten ook tekort. In onze visie is er voldoende reden om deze stamcelembryo's wettelijk bescherming te geven door ze onder de zorgvuldigheid en toetsingscriteria van de embryowet te laten vallen. We constateren dat de blastoïde vormen die tussen 2021 en 2023 werden gepubliceerd ^{4,9} over de zelfvormende, -structurerende en -organiserende vermogens beschikken, net als een echt embryo. Het resultaat is een levensvorm met de verschillende weefseltypes en lagen van een klassiek embryo. Daarmee zouden we deze vormen meer dan alleen symbolische of culturele waarde moeten toekennen, ongeacht hun potentialiteit: ze hebben een eigen morele status en een intrinsieke beschermwaardigheid.

Het is zinvol om daarbij uit te gaan van een schaal van grijstinten, een continuüm van beschermwaardigheid. Dat gebeurt bijvoorbeeld ook bij het bepalen van de morele positie van (proef)dieren en van het embryo in ontwikkeling. We vinden het ethisch minder problematisch om proeven te doen op gistcellen, wormen (*C. elegans*) en zebravissen. Het ligt veel gevoeliger om deze proeven te doen op makaken of chimpansees. Naarmate de dieren meer op mensen lijken, wordt hun beschermwaardigheid hoger ingeschat.

Ook de beschermwaardigheid van het embryo is ten dele emergent. Een bevruchte eicel die zich nog niet heeft ingenesteld in het endometrium heeft een andere morele positie dan

ongeboren leven in een latere fase, een foetus, met een ontwikkeld brein en ontwikkelde organen. Daarnaast doet de context van het embryo ertoe, de relationele positie en de intentie waarmee het ontstaat. Hierover meer in hoofdstuk 4 over speciale kweek.

Toen wetenschappers zich realiseerden dat deze clusters van stamcelvormen menselijke verschijnselen vertoonden, toonden velen van hen aarzeling en terughoudendheid. Terecht, omdat ze rekening hielden met de mogelijkheid dat er een ethische dimensie aan hun experimenten zat die er voorheen niet was. De embryonale ontwikkelingen en andere trekken van deze levensvormen impliceren dat wij een relatie tot hen hebben en daar komt een morele verantwoordelijkheid uit voort. We kunnen niet langer zomaar omspringen met deze embryovormen alsof het dingen zijn, en ze in onbeperkte aantallen, onbeperkt kweken voor elk onderzoeksdoel.

Daaruit volgt dat er positieve punten zitten in de voorliggende wet en de aangepaste definitie. Tegelijkertijd is die definitie smal en valt naar verwachting slechts een beperkt deel van de verschillende embryovormen onder de wettelijke bescherming van beginnend menselijk leven.

Belang van definitie

Een van de belangrijkste onderdelen van de voorliggende wetswijziging is de aanpassing, of modernisering, van de definitie van een embryo. Deze definitie bepaalt welke embryovormen wel of niet onder de extra wettelijke eisen en bescherming vallen van de embryowet. Er is bijvoorbeeld een beperking in de kweekduur, een verplichting om onderzoek ethisch te laten toetsen door een commissie, en een verbod op het inbrengen van een embryo in een dier.

Volgens de nieuwe definitie in het wetsvoorstel van de regering is een embryo:

“a. (een) entiteit die het resultaat is van het samensmelten van een in het menselijk lichaam geproduceerde eicel met een of meer in het menselijk lichaam geproduceerde zaadcellen; of
b. entiteit met een menselijk nucleair genoom, waarvan redelijkerwijs verwacht kan worden dat, als ontwikkeling tot en met de gastrulatie zou plaatsvinden, dezelfde essentiële functies voor doorgaande ontwikkeling ontstaan als bij een entiteit als bedoeld onder a en die het resultaat is van:

- 1°. het samensmelten van een of meer in vitro geproduceerde geslachtscellen met een of meer in het menselijk lichaam geproduceerde geslachtscellen;
- 2°. het samensmelten van in vitro geproduceerde geslachtscellen;
- 3°. het samenbrengen van pluripotente stamcellen;
- 4°. celkerntransplantatie; of
- 5°. een andere wijze van tot stand brengen.”

In de herziening van de wet wordt de definitie van embryo uitgebreid met verschillende ontstaansmogelijkheden. Naast natuurlijke embryo's vallen ook embryo's die met IVG-geslachtscellen zijn gemaakt onder de definitie, net als embryovormen die worden gecreëerd door het samenbrengen van pluripotente stamcellen.

De wetgever wil met deze definitie recht doen aan de vaststelling dat een stamcel-embryo dat een echt embryo volledig nabootst, ook als een echt embryo moet worden gereguleerd. De gelijkenissen dienen tot en met de gastrulatie (de grote stap die in een natuurlijk embryo rond 14 dagen na bevruchting plaatsvindt) op te treden. Dat is een verbetering ten opzichte van de huidige wettelijke definitie waar een embryo pas als zodanig wordt beschouwd als het over het vermogen beschikt uit te groeien tot een mens.

In de nieuwe definitie worden eventuele verschillen die na de gastrulatie optreden, buiten beschouwing gelaten, zoals de afwezigheid van longrijping of het niet ontstaan van andere fysieke kenmerken die normaal gesproken later in een zwangerschap verschijnen. Die kunnen dus geen reden zijn om een embryovorm onbeschermd en onbegrensd in te zetten voor onderzoek zonder toetsing. Daarmee speelt de potentialiteit, het afgeleide of aangenomen vermogen om uit te groeien tot levend geboren mens, minder een rol in de nieuwe definitie. Dat is een belangrijke stap die we vanuit de voorgaande beschouwing kunnen steunen.

In de voorgestelde definitie is een embryovorm pas een embryo als de ontwikkelingen tot en met de gastrulatie gelijk zijn aan de ontwikkelingen bij een normaal embryo. Bovendien moeten in die ontwikkeling dezelfde essentiële functies ontstaan als bij een normaal embryo. Pas dan geniet een embryo de aanvullende wettelijke bescherming van de embryowet. In de memorie van toelichting verklaart de wetgever dat hieronder alle celtypes van het embryo vallen, inclusief de extra-embryonale weefsels.

Dat is een belangrijke beperking: veruit de meeste embryovormen die worden gebruikt zijn niet compleet. Zo ontbreken vaak de cellen van de trofoblast, de voorlopercellen van de placenta, die door de wetgever als essentieel “voor doorgaande ontwikkeling” worden bestempeld.

Het gevolg is dat het gros van de momenteel gebruikte stamcelembryo's door deze wet niet als embryo zal worden beschouwd, zo verwacht ook de wetgever in de memorie van toelichting. De administratieve lasten die de wetswijziging teweegbrengt voor onderzoekers zijn daarom nihil, zo verwacht de regering.

Dat is opmerkelijk. De aanleiding van deze wetgeving was de ontwikkeling van dit type embryovorm vanuit stamcellen. Echter, nu de wetgeving twaalf jaar later wordt geïntroduceerd valt slechts een heel klein deel van deze embryovormen onder de bescherming van deze wet. Vrij volledige stamcel-embryo's die zich spontaan ontwikkelen, gastrulatie ondergaan, zich vormen en in verschillende celtypes differentiëren, krijgen geen ethische status toegekend die hen meer beschermwaardig maakt dan een ander stuk weefsel.

Zij worden gereguleerd als lichaamsmaterialen onder de Wet zeggenschap lichaamsmaterialen, waarin ze hooguit als ‘sensitief’ kunnen worden aangemerkt. Er zijn regels en beperkingen voor de zeggenschap, toestemming, informatieplicht, de kwaliteit en veiligheid, maar niet voor de toepassing. In theorie zouden sterk geïntegreerde embryo's met een verregaande ontwikkeling van organen en maar een minimaal verschil met een klassiek embryo, onbeperkt kunnen worden ingezet voor welk onderzoek dan ook.

Dat is in onze ogen onterecht. Ten eerste hebben ook natuurlijke embryo's in een zwangerschap geen functionele placenta en navelstreng tot ongeveer de tiende week. In theorie zou een embryo zich zonder trofoblast, dus zonder placenta, of zodra wetenschappers een technisch alternatief hebben gevonden voor een trofoblast, kunnen ontwikkelen tot een embryo van 10 weken oud, met hart, brein, handen, voeten, ogen en bloedcirculatie.

Bovendien is de plasticiteit van het menselijk leven in het lab groot en groeiend. Er zijn allerlei genetische of andere aanpassingen denkbaar waardoor een embryo *net* niet compleet is, maar wel verregaand geïntegreerd is met een grote verscheidenheid van weefseltypen, zodat de ontwikkeling van organen kan worden bestudeerd. De ontwikkeling van embryovormen die niet onder de definitie vallen, is reeds gevorderd en de nieuwe wettelijke beperkingen zullen naar alle waarschijnlijkheid een versnelling betekenen van onderzoek in deze richting.

Door gerichte aanpassingen te maken en selectief weefsels weg te laten, kunnen stamcel-embryo's worden gecreëerd die niet onder de definitie en bijkomende wettelijke criteria vallen. Een belangrijk onderdeel van de Nederlandse financiering van het onderzoek naar stamcelembryo's was gericht op het inbouwen van ‘suicide’ genen, waardoor de ontwikkeling van het stamcelembryo of delen ervan stoppen of anders verlopen, om hun morele status te

verminderen of de wettelijke regulering van embryo-onderzoek te ontwijken³⁴. Verschillende biologen hebben geopperd embryovormen te creëren waarvan het hart nooit gaat kloppen of bij wie geen prefrontale cortex ontwikkelt, maar die wel verder kan worden doorontwikkeld^{35,36}. Als wetenschappers in staat zijn vormen te ontwikkelen die niet onder de nieuwe definitie vallen zijn er geen beperkingen in aantallen, in kweekduur of onderzoeksdoel en er is geen toetsing door de ethische commissie.

Dit wetsvoorstel kent geen enkele ethische status toe aan embryovormen die meerdere geïntegreerde weefsels hebben van het klassieke embryo en een volledig *embryo proper*. Ook wanneer het embryomodel niet volledig het klassieke embryo nabootst omdat de extra-embryonale weefsels ontbreken, maar het embryo proper wel volledig intact is, heeft het in onze ogen een hogere ethische status dan een geslachtscel of een ander willekeurig stuk menselijk weefsel, en zou het niet onbeperkt met miljoenen per experiment moeten kunnen worden ingezet.

Het is goed dat stamcelembryo's onder de bescherming van de embryowet gaan vallen. Beschermwaardige menselijke ontwikkelingspotentie schuilt niet alleen in een embryo na bevruchting, maar ook in stamcelclusters. Een stamcelembryo heeft meer dan alleen een symbolische waarde maar ook een relationele waarde. Het is een stukje mens, een deel van ons, dat met bijbehorende waardigheid zou moeten worden behandeld en dus met bijpassende terughoudendheid moet worden ingezet in het wetenschappelijk onderzoek, alleen wanneer het noodzakelijk is en het belang van het onderzoek de inzet van deze embryotypen rechtvaardigt.

Dat geldt ook voor stamcelembryo's die door technologische aanpassing niet over de weefsels van de placenta beschikken die de essentiële connectie vormen met het moederlichaam of één andere functie ontbeert. Voorafgaand aan experimenten met deze stamcelembryo's zou dan ook zorgvuldig moeten worden afgewogen of de inzet van dit waardige menselijk leven opweegt tegen de waarde van het wetenschappelijk onderzoek en de beschikbaarheid van eventuele alternatieven, zoals minder geïntegreerde of ontwikkelde stamcelembryo's.

Aanbeveling:

Ook beperktere embryovormen moeten onder de definitie van 'embryo' vallen. Ook een model zonder extra-embryonale weefsels of een embryovorm waarin één of twee andere weefsels ontbreken zou onder de definitie moeten vallen.

Toetsingscriteria

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek is de bewaker van de ethische grenzen van dit type onderzoek. De commissie toetst onderzoeksprotocollen aan de wettelijke criteria. Bij ethisch gevoelig onderzoek, zoals onderzoek met proefpersonen, proefdieren of embryo's, wordt over het algemeen rekening gehouden met drie aspecten: (1) het belang van het onderzoeksdoel en of dit opweegt tegen de onderzoeksopzet (2) de kwaliteit van het onderzoek en (3) de beschikbaarheid van alternatieven.

Zowel het initiatiefwetsvoorstel als het wetsvoorstel van de regering tot herziening van de embryowet leiden tot een verruiming van het embryo-onderzoek. Meer typen embryo's (zowel uit stamcellen, uit IVG-geslachtscellen als uit speciaal hiervoor tot stand gebrachte embryo's) vallen onder de embryowet en de toetsingscriteria die daarin zijn geformuleerd.

Het is van belang om ook de toetsingscriteria bij deze herziening tegen het licht te houden. Deze zijn in tegenstelling tot de wet op mensgebonden onderzoek of dierproeven vaag en algemeen opgeschreven. De criteria zijn niet voldoende ingericht om recht te doen aan de gevoeligheid van de inzet van menselijke embryo's voor onderzoek. Artikel 10 lid b. stelt

summier dat de CCMO een positief oordeel geeft over een onderzoeksprotocol *indien redelijkerwijs aannemelijk is dat (de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap) 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*. De andere toetsingscriteria gaan voornamelijk over kwaliteit van methodes en onderzoekers, en dat redelijkerwijs kan worden aangenomen dat het onderzoek iets oplevert voor de (medische) wetenschap.

Wat ontbreekt, is een concrete invulling van de term “ingrijpende aard”. In andere ethisch gevoelige onderzoeken zijn de toetsingscriteria uitgebreider en strikter geformuleerd. Een voorbeeld is de wet op de dierproeven, waarin de criteria niet als voorwaarde voor een positief oordeel worden gepresenteerd (zoals in artikel 10 van de embryowet) als ‘verboden, tenzij’: het verbod in artikel 10 lid 1a om een dierproef te verrichten voor een doel dat ook kan worden bereikt door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend. Of artikel 10 lid 2, dat vereist dat de betrokken dieren die dieren zijn die het minst gevoelig zijn voor pijn, lijden, angst of blijvende schade. Met andere woorden: wanneer in een proef een diermodel kan worden ingezet dat minder ongerief ondervindt, een vis bijvoorbeeld in plaats van een muis, een rat in plaats van een makaak, dan moet dat diermodel worden gekozen.

De twee wetten zijn op belangrijke onderdelen niet vergelijkbaar, maar er zijn ook overeenkomsten. Ook proefdieren bevinden zich op het continuüm van beschermwaardigheid. Ook bij dierproeven is er sprake van een experimenteel ‘model’ dat geen absolute beschermwaardigheid kent in onze maatschappij, maar wel respect, waardigheid en een ethische status, en derhalve niet ongebreideld mag worden ingezet als gebruiksvoorwerp voor wetenschap. Ook bij dierproeven vindt een zorgvuldige afweging plaats door de Dierexperimentencommissie (DEC) of het gebruik van proefdieren, de aantallen, de diersoort, in het onderzoeksprotocol opweegt tegen het belang en de kwaliteit van het onderzoek, en de vraag wordt gesteld of er alternatieven zijn.

Aanbeveling

De toetsingscriteria van embryomodellen zouden ook dit soort bepalingen moeten bevatten. Enkele daarvan zijn:

1) Aantallen embryo's. Van de huidige stamcel-embryo's ontwikkelt slechts een deel zich ver genoeg om relevante uitkomsten of metingen aan te verrichten. Er wordt niet duidelijk beschreven dat de omvang van het experiment (aantallen entiteiten) ertoe doet. Alleen of er alternatieven zijn die minder “ingrijpend van aard” zijn. De CCMO maakt hier al een afweging in, maar gezien de uitbreiding van de embryowet en de toename van robotisering in laboratoria zou dit duidelijker wettelijk voorgeschreven kunnen worden. Ook wanneer de initiatiefwet wordt aangenomen en van kracht wordt, zou in de opzet van onderzoek waarin humane embryo's of embryovormen worden gecreëerd voor onderzoeksdoeleinden altijd het minste aantal moeten worden ingezet om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden.

2) uitgaand van het continuüm van beschermwaardigheid, zou in de experimentele opzet de embryovorm moeten worden gebruikt met het minste aantal weefsels en het laagste niveau van integratie van die weefsels dat benodigd is om de onderzoeksvraag te beantwoorden. Als hart, centraal zenuwstelsel en extra-embryonaal weefsel niet noodzakelijk zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag zou de onderzoeker moeten kiezen voor een model zonder die weefsels. Ook de kweekduur zou expliciet onderdeel moeten zijn van de onderzoeksopzet om verder invulling te geven aan ‘minst ingrijpend’. Uitgaand van het continuüm van beschermwaardigheid zou het minste aantal kweekdagen moeten worden gehanteerd om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden.

In dit hoofdstuk analyseren we de juridische en ethische status van nieuwe embryovormen die op stamcellen zijn gebaseerd. Ontwikkelingen in dit onderzoeksveld vallen momenteel in een wettelijk vacuüm en het voorliggende wetsvoorstel dat de embryowet herzielt beoogt daar verandering in te brengen.

We beschouwen de verschillende benaderingen om stamcelembryo's op waarde te schatten, zoals de neurocentrische benadering waarin een mens wordt gereduceerd tot zijn functies en vermogens, waarover het beschikt of in de toekomst zou kunnen beschikken.

Vanuit personalistisch perspectief heeft ontwikkelend menselijk leven vanaf de conceptie intrinsieke beschermwaardigheid, die in de interpretatie van Nieuw Sociaal Contract gradueel toeneemt en moet worden afgewogen tegen andere rechten zoals de lichamelijke zelfbeschikking van de moeder. We concluderen dat stamcelembryo's vallen onder zich ontwikkelend menselijk leven, dat van waarde is en ze daarom niet kunnen worden gereguleerd als een willekeurig stuk menselijk weefsel. Ze verdienen wettelijk bescherming en een zorgvuldige ethische afweging. We doen enkele inhoudelijke aanbevelingen om die beschermwaardigheid steviger te verankeren in het wetsvoorstel, specifiek in de definitie en de toetsingscriteria voor onderzoek met stamcelembryo's.

3. Leven in het lab – speciale kweek

In een initiatiefwet (van D66/VVD) die vrijwel gelijktijdig met de herziening van de embryowet wordt behandeld, wordt het voorstel gedaan om voortaan toe te staan om embryo's speciaal tot stand te brengen voor onderzoek en te kunnen gebruiken als bron van stamcellen.

De toetsingscriteria (die hier wel zijn geformuleerd als een “nee, tenzij”) beperken het type onderzoeksgebied waarvoor embryo's mogen worden gemaakt: “het terrein van onvruchtbaarheid, het terrein van kunstmatige voortplantingstechnieken, het terrein van aangeboren aandoeningen of het terrein van de transplantatiegeneeskunde”. Daarnaast is bepaald dat de uitzondering voor het verbod alleen geldt voor onderzoek ‘dat niet dan met gebruikmaking van in de eerste volzin bedoelde embryo's kan worden verricht’.

De regering heeft zelf niet het voorstel gedaan om dit verbod op zogeheten ‘speciale kweek’ (het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek) op te heffen, behalve voor stamcel-embryo's die met de herziening van de embryowet onder de definitie van embryo zouden vallen. De initiatiefwet beoogt dit wél te veranderen. Afhankelijk van de op dat moment geldende wettelijke definitie van embryo, en of het wetsvoorstel van de regering al is aangenomen of niet, mogen niet alleen reguliere klassieke embryo's voor onderzoek tot stand worden gebracht maar mogen met het aannemen van dit initiatiefwetsvoorstel ook IVG-embryo's worden gecreëerd.

Het zou een nieuwe stap betekenen op het hellende vlak waarop we terechtkwamen toen de eerste ivf-behandelingen werden uitgevoerd, bijna een halve eeuw geleden. Het surplus van embryo's leverde een ethisch dilemma op, waar destijds al debat over ontstond. Embryo's konden enkele dagen doorgekweekt worden en zo konden de vroege ontwikkelingsprocessen in menselijk leven worden bestudeerd. Daarnaast golden de embryo's als de enige bron van stamcellen voor onderzoek en toekomstige behandelingen. De embryo's konden dus worden gebruikt als een grondstof.

Het dilemma leidde ertoe dat in verschillende landen, waaronder Nederland, onderzoek werd toegestaan op de overgebleven ivf-embryo's omdat die nu eenmaal voor handen waren. Ze bestonden al en anders zouden ze worden vernietigd. De kweek van deze embryo's werd wereldwijd beperkt tot 14 dagen. Tot voor kort was dat een theoretische grens omdat geen enkel lab in staat was om embryo's daadwerkelijk voorbij 14 dagen na conceptie (bevruchting) door te kweken. Maar verbetering van de gehanteerde kweekmedia en -condities heeft ervoor gezorgd dat embryo's daadwerkelijk zo lang in kweek gehouden kunnen worden.

De mogelijkheid om leven in het lab te creëren en het onderzoek dat aan dit leven mocht worden gedaan leidt nu tot het voorstel om nog een stap op het hellend vlak te nemen: om het leven niet meer alleen creëren met de intentie een zwangerschap te realiseren, met als resultaat een levend mens, maar ook alleen om te bestuderen en als bron van stamcellen te gebruiken.

Als je het embryo puur en alleen beziet vanuit zijn vermogens, de functies die hij wel of niet heeft of zou kunnen hebben (potentialiteit), dan is er geen bezwaar om embryo's tot stand te brengen voor onderzoek en exploitatie. Het is dan slechts een aanvulling op de huidige praktijk met de restembryo's uit ivf-behandelingen. Er is dan geen verschil tussen het tot stand brengen van embryo's omdat ze gewenst zijn als mens door ouders, of als hoopje cellen voor onderzoekers.

Dat blijkt ook uit de redenering van de initiatiefnemers en het is volledig conform de argumentatie van de commissie die de wetsevaluaties uitvoerde. De commissie concludeert dat er nauwelijks verschil zit tussen de embryo's die speciaal voor onderzoek worden ontwikkeld, en de embryo's die overblijven na een fertiliteitsbehandeling³¹. De intentie waarmee ze tot stand zijn gebracht is irrelevant.

Vanuit een relationeel mensbeeld doet de intentie waarmee ze worden ontwikkeld er wél toe. Het is een groot verschil of de bevruchting van eicellen plaatsvindt met het oog op een liefdevolle relatie met de ouders die niets liever willen dan dit embryo voeden, verzorgen en grootbrengen of dat de embryo's tot stand worden gebracht om enkele weken lang de moleculaire processen en ontwikkeling te bestuderen en ze daarna allemaal te vernietigen.

In de intentie ligt een wezenlijk verschil: een directe menselijke, zorgzame en liefdevolle relatie is het oogpunt van het ene menselijk leven dat gewenst is als mens. In het andere geval bestaat het betreffende embryo alleen om als anonieme, naamloze en relatieloze collectie cellen bestudeerd te worden. De menselijke connectie met het embryo verdwijnt volledig. Ontluikend menselijk leven is er dan alleen om te dienen als onderzoeksobject en bron van geneesmiddelen, als voorwerp, om te exploiteren en te commodificeren, ontdaan van wat het is: een beginnend mensenleven.

Speciale kweek voor onderzoek naar kiembaanmodificatie

De initiatiefnemers dragen meerdere redenen aan voor speciale kweek van embryo's. Ten eerste wordt bij een IVF-behandeling de embryo's die het best groeien teruggeplaatst voor zwangerschap. Enkel de embryo's die zich minder goed ontwikkelen blijven dus over voor wetenschappelijk onderzoek. Bovendien zijn de IVF-embryo's al enkele dagen oud wanneer ze aan de wetenschap worden geschonken, waardoor hun vroege ontwikkeling niet meer kan worden bestudeerd. Tot slot kan de veiligheid van de reproductieve technieken, zoals nieuwe kweekmedia die belangrijk zijn voor de vruchtbaarheidsbehandeling, uitsluitend bestudeerd worden met vroege embryo's.

In verscheidene andere landen is deze speciale kweek al langer toegestaan. In de analyse van de literatuur uit deze landen vallen een aantal aspecten op van de inzet van deze embryo's voor onderzoek. Ten eerste worden in deze studies relatief vaak genetische aanpassingen gemaakt: in een belangrijk deel van de studies wordt het DNA van het embryo op enige manier gewijzigd. Rondom de bevruchting of vlak daarna wordt een CRISPR-Cas mix toegevoegd waarmee aanpassingen worden gemaakt in het embryonale DNA³⁷⁻⁴¹. Dat blijkt minder effectief wanneer de bevruchte eicellen zich al een aantal keer hebben gedeeld, het is dan lastiger om de mutatie in alle cellen van het embryo te maken (met als resultaat genetische heterogeniteit, ook wel mosaïcisme genoemd). Als net voor of tijdens de bevruchting de aanpassingen worden gemaakt lukt het wél om deze in alle cellen aanwezig te laten zijn.

Een voorbeeld hiervan is een studie van onderzoekers van de Universiteit Gent, gepubliceerd in 2022, waarin 107 humane embryo's tot stand werden gebracht waarvan in een deel van deze embryo's het gen TEAD4 werd uitgeschakeld. Hierdoor ontbreekt de bijbehorende transcriptiefactor die weer andere genen aan en uit kan zetten, waardoor de ontwikkeling en de implantatie worden beïnvloed. Dit onderzoek levert mogelijk aanwijzingen op om het implantatiesucces te verbeteren, bijvoorbeeld door embryo's anders te selecteren. Toch is de insteek vooral fundamenteel en de meerwaarde vooral indirect⁴². Deze studie kan ook gezien als een onderzoek naar de rol van genetische transcriptiefactoren in de vroegmenselijke ontwikkeling.

Ook in een aantal andere studies wordt CRISPR-Cas ingezet om genen in en uit te schakelen om hun functie te bestuderen, in sommige gevallen in gedoneerde zygoten⁴⁰ en in sommige gevallen in hiervoor speciaal tot stand gebrachte embryo's³⁷⁻⁴³.

Wat deze studies duidelijk maken is hoe dun de scheidslijn is tussen fundamenteel, voornamelijk nieuwsgierigheidsgedreven onderzoek, en de toepassing van onderzoek. De interactie tussen fundamenteel en toegepast onderzoek werkt twee kanten op. Zeer toegepast onderzoek heeft geleid tot ontdekkingen over de absolute fundamentele van de biologie. Tegelijkertijd kan zeer fundamenteel nieuwsgierigheidsgedreven onderzoek, zoals dat naar

ongebruikelijke repetitieve genetische elementen in bacteriën, leiden tot het belangrijkste nieuwste gereedschap: CRISPR-Cas9. Bovendien levert inzicht in het ene vakgebied kennis op over een aanverwant vakgebied. Het valt te betwijfelen of het mogelijk is om duidelijk onderscheid te maken in onderzoeksterreinen en daarbinnen tussen toegepast en fundamenteel onderzoek.

In theorie kan elk onderzoek met embryo's op termijn leiden tot kennis die de onderzoeksterreinen uit het initiatiefwetsvoorstel vooruitbrengen. Of dat nu gaat om het begrijpen van de effecten van de tientallen transcriptiefactoren in het vroege embryo, of van de moleculaire mechanismen die in de verschillende ontwikkelingsstadia een rol spelen bij de aanleg van een tiental organen. Onderzoek waarvoor embryo's worden gemaakt wordt in de praktijk niet alleen uitgevoerd om een direct en urgent probleem op te lossen, zoals het onderzoeken van verschillen in kweekmedia, maar ook om de werking van de cel te begrijpen en om onbeantwoorde vragen op te lossen. Elke fundamentele nieuwsgierigheidsgedreven onderzoeksvraag kan in principe herschreven worden als één met een potentieel afgekaderd toepassingsgebied, ook al is die link er in de praktijk niet of nauwelijks.

Daarnaast valt op aan deze studies dat een belangrijk onderzoeksdoel waarvoor embryo's speciaal worden gemaakt als doel heeft genetische aanpassingen te maken in die embryo's. De bevruchting wordt in het lab uitgevoerd, zodat direct genen kunnen worden in- of uitgeschakeld. Soms is dat, zoals in de eerder beschreven studie meer om op fundamenteel niveau de rol van genen in regulatie en ontwikkeling te onderzoeken. Maar net zo vaak worden humane embryo's tot stand gebracht voor onderzoek om de veiligheid van genetische aanpassingen met CRISPR-Cas te onderzoeken.

Het onderzoeksdoel van experimenten waarvoor humane embryo's worden gecreëerd, is bijvoorbeeld de 'off-target mutaties' van CRISPR-Cas, dus de onnauwkeurigheden of de ongewenste veranderingen in het DNA. Of in de Amerikaanse studie van Zuccaro et al. naar het overerven van paternale blindheid, en de correctie daarvan in embryo's⁴⁰. In de inleiding en discussie zijn onderzoekers volstrekt helder over het doel van hun onderzoek. Ze willen de veiligheid, effectiviteit en mogelijke toepassing van kiembaanmodificatie bestuderen (waarbij wordt ingegrepen in het menselijke DNA van het embryo, maar ook de gevolgen voor elke generatie die daarop volgt). Bij verschillende onderzoeksgroepen wordt onderzoek gedaan naar de veiligheid van CRISPR-Cas, ongeacht het feit dat kiembaanmodificaties in deze landen niet toegestaan zijn^{37,40,43}. In het volgende hoofdstuk gaan we verder in op de medische en ethische aspecten van kiembaanmodificatie.

Het onderzoek naar kiembaanmodificatie is een belangrijke reden voor het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek en brengt de toepassing ervan een stap dichterbij. Onderzoekers kunnen ervaring opdoen, de methode verfijnen en standaardiseren. Gezien de internationale aard van het onderzoeksveld zal het Nederlandse onderzoek ook een belangrijke bijdrage kunnen leveren hieraan.

Het is van belang voor alle betrokkenen bij dit wetsvoorstel om de wetenschappelijke context en het toepassingsgebied van speciale kweek van humane embryo's goed in beeld te hebben. Elke stap die wordt gezet in de verdere inzet van humane embryo's voor iets anders dan een zwangerschap heeft eerder geleid tot weer verder gaande stappen. In het geval van speciale kweek zijn die al duidelijk te zien in de landen die dit al toestaan. De Nederlandse wetgeving noch de wetsvoorstellen bevatten een verbod op de mutatie van menselijk DNA in onderzoeksverband, wél voor het terugplaatsen in de baarmoeder. Het feit dat kiembaanmodificatie verboden is in landen als België en Engeland is geen reden geweest voor ethische toetsingscommissies om het onderzoek ernaar te verbieden.

In dit hoofdstuk hebben we met verschillende argumenten toegelicht waarom het initiatiefwetsvoorstel voor speciale kweek een risicovolle en ethisch ongewenste afslag neemt. Ten eerste is het creëren van embryo's uitsluitend voor onderzoek en stamceloogst onaanvaardbaar vanuit personalistisch perspectief: het embryo wordt ontdaan van zijn humane context, van welke menselijke relatie dan ook en functioneert louter nog als studieobject, om genetisch te manipuleren, om vervolgens vernietigd te worden.

Uit literatuuronderzoek wordt duidelijk dat een belangrijk doel van het creëren van embryo's hun genetische mutatie is. Dit gebeurt deels om fundamentele inzichten op te doen in de rol van verschillende genen in de vroegmenselijke ontwikkeling, maar ook deels om stappen te zetten naar het realiseren van veilige en effectieve toepassing van genetische aanpassing bij mensen.

4. De waarde en context van wetenschap

Een van de belangrijkste verschillen van inzicht in het debat over embryo-onderzoek gaat niet over de beschermwaardigheid van vroeg menselijk leven. Vrijwel iedereen vindt dat embryo's niet zomaar mogen worden gebruikt voor welk doel dan ook en met enige waardigheid moeten worden behandeld. Een belangrijker verschil betreft het grotere doel waarvoor embryo's met honderden tegelijkertijd mogen worden gemaakt, bestudeerd en vernietigd: wetenschap en technologie, en hoe de opbrengsten en de risico's daarvan moeten worden ingeschat.

De ongeëvenaarde overwinningen van de wetenschap op tal van gebieden hebben geleid tot welvaart, gezondheid en veiligheid. In de medische biologie heeft onderzoek behandelingen en preventieve maatregelen zoals goede veilige voeding, water, medicijnen opgeleverd. Van dodelijke ziektes zijn chronische aandoeningen, sommige infectieziekten zijn door vaccins zo goed als weggevaagd. Menselijk lijden is een technisch probleem geworden, sterfelijkheid een ingenieursuitdaging.

Tegelijkertijd is innovatie nooit louter vooruitgang, en zijn er ontegenzeggelijk onvoorziene en negatieve effecten. Die zouden we niet moeten zien als neveneffecten, maar als onlosmakelijk onderdeel van de ontwrichtende gevolgen van technologie die de mens nauwelijks kan voorzien en niet kan beheersen. Kunstmest voorkwam hongersnoden, maar verdubbelde ook de wereldbevolking met alle druk op planetaire grenzen tot gevolg. Nieuwe obesitas- en diabetes-medicatie verbetert de kwaliteit van leven van mensen met deze aandoeningen, maar leidt ook tot een nieuw schoonheidsideaal, een groei in de ongelijke toegang tot geneesmiddelen en vermindert de druk op de levensmiddelenindustrie om ziekmakend voedsel uit de schappen te houden. Petrochemie bracht de wereld ongeëvenaarde toegang tot brandstoffen, maar leidde ook tot plasticsoep en een ingrijpende verstoring van warmte- en waterhuishouding op aarde. Kernfysica, fotonica, antibiotica: er zijn talloze voorbeelden van technologie die onze wereld diepgaand hebben veranderd.

Als burgers, als beleidsmakers, zien we het probleem dat een nieuwe technologie belooft op te lossen, de levens die het direct kan redden. Maar we nemen ook beslissingen over de onderliggende consequenties, de ijsberg van onvoorziene gevolgen waarvan we alleen het topje kunnen zien. We zijn vaak in de veronderstelling dat wij die gevolgen van technologie in de hand hebben en technologie kunnen reguleren, terwijl het ook andersom is: technologie controleert ons, verandert ons, onze kinderen, onze maatschappij, onze leefomgeving, onze wereld en die van toekomstige generaties. De vraag is steeds welke deur we openzetten naar die toekomst.

Net als bij de voorgaande voorbeelden, zien we bij de ethische dilemma's rondom speciale kweek en kiembaanmodificatie de mogelijke opbrengsten voor de gezondheid, maar zien we nog maar een deel van de risico's die ermee gepaard gaan.

Er zijn patiënten en artsen die duidelijk kunnen maken hoe diep het lijden is, hoe existentieel de kinderwens is en hoe dringend noodzakelijk, urgent en levensveranderend het toestaan van de nieuwe technologie of behandeling precies kan zijn. Die argumenten zijn van mens tot mens volledig invoelbaar. Voor het individu kan medische technologie het verschil tussen leven en dood betekenen.

Maar niet elke innovatie betekent ook daadwerkelijke wetenschappelijke vooruitgang. In dit hoofdstuk bespreken we de wetenschappelijke en medische context van de voorliggende ethische vragen, welke verwachte nevenontwikkelingen er zijn. En hoe fundamentele aspecten in onze samenleving daardoor aangetast kunnen worden, zoals de rol van ouderschap, verwantschap, menselijke waardigheid en wortels.

Kiembaanmodificatie en PGT

In 2018 bleek de Chinese onderzoeker He Jiankui illegaal de embryo's van drie kinderen genetisch te hebben gemuteerd. Het onderzoek werd nooit gepubliceerd. Hij handelde grotendeels alleen, ook al bleek achteraf dat er zeker 60 mensen moeten hebben geweten van zijn intenties⁴⁴. De bekendmaking van deze experimentele behandeling kwam wereldwijd als een schok, en He werd in China strafrechtelijk vervolgd.

De mutatie die hij aanbracht in de drie kinderen, een knip in het CCR5-gen, was volgens zijn eigen verklaring een aanpassing om hen minder bevattelijk voor HIV te maken (de vader was seropositief). CCR5 codeert namelijk voor een receptor die het virus helpt cellen te infecteren. Maar genen zijn zelden betrokken bij maar één eigenschap. Zo is ook CCR5 waarschijnlijk bij meerdere processen betrokken. Muizen die het CCR5-gen missen, hebben een beter geheugen. Mensen met andere vormen van het CCR5-gen knappen sneller op na een beroerte. Tegelijkertijd laat onderzoek zien dat mensen die een deletie hebben in beide CCR5-genen ook meer risico lopen op vroegtijdig overlijden. In de drie kinderen zou dus niet alleen het risico op HIV-besmetting zijn gereduceerd, maar zouden ook diverse andere fysiologische en cognitieve veranderingen kunnen optreden⁴⁵.

Wat opviel in de reacties op de geboorte van de kinderen is dat niet alleen het ethische vraagstuk hier werd benoemd, maar vooral ook de veiligheid van de interventie die Jiankui uitvoerde. Uit de onderzoeksresultaten die werden gepresenteerd tijdens een congres bleek dat de methode niet alleen de genen had aangepast waar Jiankui in geïnteresseerd was, maar daarnaast (off-target) ook een aantal veranderingen had veroorzaakt. Ook andere onderzoeken laten zien dat CRISPR-Cas soms niet nauwkeurig werkt. Het zou dus niet alleen fouten kunnen maken bij het corrigeren van een genetische afwijking maar daarbij ook andere kunnen introduceren.

Ook de initiatiefnemers van het voorliggende wetsvoorstel speciale kweek en de deskundigen die de derde wetsevaluatie uitvoerden, benadrukken met name het veiligheidsaspect¹⁵. Het experiment van Jiankui op de kinderen toonde volgens hen vooral aan dat de technologie nog niet accuraat genoeg is om voor genetische correcties te gebruiken. De initiatiefnemers van het wetsvoorstel benadrukken in de memorie van toelichting dat dit het belang onderstreept van het creëren van embryo's voor onderzoek waarmee de methode veiliger kan worden gemaakt. Veiligheid is - in tegenstelling tot de ethische bezwaren - een oplosbaar probleem.

Toch blijven, zodra die veiligheid wordt bewezen en de techniek in de praktijk wordt toegepast, de maatschappelijke risico's en ethische bezwaren bestaan. Deze technologie zorgt ervoor dat steeds nieuwe grenzen van de maakbaarheid van voortplanting worden opgezocht, voor medische maar ook voor niet-medische doeleinden.

En dat zagen we eerder gebeuren met nieuwe toepassingen in fertiliteit en zwangerschap, die bijvoorbeeld in de zwangerschap toegang gaven tot veel meer en eerdere informatie over de vrucht. De sterk verbeterde echoapparatuur en -techniek genereren 3D-beelden met veel hogere resolutie. Die maken het mogelijk dat het ongeboren kind steeds vroeger in de zwangerschap steeds beter in beeld kan worden gebracht.

Hetzelfde geldt voor NIPT-technologie. De mogelijkheid om het foetale DNA beter te detecteren in het plasma van de moeder betekent niet alleen dat zwangerschappen worden afgebroken als het ongeboren kind een aneuploidie heeft (chromosomale afwijking met ernstige aandoening tot gevolg), maar ook dat er al veel meer eigenschappen in een vroeg stadium bekend zijn.

Zowel NIPT als de vroege echografie kunnen worden gebruikt voor geslachtsselectieve abortus of andere vormen van zwangerschapsafbreking⁴⁶. Ook in Nederland zijn er aanwijzingen dat de zogenaamde 'pretecho' tussen 11 en 13 weken ertoe leidt dat stellen met een sterke gendervoorkeur ervoor kiezen om bij het ongewenste gender de zwangerschap af

te breken. In een enquête onder 50 verloskundigen van de Evangelische Omroep gaven 15 van hen aan te hebben meegemaakt dat een zwangerschap werd afgebroken vanwege het geslacht van het ongeboren kind⁴⁷.

Gendersselectie was lange tijd voorbehouden aan Aziatische en Arabische landen waar de sociaal-culturele druk op het krijgen van een jongen groot is. In deze landen worden ivf en preïmplantatie genetische tests ingezet als een *'family balancing'* aanpak. Dit gebeurt vooral door gezinnen waarin na de geboorte van dochters de dringende wens bestaat om in ieder geval één zoon op de wereld te zetten. Een alternatieve aanpak is om bij ivf bewust een meerlingen-zwangerschap te realiseren waarna er selectieve abortus plaatsvindt, oftewel MFPR (multifetal pregnancy reduction), door het in de baarmoeder te doen sterven van één of meer van de meisjes-foetussen⁴⁸.

Technologie verlaagt de drempel om tot dit soort gendersselectie over te gaan. Nu kan het geslacht van een ongeboren kind op een niet-invasieve manier al in een vroeg stadium duidelijk worden, zodat de zwangerschap nog kan worden afgebroken met een curettage.

Toegang tot dergelijke methodes is nu al steeds minder vaak voorbehouden aan publieke medische instellingen en daarom ook moeilijker te reguleren. In Nederland wordt bij de NIPT-test geen geslachtsinformatie gedeeld, maar de vraag is hoe lang dat houdbaar is. DNA sequenzen is al mogelijk met een 1000 euro kostend apparaatje ter grootte van een marsreep (Oxford Nanopore Technologies), dat gekoppeld aan een laptop zeer lange fragmenten DNA in kaart kan brengen. Het idee dat het ontsluiten van de genetische eigenschappen van het ongeboren kind alleen nog via klinici mogelijk is, raakt snel achterhaald.

Dit zijn reële gevolgen die onlosmakelijk verbonden zijn met speciale kweek en het onderzoek naar kiembaanmodificatie. Als in Nederland een veiliger methode wordt gevonden waarmee de precisie en de veiligheid van CRISPR-Cas wordt bewezen en toegankelijker wordt, is die kennis internationaal beschikbaar voor elke toepassing en iedere kliniek.

Dat heeft ethische en maatschappelijke consequenties. Deze technologie betekent een verdere vergoting van de maakbaarheid van onze kinderen, en daarmee van mensen, niet alleen van hun gezondheid en de risico's op aandoeningen, maar ook van andere eigenschappen. Geslacht is dankzij technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen steeds vaker geen kwestie van toeval, maar van voorkeur van de ouders, samenhangend met culturele normen en tijdsgeslacht. Met kiembaanmodificatie kunnen nog veel gerichtere aanpassingen worden gemaakt en nog veel meer eigenschappen worden geoptimaliseerd. Risico's op ziektes kunnen worden geminimaliseerd als ouders over de middelen beschikken om breed te screenen op dragerschap van genvarianten. Een groot aantal van die genvarianten is bij meer dan één proces betrokken. Het gen dat de Chinese onderzoeker He in zeker drie mensen muteerde (CCR5) laat zien hoe dubbelzinnig die toepassing is met zowel een medische component als een fysieke en cognitieve component.

Voortplantingstechnologie brengt ons daarmee naar een wereld waarin het idee van ouderschap en de positie van de ouder fundamenteel verandert. Kinderen 'krijg' je niet meer, maar worden samengesteld, gecreëerd, als een project. Het idee van een *'designer baby'* was lang een theoretische sciencefiction-realiteit, maar de mogelijkheid tot kiembaanmodificatie zet de deur naar deze dystopische toekomst verder open.

Het is een breuk met de menselijke voortplanting die uitgaat van de natuurlijke loop en variatie die tot nu toe de geschiedenis van de menselijke genetische biologie heeft bepaald. Dat heeft niet alleen verregaande consequenties voor het principe van ouderschap en gezinsleven, en de manier waarop we naar kinderen kijken, maar ook voor de autonomie van individuele mensen. Zij zijn in het slechtste geval steeds minder een op zichzelf staand wezen, maar

eerder een op maat gemaakt product, geconstrueerd en ontworpen naar de schoonheidsidealen of voorkeuren van een samenleving of cultuur.

Naast reële en directe medische wetenschappelijke opbrengsten van dit onderzoek zijn deze niet-medische mogelijkheden een reëel gevolg van het -op het oog- kleine stapje dat het voorliggende initiatiefwetsvoorstel voor speciale kweek maakt.

Er is een fundamenteel verschil van inzicht in hoe zwaar die ethische en maatschappelijke risico's van wetenschappelijk onderzoek moeten worden meegewogen. Daarnaast bestaat er nog een verschil. Dat is de mate waarin we vertrouwen op de internationale en nationale fertiliteitszorg en het bijbehorende onderzoek. In hoeverre verwachten we dat er integer, behoedzaam en terughoudend zal worden omgesprongen met deze nieuwe mogelijkheden?

De reproductieve bio-economie

De fertiliteitsindustrie is sterk gecommercialiseerd en internationaal geworden. De wereldwijde fertiliteitsmarkt heeft een omzet van meer dan 30 miljard dollar en er wordt verwacht dat dit binnen tien jaar doorgroeit naar meer dan 60 miljard dollar. In het Verenigd Koninkrijk zijn meer dan tweederde van alle IVF-klinieken in particuliere handen⁴⁹. De markt wordt gekenmerkt door donatie en verkoop van geslachtscellen en embryo's, internationaal en commercieel draagmoederschap en de inzet van genetische screening⁵⁰. Het commerciële karakter en de invloed van *private equity* betekenen dat de doelgroep voor fertiliteitsbehandelingen steeds wordt uitgebreid. Ook voor gezonde jonge vrouwen die zoveel mogelijk reproductieve controle willen behouden, is het interessant om te bepalen wanneer, hoe en met wie zij een kind kunnen krijgen. Deze nieuwe groep cliënten is een groeimarkt. PGT en embryoselectie worden al ruimschoots aangeboden voor medische en niet-medische doeleinden. Het is denkbaar dat zodra kiembaanmodificatie veilig genoeg is, de genetische constructie van eigenschappen van kinderen daar als dienst voor welgestelden aan wordt gevoegd.

Fertiliteit krijgt ook steeds meer een politieke component. Overheden zoals die van Hongarije of Tsjechië voeren beleid om de vruchtbaarheid van de eigen bevolking te vergroten, vaak gekoppeld aan de afkeer van immigratie en soms gevoed door omvolkingstheorieën. Daarmee wordt vruchtbaarheidsbehandeling gezien als een strategisch demografisch instrument om de eigen bevolking te doen groeien, de nationale identiteit te behouden en krimp tegen te gaan. Fertiliteit wordt ook sterk gekoppeld aan traditionele culturele of religieuze waarden, bijvoorbeeld het beschermen van het traditionele gezin. Donald Trump riep zichzelf uit tot de '*fertilization president*'. Onder de eerste executive orders van zijn tweede termijn was er één gericht op het vergroten van toegang tot IVF voor Amerikanen.

In deze kringen verkeren ook regelmatig Big Tech-miljardairs, zoals de christelijk-libertarische Peter Thiel. In een recent essay in *Trouw* zet Stevo Akkerman uiteen hoe Peter Thiel sterfelijkheid ziet als een overkomelijk probleem en onbeperkte levensverlenging zelfs als een utopie beschouwt: een nastrevenswaardige toekomst voor de mensheid. In zijn visie zijn het christelijke denken en deze utopische wereld van mensenverbetering volledig complementair: "Waar ik het meest in geloof, binnen het christelijke gezichtspunt, is dat de dood het kwaad is, het is verkeerd, we moeten het niet accepteren en ertegen vechten zoveel als we kunnen".⁵¹

Ook in Nederland is terechte zorg over demografische ontwikkeling en de sociaal-economische gevolgen van krimp. Van politisering van vruchtbaarheidsbehandelingen is geen sprake. Daarnaast is het opmerkelijk dat de Nederlandse voortplantingsgeneeskunde grotendeels in publieke handen is. De Nederlandse geneeskunde kenmerkt zich internationaal door terughoudendheid. Toch betekent dat niet dat de Nederlandse fertiliteitszorg volledig geïsoleerd is van deze internationale tendensen.

Ten eerste is de wereld van de medische wetenschap en zorg steeds verder aan het internationaliseren. Geld, kennis, patiënten, behandelaars en onderzoekers, zowel privaat als publiek, stromen naar de locatie met de minst stringente regelgeving. Juist het internationale karakter van de multinationals actief in de fertiliteitszorg zorgt ervoor dat wat hier gebeurt niet hier blijft. Onderzoek dat in Nederland verricht wordt, is onderdeel van de internationale literatuur. Ervaringen die in Nederland worden opgedaan, kunnen elders worden ingezet voor malafide doeleinden, voor niet-medische behandelingen om kinderen met superieure eigenschappen te krijgen.

Nederlandse patiënten of consumenten reizen naar het buitenland voor fertiliteitsdiensten die in Nederland niet worden verleend. Ook in Nederland zijn bedrijven actief die volledig verzorgde fertiliteitsreizen aanbieden, of Nederlandse wensouders in contact brengen met buitenlandse commerciële klinieken die geld verdienen met geslachtscellen van veelal anonieme donoren, met alle risico's van dien.

Daarnaast is er zeker één bedrijf dat Nederlandse ouders helpt met genderselectieve IVF in het buitenland, met name op Noord-Cyprus. Het is onderdeel van het opkomende 'fertiliteitstoerisme', waarbij niet alleen de wetenschappelijke kennis en expertise, de benodigde gameten, embryo's en draagmoeders, maar ook de cliënten die geïnteresseerd zijn in deze fertiliteitsdiensten, geen grenzen kennen.

Van het veertigtal Nederlandse fertiliteitsklinieken zijn er vier in particuliere handen van internationale multinationals. De drie Nij klinieken werden recentelijk ingelijfd door de Tsjechische fertiliteitsketen van de oud-president, pronatalist en oligarch Andrej Babis. Binnen deze multinationals kunnen investeringen in R&D, waar het onderzoek plaatsvindt, worden verschoven naar de landen met de meest soepele wetgeving. Ook in de Nederlandse fertiliteit spelen internationale investeringen met een dubieuze achtergrond een rol van betekenis. De reproductieve bio-economie kan niet worden genegeerd wanneer het gaat over Nederlandse embryowetgeving.

Zelfregulatie en rolverdeling

Een belangrijke vraag in de medische ethiek is hoeveel aan zelfinzicht kan worden overgelaten van de beroepsgroep en de protocollen van beroepsverenigingen. De vraag is of het verstandiger is dat regelgeving achter de wetenschappelijke ontwikkeling aanloopt en er reactief wetgeving wordt gemaakt met het risico dat er grenzen worden overschreden en de praktijk niet op voldoende draagvlak rust. De andere optie is om preventief te handelen met het risico dat wetenschappelijke vooruitgang wordt gehinderd en Nederlandse wetenschap en zorg internationaal niet vooroplopen.

In de praktijk gebeuren beide. Er zijn talloze voorbeelden te vinden van momenten van zelfregulatie binnen medisch onderzoek. Het gaat om gevallen waarin een experiment wettelijk en technologisch wel mogelijk was, maar een wetenschapper het toch niet uitvoerde vanwege ethische grenzen. Een voorbeeld is het staken van de experimenten toen stamcel-clusters een gastrulatie-achtige ontwikkeling bleken te ondergaan. In Australië was dat op verzoek van de gezondheidsraad, maar in andere landen legden wetenschappers zelf hun experimenten stil.

Het is goed om op te letten als wetenschappers zelf ethische grenzen trekken. Het betekent dat onderzoekers, die gewend zijn aan de ethische aspecten van het werk met embryo's, stamcellen of geslachtscellen, grenzen zien die de wetgever (nog) niet in overweging heeft genomen. De omgang met menselijk leven, en de grenzen aan het toelaatbare, zouden idealiter niet worden overgelaten aan één wetenschapper of een team van wetenschappers. Zij zouden niet als hoeders van de menselijke waardigheid moeten functioneren. Dat is een

zaak voor de democratische rechtsstaat waar een representatie van de Nederlandse bevolking in meerderheid zou moeten beslissen over waar de grenzen liggen.

Het is van belang dat de wetgever hier het voortouw neemt en de grenzen van de menselijke waardigheid bewaakt, in nauwe samenspraak met de beroepsgroep. Dit is van belang voor de rolvastheid in het sociale contract. De democratische rechtsstaat moet de grenzen bepalen en duidelijke regels hanteren, zodat er een gelijk speelveld komt voor ieder die zich bezighoudt met stamcel- of embryo-onderzoek.

Die rolverdeling is ook belangrijke, omdat niet alle wetenschappers dezelfde terughoudendheid betrachten. Veruit de meeste onderzoekers zullen zich maatschappelijk sensitief opstellen in hun onderzoek, zich beraden binnen hun beroepsvereniging en drie keer nadenken voordat ze op eigen houtje ethische grenzen opzoeken. We maken de wetten niet (alleen) voor hen, maar juist voor het andere type onderzoeker: de individuele labs die zich weinig van de gevoeligheden aantrekken en alle grenzen opzoeken en daar overheen gaan.

Ook de internationale fertiliteitsketens vormen een risico voor onderzoek dat nationale en ethische grenzen overgaat. Toekomstige miljardeninvesteringen vanuit pronatalistische hoek kunnen leiden tot ongereguleerde R&D-activiteiten en klinische toepassingen. We kunnen ons niet veroorloven wetgeving te maken met het oog op de integere en verantwoordelijke meerderheid van Nederlandse wetenschappers en klinici. We moeten rekening houden met bedrijven en onderzoekers die zich in de praktijk als cowboys gedragen.

De afgelopen jaren is duidelijk aan het licht gekomen dat ook de Nederlandse fertiliteitssector geplaagd is geweest door onethisch handelen. Er is inmiddels een tiental misstanden aan het licht gekomen die de indruk geven van structureel immoreel handelen in het verleden. Fertiliteitsartsen en laboratoriummedewerkers hebben in de tweede helft van de 20^e eeuw eigen zaadcellen gebruikt en daarmee tientallen zwangerschappen verwekt, vaak zonder medeweten van de ouders en kinderen. Een van de vier particuliere fertiliteitsklinieken heeft tussen 2006 en 2017 donoren veel meer kinderen laten verwekken dan volgens de richtlijn was toegestaan. 1200 kinderen in Nederland hebben een megadonor als vader. Een van die megadonors, met zeker 67 kinderen waarvan waarschijnlijk een deel Nederlands, heeft een mutatie waardoor deze kinderen een verhoogd risico hebben op kanker.

Deze overtredingen van ethische grenzen hebben niet alleen medische risico's maar vooral sociaal-emotionele gevolgen. Bij het horen van het nieuws voelen nakomelingen soms boosheid, verwarring of verdriet, zo schrijft het expertisecentrum FIOM. Verwantschap, afkomst, en de eigen ontstaansgeschiedenis maken uiteindelijk veel uit voor mensen. Het kan grote invloed hebben op iemands identiteit en zelfvertrouwen om te ontdekken 'de zoveelste in de rij' te zijn⁵².

Deze praktijken zijn het directe gevolg van een op winst gerichte internationale industrie. In de woorden van Stichting Donorkind die de belangen behartigt van betrokken gezinnen: "Wensouders zijn niet meer dan betalende klanten, donoren een soort grondstof en donorkinderen niets meer als dan producten"^{53,54}.

Er zijn meerdere redenen om niet volledig te vertrouwen op de zelfregulatie van de beroepsgroep of van individuele wetenschappers en klinici. Het is noodzakelijk om de context van Nederlandse fertiliteitszorg in overweging te nemen bij het behandelen van deze wetgeving. Daarbij gaat het zowel om de internationale context, met verregaande commercialisering en politisering van fertiliteit, als om de historische context met misstanden vooral met spermadonoren.

Er valt onmiskenbaar iets te winnen bij het verruimen van de mogelijkheden voor onderzoek met stamcellen en embryo's, maar we zetten ook iets op het spel. Door het internationale karakter van de wetenschap en de zorg is er maar beperkte controle op de inzet van de

technologie en het behoud van de ethische grenzen. Niet alleen zijn er risico's voor malafide inzet van fertiliteitstechnologie, maar ook voor het meest basale wat wij als mensen met elkaar delen: onze verwantschap, ons ouderschap, onze wortels, onze kiembaan, onze menselijkheid.

In dit hoofdstuk hebben we een overzicht gegeven van de context en de consequenties van de wetenschappelijke ontwikkelingen en de noodzaak voor stringente regelgeving. Ten eerste tonen we hoe verdere stappen in de regelgeving ook kiembaanmodificatie en uitbreiding van embryoselectie dichterbij brengen. Deze technieken zijn internationaal onderdeel van de steeds maakbaardere mens. Ze worden niet alleen ingezet voor medische doeleinden, maar ook voor niet-medische doeleinden zoals de selectie van gender en oogkleur en andere gewenste genetische eigenschappen.

De fertiliteitszorg wordt internationaal gekenmerkt door verregaande privatisering en commercialisering. Geslachtscellen, embryo's en draagmoeders maken deel uit van een reproductieve bio-economie die voornamelijk is gericht op winst, waarbij een groeimarkt wordt gezocht in niet-medische fertiliteitszorg. Ook is er sprake van politisering van fertiliteit waarbij politieke leiders vruchtbaarheidsbehandelingen onderdeel maken van een religieus-conservatieve biopolitiek. Nederland is niet immuun voor de commercialisering en internationalisering van de fertiliteitszorg.

Tot slot beschouwen we de rolverdeling en de plaats van zelfregulatie door wetenschappers en beroepsorganisaties. Over de gevoelige medisch-ethische aspecten van stamcelonderzoek, embryo-onderzoek en fertiliteit zou in een democratische rechtsstaat moeten worden besloten door de wetgever en de volksvertegenwoordiging, in nauwe samenspraak met de beroepsgroep. Daarbij moet rekening gehouden worden met het feit dat de grote meerderheid van wetenschappers en zorgverleners in de sector integer handelt en rekening houdt met maatschappelijke gevoeligheden. Ook in de Nederlandse fertiliteitszorg, zowel privaat als publiek, heeft zich een reeks van incidenten voorgedaan waarin ethische grenzen werden overschreden met ernstige gevolgen voor donors, ouders en kinderen. Er moet rekening worden gehouden met het feit dat internationaal 'pioniers' actief zijn die alle grenzen opzoeken en waarvoor harde wetgeving noodzakelijk is.

Aanbeveling:

Het is noodzakelijk dat Nederland alert is op verdere privatisering van de fertiliteit en voor investeringen uit het buitenland in fertiliteitsklinieken, zeker uit landen met een ander waardenkader en een andere politieke benadering van fertiliteit. Daarnaast is het aan te bevelen om de wetgeving rondom de bemiddeling van commerciële gametenhandel en de bemiddeling van diensten voor genderselectie aan te scherpen, zodat deze bedrijven minder toegang hebben tot de Nederlandse markt.

Dankwoord

Ik ben veel dank verschuldigd aan experts die ik mocht raadplagen, in hun laboratoria op bezoek kon komen, mocht bellen en mailen en die hun gedachten gul wilden delen over onderdelen van dit rapport of op andere manieren bijdroegen aan de gedachtenvorming voor dit rapport. Susana Chuva de Sousa Lopes, Sjoerd Repping, Erik Vrij, Clemens van Blitterswijk, Edith Coonen, Britta van Beers, Lucy van de Wiel. Hun betrokkenheid betekent niet dat zij achter de inhoud van dit rapport staan. Ik ben ook zeer dankbaar voor het meelezen en meedenken van Hildebrand Bijleveld, Jos van Ginneken, Susan Hommerson, Manuela Wennekes, Ria de Korte en de redactie van Nick Oosterwijk en Jeroen Zandberg.

Over het Wetenschappelijk Bureau NSC

Het Wetenschappelijk Bureau voor NSC draagt bij aan de politieke inzet van Nieuw Sociaal Contract in al haar gremia door de partij gevraagd en ongevraagd te voeden met nieuwe inzichten en analyses. De blik overstijgt de dagelijkse dynamiek van de Haagse politiek en is gericht op duurzame oplossingen voor bestaanszekerheid en goed bestuur.

Over de auteur

Rosanne Y. Hertzberger (1984) is Kamerlid voor NSC en was directeur van het Wetenschappelijk Bureau voor NSC. Eerder was ze schrijver, columnist en microbioloog, gepromoveerd aan de UvA. Ze deed onderzoek bij Washington University in St. Louis, Missouri en aan de Vrije Universiteit Amsterdam.

On children - Kahlil Gibran

And a woman who held a babe against her bosom said, Speak to us of Children.

And he said:

Your children are not your children.

They are the sons and daughters of Life's longing for itself.

They come through you but not from you,

And though they are with you yet they belong not to you.

You may give them your love but not your thoughts,

For they have their own thoughts.

You may house their bodies but not their souls,

For their souls dwell in the house of tomorrow, which you cannot visit, not even in your dreams.

You may strive to be like them, but seek not to make them like you.

For life goes not backward nor tarries with yesterday.

You are the bows from which your children as living arrows are sent forth.

The archer sees the mark upon the path of the infinite, and He bends you with His might that His arrows may go swift and far.

Let your bending in the archer's hand be for gladness;

For even as He loves the arrow that flies, so He loves also the bow that is stable.

termen

CRISPR-Cas: een methode waar specifiek, snel en relatief eenvoudig knips kunnen worden gezet in het DNA van een organisme, om genen in te voegen, te verwijderen of andere wijzigingen aan te brengen.

Embryovormen/embryomodellen/stamcelembryo's: entiteiten die ontstaan uit het samenbrengen van stamcellen, die zich gedeeltelijk of geheel als een echt embryo ontwikkelen.

Gastrulatie: de ontwikkeling in een embryo waarbij drie celtypes zijn ontstaan en er een eerste 'vouw' te zien is (ook wel: primitief streep), rond 14 dagen in de ontwikkeling van een klassiek embryo.

Gameten: ei- of zaadcellen

iPS: induced pluripotent stem cell. Een stamcel die gecreëerd kan worden uit elk celtype uit het lichaam, meestal huidcellen. Als deze cellen in kolonies bij elkaar worden geplaatst kunnen zij zich deels ontwikkelen zoals embryo's.

IVG: in vitro gametogenese. De doorontwikkeling van iPS stamcellen of andere pluripotente stamcellen tot ei- of zaadcellen die kunnen worden gebruikt om embryo's tot stand te brengen, de zogenaamde IVG-embryo's. Deze kunnen naar verwachting op termijn een klassiek embryo volledig nabootsen.

PGT: preïmplantatie genetisch testen ook wel preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Embryo's voor in vitro fertilisatie genetisch in kaart brengen voor door middel van het uitlezen van het DNA testen of embryo's over een erfelijke aandoening beschikken, welke sekse of oogkleur ze hebben.

Speciale kweek: het doen ontstaan van embryo's door bevruchting van een eicel speciaal voor onderzoek of voor het oogsten van stamcellen voor medische behandeling.

Literatuurlijst

1. Takahashi, K. & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* **126**, 663–676 (2006).
2. Colman, A. Profile of John Gurdon and Shinya Yamanaka, 2012 Nobel Laureates in Medicine or Physiology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 5740–5741 (2013).
3. Brink, S. C. van den & Oudenaarden, A. van. 3D gastruloids: a novel frontier in stem cell-based in vitro modeling of mammalian gastrulation. *Trends Cell Biol.* **31**, 747–759 (2021).
4. Amadei, G. et al. Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature* **610**, 143–153 (2022).
5. Regalado, A. Artificial Human Embryos Are Coming, and No One Knows How to Handle Them. *MIT Technology Review* (2017).
6. Luijckx, D., Shankar, V., van Blitterswijk, C., Giselsbrecht, S. & Vrij, E. From Mice to Men: Generation of Human Blastocyst-Like Structures In Vitro. *Front. Cell Dev. Biol.* **10**, 838356 (2022).
7. Moris, N. et al. An in vitro model of early anteroposterior organization during human development. *Nature* **582**, 410–415 (2020).
8. Lovell-Badge, R. et al. ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Rep.* **16**, 1398–1408 (2021).
9. Oldak, B. et al. Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells. *Nature* **622**, 562–573 (2023).
10. Tarazi, S. et al. Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell* **185**, 3290-3306.e25 (2022).
11. Niethammer, M., Burgdorf, T., Wistorf, E., Schönfelder, G. & Kleinsorge, M. In vitro models of human development and their potential application in developmental toxicity testing. *Development* **149**, dev200933 (2022).
12. Verslag van Rondetafelgesprek Initiatiefwetsvoorstel Embryokweek Kamerstukken II 36416, nr. 8.
13. Murakami, K. et al. Generation of functional oocytes from male mice in vitro. *Nature* **615**, 900–906 (2023).
14. Hayashi, K. et al. Offspring from Oocytes Derived from in Vitro Primordial Germ Cell-like Cells in Mice. *Science* **338**, 971–975 (2012).
15. Voorstel van wet van de leden Paternotte en Bevers tot wijziging van de Embryowet in verband met de afschaffing van het tijdelijk verbod op het doen ontstaan van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Kamerstukken 36416. (2025).
16. Partridge, E. A. et al. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat. Commun.* **8**, 15112 (2017).
17. Zernicka-Goetz, M., Vuoristo, S., Jedrusik, A. & Shahbazi, M. Culture of human embryos through implantation stages in vitro. (2016) doi:10.1038/protex.2016.017.
18. Ministerie van Volksgezondheid, W. en S. De veertiendagengrens in de Embryowet - Ethiek en recht - Gezondheidsraad. (2022).
19. Voorstel van wet van de leden Paternotte en Bevers tot wijziging van de Embryowet in verband met het mogelijk maken van preïmplantatie genetische test op dragerschap bij ernstige erfelijke aandoeningen. Kamerstukken 36417. (2025).
20. By. Opinion | Should Human Life Be Optimized? *The New York Times* (2025).
21. Stein, R. Critics Lash Out At Chinese Scientists Who Edited DNA In Human Embryos. *NPR* (2015).
22. Stein, R. Breaking Taboo, Swedish Scientist Seeks To Edit DNA Of Healthy Human Embryos. *NPR* (2016).
23. Bower, O. J. et al. Generating CRISPR-Cas9-Mediated Null Mutations and Screening Targeting Efficiency in Human Pluripotent Stem Cells. *Curr. Protoc.* **1**, e232 (2021).

24. Ranisch, R. Germline genome editing versus preimplantation genetic diagnosis: Is there a case in favour of germline interventions? *Bioethics* **34**, 60–69 (2020).
25. ReGEN Biomedical | Regenerative Medicine | Manufacturing. *ReGEN Biomedical*.
26. van de Wiel, L. Fertility Efficiency: Rationalizing Reproductive Extensions in Financialized IVF. in *The New Reproductive Order* (New York University Press, 2024).
27. Human embryo models are getting more realistic — raising ethical questions. *Nature News feature* (2024).
28. Matthews, K. R. & Moralí, D. National Human Embryo and Embryoid Research Policies: A Survey of 22 Top Research-Intensive Countries. *Regen. Med.* **15**, 1905–1917 (2020).
29. Grondgedachten & Uitgangspunten Nieuw Sociaal Contract. (2023).
30. Pereira Daoud, A. M., Dondorp, W. J., Bredenoord, A. L. & de Wert, G. M. W. R. Dutch perspectives on the conceptual and moral qualification of human embryo-like structures: a qualitative study. *Humanit. Soc. Sci. Commun.* **9**, 151 (2022).
31. Ministerie van Volksgezondheid, W. en S. *Derde evaluatie Embryowet - Rapport - Rijksoverheid.nl*. (2021).
32. Grote vragen aflevering 8: Wat is een embryo? (2023).
33. de Graeff, N., De Proost, L. & Munsie, M. 'Ceci n'est pas un embryon?' The ethics of human embryo model research. *Nat. Methods* **20**, 1863–1867 (2023).
34. PSIDER. *ZonMw* (2025).
35. Regalado, A. This startup wants to copy you into an embryo for organ harvesting. *MIT Technology Review* (2022).
36. Ansedé, M. Jacob Hanna, biologist: 'If a human fetus model is controversial, I will make it without a heart or brain'. *EL PAÍS English* (2024).
37. Bekaert, B. et al. Retained chromosomal integrity following CRISPR-Cas9-based mutational correction in human embryos. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* **31**, 2326–2341 (2023).
38. Stamatiadis, P. et al. Comparative analysis of mouse and human preimplantation development following POU5F1 CRISPR/Cas9 targeting reveals interspecies differences. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **36**, 1242–1252 (2021).
39. Asami, M. et al. Human embryonic genome activation initiates at the one-cell stage. *Cell Stem Cell* **29**, 209–216.e4 (2022).
40. Zuccaro, M. V. et al. Allele-Specific Chromosome Removal after Cas9 Cleavage in Human Embryos. *Cell* **183**, 1650–1664.e15 (2020).
41. Leng, L. et al. Single-Cell Transcriptome Analysis of Uniparental Embryos Reveals Parent-of-Origin Effects on Human Preimplantation Development. *Cell Stem Cell* **25**, 697–712.e6 (2019).
42. Stamatiadis, P. et al. TEAD4 regulates trophectoderm differentiation upstream of CDX2 in a GATA3-independent manner in the human preimplantation embryo. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **37**, 1760–1773 (2022).
43. Alanis-Lobato, G. et al. Frequent loss of heterozygosity in CRISPR-Cas9-edited early human embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **118**, e2004832117 (2021).
44. Cohen, J. The untold story of the 'circle of trust' behind the world's first gene-edited babies. *Science blog* (2019).
45. Cohen, J. Did CRISPR help—or harm—the first-ever gene-edited babies? *Science blog* (2019).
46. Taylor-Sands, M., Warton, C. & Bowman-Smart, H. Regulating non-invasive prenatal testing (NIPT) for fetal sex determination. *Med. Law Rev.* **31**, 521–537 (2023).
47. Verloskundigen zien abortus om geslacht van het kind na pretecho. *Redactie DIT - EO* (2025).
48. Inhorn, M. C. Fertility Decline, Small Families, and Son Selection in the Arab World: The Controversial Convergence of Contraceptive and Repro-genetic Technologies. *Muslim World* **112**, 324–339 (2022).

49. Lancet, T. The fertility industry: profiting from vulnerability. *The Lancet* **404**, 215 (2024).
50. Vertommen, S., Pavone, V. & Nahman, M. Global Fertility Chains: An Integrative Political Economy Approach to Understanding the Reproductive Bioeconomy. *Sci. Technol. Hum. Values* **47**, 112–145 (2022).
51. Akkerman, S. Pas op voor Peter Thiel: de techmiljardair is zijn geduld met de mensheid aan het verliezen. *Trouw* (2025).
52. Meer halfbroers en/of zussen dan afgesproken? Wat betekent dit voor jou als donorkind? *FIOM*.
53. Klinieken in de fout met spermadonoren: zeker 85 massadonoren sinds 2004. (2025).
54. Opnieuw ernstige fouten bij vruchtbaarheidsklinieken. *Stichting Donorkind*.

