Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

ARTIKELEN

Kiembaanmodificatie: goed geregeld in de Embryowet?

*Mr. M.M. Spaander MSc, prof. mr. dr. M.C. Ploem & prof. dr. G.M.W.R. de Wert**

1. Inleiding

In 2020 werd de Nobelprijs voor Scheikunde uitgereikt aan de wetenschappers Emmanuelle Charpentier en Jennifer Doudna, de uitvinders van CRISPR-Cas9, ook wel de 'genetische schaar' genoemd. Met deze techniek is het onder andere mogelijk om in het DNA van menselijke embryo's te 'knippen' om op die manier de overdracht van erfelijke ziekten op het nageslacht te voorkomen. Het aanbrengen van veranderingen in het DNA van cellen die tot de kiembaan behoren (in gameten en het embryo) wordt ook wel 'kiembaanmodificatie' genoemd. Alhoewel kiembaanmodificatie al langere tijd mogelijk is, zorgde de introductie van CRISPR-Cas9 ervoor dat (fundamenteel en preklinisch) onderzoek naar kiembaanmodificatie bij mensen in een stroomversnelling raakte. De CRISPR-Cas9-methode is eenvoudiger en efficiënter dan de daarvoor bestaande technieken.

Kiembaanmodificatie is een veelbelovende techniek die ons – voorlopig nog vooral in theorie – in staat stelt te voorkomen dat ziekmakende genen op het nageslacht worden overgedragen. Het idee is dat via 'gene editing' het pathogene stukje DNA 'eruit wordt geknipt' en dat daarvoor een gezond stukje DNA in de plaats komt. Deze ogenschijnlijk simpele interventie stuit in de praktijk echter op verschillende problemen: tegenvallende effectiviteit en nauwkeurigheid met als gevolg onzekerheden over de langetermijngevolgen en -risico's voor kinderen die langs deze weg zijn ontstaan. Daarnaast roept klinische toepassing van deze techniek ethische vragen op over de (grenzen aan de) maakbaarheid van de mens. Termen als 'mensverbetering' en 'designerbaby's' worden veelvuldig geassocieerd met de opkomst van kiembaanmodificatie.

In Nederland is kiembaanmodificatie, althans in het kader van op zwangerschap gerichte behandelingen en voor zover het daarbij gaat om ingrijpen in *kern*-DNA (zie par. 2.1), sinds de inwerkingtreding van de Embryowet in 2002 absoluut ver-

* Merel Spaander is promovenda gezondheidsrecht bij de afdeling Ethiek, Recht & Humaniora, Amsterdam UMC en universitair docent gezondheidsrecht aan de Universiteit van Amsterdam. Corrette Ploem is universitair hoofddocent gezondheidsrecht Amsterdam UMC, bijzonder hoogleraar Recht, zorgtechnologie en geneeskunde, Universiteit van Amsterdam en hoofdredacteur van dit tijdschrift. Guido de Wert is als biomedisch ethicus verbonden aan de Vakgroep Metamedica, Universiteit Maastricht, onderzoeksscholen CAPHRI en GROW.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

boden.[1] Hoewel de wetgever het verbod als een tijdelijk moratorium had bedoeld, werd dit later omgezet in een verbod voor onbepaalde tijd. Kiembaanmodificatie is ook in de meeste andere Europese landen verboden.[2] De opkomst van de veelbelovende CRISPR-Cas9-techniek heeft de discussie over het verbod echter weer doen oplaaien. Hoe moet in het licht van deze nieuwe techniek tegen het huidige verbod op reproductieve kiembaanmodificatie in de Embryowet worden aangekeken? Is dat vanwege de kansen die deze nieuwe techniek voor de voortplantingsgeneeskunde biedt en tegen de achtergrond van veranderende maatschappelijke opvattingen over embryotechnologie nog te rechtvaardigen?[3] Die vraag staat in dit artikel centraal.[4] Allereerst wordt het technische aspect van kiembaanmodificatie uitgelicht: wat houdt deze techniek globaal genomen in? (par. 2) Vervolgens komen doel, achtergrond, inhoud en evaluaties van de Embryowet aan bod. Hierna wordt ingezoomd op het verbod op kiembaanmodificatie (par. 3). In de navolgende paragraaf zullen we de huidige regels rond kiembaanmodificatie schetsen; we schenken daarbij ook aandacht aan het internationale en rechtsvergelijkende perspectief (par. 4). Vervolgens behandelen we de wetenschappelijke ontwikkelingen (par. 5) en het ethische perspectief (par. 6) met betrekking tot kiembaanmodificatie. In een laatste paragraaf geven we antwoord op onze hoofdvraag (is kiembaanmodificatie in de Embryowet goed geregeld?) en doen we aanbevelingen voor de toekomst (par. 7).

1 Zie art. 24 onder g Embryowet dat verbiedt 'het genetisch materiaal van de kern van de menselijke kiembaancellen waarbij een zwangerschap tot stand zal worden gebracht opzettelijk te wijzigen'.

2 Voor een overzicht van de nationale wettelijke kaders: A. Boggio, C. Romano & J. Almqvist (red.), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge: Cambridge University Press, 2020; F. Baylis, M. Darnovsky, K. Hasson & T.M. Krahn, 'Human Germline and Heritable Genome Editing: The Global Policy Landscape', *The CRISPR Journal* 3(5) (2020) 365-377, doi: 10.1089/crispr.2020.0082.

3 Het Rathenau Instituut onderzocht meermaals de maatschappelijke visie op medisch-wetenschappelijk onderzoek met embryo's. In 2001 vond 52% van de respondenten dit nog onaanvaardbaar. In 2008 is het overgrote deel van de respondenten bekend met het gebruik van eicellen en embryo's voor onderzoek (83%) en blijkt duidelijke informatievoorziening doorslaggevend voor het vormen van een waardeoordeel over embryo-onderzoek. De DNA-dialogen van 2019-2020 zien specifiek op het aanpassen van embryo-DNA, waaruit blijkt dat de meerderheid van de deelnemers hier geen principiële, onveranderlijke bezwaren tegen heeft. Er is wel een kleine groep die vindt dat het aanpassen van DNA van toekomstige personen een fundamentele grens overschrijdt en voor geen enkel doel acceptabel is, ongeacht de mogelijke voordelen ervan. Zie: B. Pasveer & S. Heesterbeek, *De voortplanting verdeeld: de praktijk van de voortplantingsgeneeskunde doorgelicht van uit het perspectief van patiënten*, Den Haag: Rathenau Instituut 2001; C. Steegers, H. Dijstelbloem & F.W.A. Brom, *Meer dan status alleen: Burgerperspectieven op embryo-onderzoek*, Den Haag: Rathenau Instituut 2008; J. Gouman, S. van Baalen & P. Verhoef, *Resultaten van de DNA-dialoog – Zo denken Nederlanders over het aanpassen van embryo-DNA*, Den Haag: Rathenau Instituut 2021.

4 We leunen daarbij sterk op de resultaten van de derde evaluatie van de Embryowet, waar twee van de drie auteurs van dit artikel aan hebben meegewerkt. Zie: W.J. Dondorp, M.C. Ploem, G.M.W.R de Wert, M.C. de Vries & J.K.M. Gevers, *Derde evaluatie van de Embryowet*, Den Haag: ZonMw 2021.

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

2. Kiembaanmodificatie: waar gaat het om?

Allereerst is het van belang om stil te staan bij het feit dat genetische modificatie niet slechts kan worden toegepast op de kiembaancellen,[5] maar ook op somatische cellen. Een belangrijk verschil is dat bij somatische genetische modificatie de aangebrachte wijzigingen van het erfelijke materiaal van de lichaamscellen *niet* worden overgedragen aan het nageslacht,[6] terwijl bij kiembaanmodificatie de aangebrachte veranderingen *wel* worden overgeërfd. Somatische genetische modificatie blijft in deze bijdrage verder buiten beschouwing.[7]

2.1. Kiembaanmodificatie van kern-DNA versus mitochondriaal DNA

Wat betreft kiembaanmodificatie bestaat een belangrijk onderscheid tussen kiembaanmodificatie van *kern*-DNA en van *mitochondriaal* DNA. Het kern-DNA bevindt zich in de celkern, waar vrijwel al ons DNA is opgeslagen (~ 99,9%). Het genetisch materiaal in de celkern is derhalve verantwoordelijk voor vrijwel alle erfelijke eigenschappen. Dit zijn veelal specifieke eigenschappen waar een bepaald type cel bij betrokken is (bijv. een neuron of een levercel). Maar ook buiten de celkern bevindt zich DNA (~ 0,01%). Dat wordt 'mitochondriaal DNA' (mtDNA) genoemd en het bestaat uit genen die verantwoordelijk zijn voor de basale energiestofwisseling van de cel. Doordat het overgrote deel van het DNA zich in de celkern bevindt, zijn er veel verschillende erfelijke aandoeningen die kunnen ontstaan door een afwijking in het kern-DNA. Mitochondriale aandoeningen (die het gevolg kunnen zijn van afwijkingen in het mtDNA) worden daarentegen met name geassocieerd met organen en weefsels die veel energiecapaciteit vergen, zoals de hersenen of het hart.[8] Daarnaast is bij mtDNA sprake van maternale overerving: mitochondriale aandoeningen worden alleen van moeder op kind doorgegeven.[9] Het kern-DNA wordt door moeder (50%) en vader (50%) overgedragen aan het nageslacht, dus in geval van dragerschap van een genetische afwijking kan deze door beide ouders worden doorgegeven. Of de aandoening daadwerkelijk tot uiting komt, hangt af van verschillende factoren.[10]

Met behulp van kiembaanmodificatie is het in principe mogelijk om te voorkomen dat een genetische aandoening als gevolg van een afwijking in het kern-DNA of het

5 Pluripotente stamcellen, (voorlopers van) gameten (zaad- en eicellen) of het embryo.

6 Deze vorm van genetische modificatie wordt voornamelijk toegepast om bestaande erfelijke ziekten te behandelen ter voorkoming van lijden of voor symptoomverlichting. Dit wordt ook wel 'somatische gentherapie' genoemd.

7 Zie hierover H.J.J. Leenen, J.K.M. Gevers, J. Legemaate, M.C. Ploem, M.F. van der Mersch, E. Plomp, V.E.T. Dörenberg & E.J.C.de Jong, *Handboek Gezondheidsrecht*, Den Haag: Boom juridisch 2020, p. 316.

8 H. Chial & J. Craig (2008), 'mtDNA and mitochondrial diseases', *Nature Education* 1(1):217 via: www.nature.com/scitable/topicpage/mtdna-and-mitochondrial-diseases-903/.

9 Ibid. Zowel mannelijk als vrouwelijk nageslacht kan de mitochondriale aandoening dus van de moeder erven, maar alleen dochters kunnen deze dan weer doorgeven aan hun kinderen.

10 G.M. Cooper & R.E. Hausman, *The cell: a molecular approach*, Washington, DC: ASM Press, 2007.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

mtDNA wordt overgedragen aan (een) toekomstige generatie(s).[11] In beide gevallen kan de CRISPR-Cas9-methode worden aangewend om het ongewenste kern-DNA of mtDNA weg te 'knippen' en (eventueel) te vervangen door 'gezond' DNA. Voor mitochondriale aandoeningen bestaat nog een alternatieve mogelijkheid van *'mitochondrial replacement therapy'*. Beide technieken worden verder toegelicht in paragraaf 5 in relatie tot de recente wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van kiembaanmodificatie.

3. De Embryowet

In Nederland wordt kiembaanmodificatie gereguleerd in de Embryowet, die op 1 september 2002 in werking is getreden. In artikel 24 van deze wet is een aantal 'verboden handelingen' opgenomen, waaronder reproductieve kiembaanmodificatie (onder g). De rationale achter dit verbod is gelegen in de doelstelling van de Embryowet: het creëren van een evenwicht tussen de principes van menselijke waardigheid en respect voor menselijk leven en het belang van de vooruitgang van de geneeskunde en het welzijn van het toekomstige kind. In de evaluaties van de Embryowet wordt echter steeds vaker de vraag opgeworpen of er nog wel sprake is van dit beoogde evenwicht.

3.1. Achtergrond

Naar aanleiding van meerdere wetenschappelijke doorbraken op het gebied van kunstmatige voortplanting vanaf de jaren tachtig werd de ethische discussie aangewakkerd over de morele status van het menselijke embryo. Het embryo was immers niet meer slechts hetgeen dat ontstaat na een natuurlijke bevruchting, maar kon nu ook in het laboratorium tot stand worden gebracht. Dit creëerde niet alleen mogelijkheden voor kunstmatige voortplanting door in-vitrofertilisatie (ivf); deze zogeheten 'in-vitro-embryo's' konden ook worden gebruikt voor andere handelingen, zoals invriezen of wetenschappelijk onderzoek. Met het oog op deze toegenomen mogelijkheden ontstond wereldwijd behoefte aan het stellen van juridische grenzen aan handelingen met geslachtscellen en embryo's.

Vanaf 1988 stond ook in Nederland de totstandkoming van embryowetgeving hoog op de politieke agenda. In het wetgevingsproces stonden verschillende waarden en belangen centraal die de toenmalige wetgever zo goed mogelijk met elkaar in evenwicht trachtte te brengen.[12] Enerzijds moest hij rekening houden met het

11 Er zijn andere voortplantingstechnieken zijn die óók kunnen voorkomen dat een genetische aandoening wordt overgedragen aan het nageslacht, zoals prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek, maar een belangrijk voordeel van kiembaanmodificatie is dat niet alleen de aandoening maar ook het gen voor de aandoening niet meer voorkomt in de volgende generatie(s). Bij de andere voortplantingstechnieken is het mogelijk dat het dragerschap voor de genetische aandoening weer opnieuw optreedt. Zie voor uitgebreide toelichting: Gezondheidsraad/COGEM, *Ingrijpen in het DNA van de mens; morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*, Den Haag: Gezondheidsraad 2017, p. 52-53.

12 H.J.J. Leenen, J.K.M. Gevers, J. Legemaate, M.C. Ploem, M.F. van der Mersch, E. Plomp, V.E.T. Dörenberg & E.J.C.de Jong, *Handboek Gezondheidsrecht*, Den Haag: Boom juridisch, 2020 p. 352.

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

beginsel van de menselijke waardigheid en het respect voor beginnend menselijk leven (ook als dat nog niet in de baarmoeder is ingenesteld). De bepalingen in de wet die bepaalde handelingen met embryo's verbieden of aan strikte voorwaarden onderwerpen zijn daarop terug te voeren. Anderzijds diende de wetgever ook het belang van de vooruitgang van de geneeskunde (ontwikkeling van nieuwe voortplantingsmogelijkheden voor onvruchtbare paren en behandeling van andere ziekten) en het welzijn van het toekomstige kind in aanmerking te nemen. Vanuit dat perspectief laat de Embryowet een zekere ruimte voor gebruik van ivf-embryo's voor medisch-wetenschappelijk onderzoek.[13]

3.2. Inhoud op hoofdlijnen

De reikwijdte van de Embryowet wordt bepaald door de omschrijving van het begrip 'embryo' in het eerste artikel van de eerste paragraaf van de wet (art. 1 onder c) die luidt: 'cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens'. Daarnaast bevat paragraaf 1 van de wet regels en voorwaarden voor instellingen die onderzoek met embryo's uitvoeren.[14] De tweede paragraaf regelt de terbeschikkingstelling van geslachtscellen en (rest)embryo's. In deze paragraaf wordt bepaald dat geslachtscellen en embryo's, behalve ten behoeve van eigen zwangerschap, ter beschikking mogen worden gesteld voor de zwangerschap van een ander of voor wetenschappelijk onderzoek. Hierbij wordt de nadruk gelegd op het vereiste van vrije en goed geïnformeerde toestemming (*informed consent*).

De drie volgende paragrafen van de wet hebben betrekking op handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's die onder een aantal voorwaarden zijn toegestaan. Van die drie paragrafen bevat de eerste regels voor wetenschappelijk onderzoek met embryo's waarmee geen zwangerschap tot stand wordt gebracht (onderzoek met restembryo's).[15] De tweede en de derde paragraaf bevatten regels voor onderzoek met embryo's waarmee wel een zwangerschap wordt beoogd resp. met foetussen.[16]

Naast toegestane handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's bevat de zesde paragraaf van de Embryowet een opsomming van verboden handelingen, de zogenoemde 'verbodsbepalingen'. Zo is het op grond van artikel 24 Embryowet onder andere verboden om embryo's speciaal tot stand te brengen ten behoeve van

13 Ibid.

14 Onder andere: het opstellen van een protocol, advies van een medisch-ethische toetsingscommissie en het ter kennis brengen van het protocol aan de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

15 Restembryo's zijn niet meer nodig voor een ivf-behandeling waarbij veelal meerdere embryo's tot stand worden gebracht om de kans op succesvolle conceptie te verhogen. Om onderzoek te mogen uitvoeren op restembryo's geldt dat dit (i) moet leiden tot nieuwe inzichten op het gebied van medische wetenschap en (ii) dat er geen alternatieve onderzoekmethode beschikbaar is om dit onderzoek uit te voeren.

16 Voor beide categorieën van onderzoek geldt, naast de eisen die op onderzoek met restembryo's van toepassing zijn, nog een aanvullende eis, namelijk dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en risico's voor het toekomstige kind.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

wetenschappelijk onderzoek of andere doeleinden die niet beogen een zwangerschap tot stand te brengen (onder a) en om embryo's na het verstrijken van de 'veertiendagengrens' buiten het moederlichaam door te laten ontwikkelen (onder e). Daarnaast is het volgens artikel 25 van de wet verboden om menselijke en dierlijke geslachtscellen of embryo's samen te brengen en volgt uit artikel 26 dat het in beginsel niet is toegestaan om het geslacht van een toekomstig kind te kiezen.[17]

3.3. Artikel 24 onder g Embryowet

Kiembaanmodificatie valt eveneens onder de verbodsbepalingen als beschreven in de zesde paragraaf: artikel 24 onder g Embryowet stelt dat 'het verboden is om het genetisch materiaal van de kern van de menselijke kiembaancellen waarbij een zwangerschap tot stand zal worden gebracht opzettelijk te wijzigen'. Sommige handelingen vallen buiten de reikwijdte van deze verbodsbepaling. Zo brengt de zinsnede 'de kern van de menselijke kiembaancellen' met zich mee dat het verbod niet geldt voor kiembaanmodificatie op het niveau van mtDNA. Daarnaast is modificatie van kiembaancellen alleen verboden indien 'een zwangerschap tot stand zal worden gebracht', hetgeen betekent dat het wijzigen van kiembaancellen die niet worden gebruikt voor reproductieve doeleinden niet verboden is. Tot slot moet het gaan om het *opzettelijk wijzig*en van genetisch materiaal waaruit volgt dat onbedoelde kiembaanmodificatie ook niet onder de reikwijdte van artikel 24 onder g valt.[18]

Onder het huidige verbod zijn de mogelijkheden van *reproductieve* kiembaanmodificatie dus beperkt. De wetgever had bij de totstandkoming van de Embryowet echter geen principiële bezwaren tegen deze handeling, zo blijkt uit de memorie van toelichting op het toenmalige wetsvoorstel.[19] Vanwege het gebrek aan ethische reflectie op kiembaanmodificatie en het feit dat deze techniek nog niet voldoende voor klinische implementatie ontwikkeld was, stelde de wetgever hiervoor wel een tijdelijk moratorium in.[20] Dat het bij de inwerkingtreding van de Embryowet in 2002 vooralsnog werd omgezet in een verbod voor onbepaalde tijd kwam niet door een veranderde opvatting van de wetgever, maar was een gevolg van de implementatie van de Richtlijn van de Europese Unie inzake geneesmiddelenonderzoek uit 2001. Hierin werd gesteld dat het verrichten van 'klinische proeven voor gentherapie (...) die leiden tot de modificatie van de kiembaan van de proefpersoon en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon' verboden is.[21] Tot op

17 Dit is een limitatieve opsomming. Voor overige verboden handelingen, zie art. 6 Embryowet.

18 Een voorbeeld van een onbedoelde kiembaanmodificatie is wanneer somatische gentherapie wordt uitgevoerd en dit onbedoeld effect heeft op de kiembaancellen. Zie: Dondorp, Ploem e.a. 2021, p. 116.

19 *Kamerstukken II* 2000/01, 27423, nr. 3, p. 45-46.

20 Uit het tijdelijke karakter van het moratorium zou men kunnen afleiden dat de wetgever de eventuele toekomstige mogelijkheid van reproductieve kiembaanmodificatie niet wilde uitsluiten. Dondorp, Ploem e.a. 2021, p. 117-118.

21 Zie art. 9 lid 6 Richtlijn 2001/20/EC, de voorloper van de European Clinical Trials Regulation.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

heden is de verbodsbepaling onveranderd gebleven, al wordt wel steeds nadrukkelijker gewezen op het belang van heroverweging van het verbod.[22]

3.4. Evaluatieonderzoek

In de afgelopen decennia is de Embryowet meermaals geëvalueerd, waarbij de centrale vraagstelling zag op de doelstelling van de wet: wordt het evenwicht tussen de principiële beginselen van menselijke waardigheid en respect voor het menselijk leven enerzijds en andere belangen als welzijn van het toekomstig kind en genezing van ziekten en aandoeningen anderzijds in de praktijk gerealiseerd? Hoewel het antwoord op deze vraag in de evaluaties van 2006 en 2012 alles bijeengenomen positief was, tekenden de onderzoekers ook toentertijd al aan dat belangrijk onderzoek naar bepaalde medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen vanwege de verbodsbepalingen geen doorgang kon vinden. Omdat uit de tweede evaluatie (2012) naar voren kwam dat dat probleem eerder groter dan kleiner was geworden, werd door de evaluatoren gesuggereerd om een aantal verboden handelingen in de Embryowet te heroverwegen dan wel te verruimen. Het Nederlandse politieke landschap bleef echter sterk verdeeld en de betreffende aanbevelingen werden slechts zeer beperkt overgenomen.[23]

In 2021 werd het rapport van de derde evaluatie van de Embryowet gepubliceerd.[24] Op grond van de bevindingen van de evaluatie concluderen de evaluatoren dit keer dat het kerndoel van de wet – bescherming van menselijk leven / menselijke waardigheid in een evenwichtige afweging met andere belangen – niet langer wordt gerealiseerd. Zo lijken sommige onderdelen van de wet, met name het verbod op het maken van onderzoeksembryo's, het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe voortplantingsbehandelingen zodanig te belemmeren dat dergelijk onderzoek in Nederland niet goed mogelijk is. De evaluatie mondt uit in verschillende aanbevelingen die pleiten voor verruiming van de wet en/of verder onderzoek naar de noodzaak daartoe.

Opmerkelijk is dat de aanbevelingen uit de evaluaties van 2006 en 2012 niet zozeer zagen op medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen rondom kiembaanmodificatie. Alhoewel wordt stilgestaan bij de veelbelovende mogelijkheden van (reproductieve) kiembaanmodificatie, verwijzen de evaluatoren in het kader van regulering voornamelijk naar internationale en Europese wetgeving en wetgeving in omringende landen, maar wordt geen aanleiding gezien om het huidige nationale verbod te heroverwegen. Dit is overigens ook niet vreemd, want het is de recent ontwik-

22 Dondorp, Ploem e.a. 2021.

23 In juni 2020 werd de Embryowet alleen op het gebied van geslachtskeuze verruimd in die zin dat het mogelijk werd om – vanwege het risico van een ernstige erfelijke ziekte met een ongelijke geslachtsincidentie, zoals de oogziekte LHON of erfelijke borstkanker – ook een embryo op geslacht te kunnen selecteren voor terugplaatsing in het kader van een IVF-procedure, *Medisch Contact*, 'Tweede Kamer stemt in met iets ruimere Embryowet', www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/nieuwsartikel/tweede-kamer-stemt-in-met-iets-ruimere-embryowet-.htm.

24 Dondorp, Ploem e.a. 2021. De derde evaluatie werd drie jaar later uitgevoerd dan oorspronkelijk gepland, namelijk in 2017; de regering stelde de evaluatie uit vanwege de in 2017 in voorbereiding zijnde wetswijzigingen die volgden uit de twee eerdere wetsevaluaties.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

kelde CRISPR-Cas9-techniek die de daadwerkelijke toepassing van kiembaanmodificatie een stuk dichterbij heeft gebracht.

4. Kiembaanmodificatie: internationale en nationale wetgeving

Zowel internationale en Europese als (andere) nationale wet- en regelgeving bevatten regels voor kiembaanmodificatie. Wereldwijd is er min of meer consensus over de mogelijkheid van reproductieve kiembaanmodificatie: dat is in de meeste landen (en overigens ook op grond van internationale verdragen) verboden. Voor toepassing van kiembaanmodificatie in het kader van fundamenteel en preklinisch onderzoek laat de meeste wet- en regelgeving meer ruimte; in een aantal landen is kiembaanmodificatie in die context – doorgaans onder beperkende voorwaarden – toegestaan. In deze paragraaf bespreken we de regels voor kiembaanmodificatie zoals die zijn neergelegd in internationale en Europese regelgeving en in de wetgeving van een aantal andere landen.

4.1. Internationale wetgeving

Op internationaal niveau werd kiembaanmodificatie in 1982 al genoemd in een aanbeveling door de Parlementaire Assemblee van de Raad van Europa; die aanbeveling stelde dat 'de menselijke waardigheid het recht inhield om een genetisch patroon te erven dat niet kunstmatig aangepast is'.[25] Bescherming van de menselijke waardigheid vormt een principiële grondslag van verschillende internationale verklaringen met betrekking tot het menselijke genoom, zoals de Universele Verklaring van het Menselijk Genoom en Mensenrechten (hierna: UVMGM) (1997) en de Universele Verklaring inzake Bio-ethiek en Mensenrechten (2005).[26] Het eerste artikel van de UVMGM verwijst naar het menselijk genoom als een 'gemeenschappelijk bezit van de mensheid' dat dient te worden beschermd en doorgegeven aan toekomstige generaties.[27] Of dit ook betekent dat kiembaanmodificatie geheel ontoelaatbaar is, wordt uit de bepaling zelf niet direct duidelijk, maar in 2015 werd door UNESCO's Internationale Comité voor Bio-ethiek (IBS) op dit punt wel opheldering gegeven: 'interventions on the human genome should be admitted only for preventive, diagnostic or therapeutic reasons and without enacting modifications for descendants'.[28] Uit de UVMGM vloeit dus een verbod op reproductieve kiembaanmodificatie voort. De rationale achter dit verbod is met name de onzekerheid en de bezorgdheid over de lange termijneffecten die noopt tot een 'moratorium op reproductieve kiembaanmodificatie', aldus de IBS. Internationale verklaringen en aanbevelingen hebben echter geen bindend karakter, het zijn vormen van *soft law*;

25 Parlementaire Assemblee, Aanbeveling 934 (1982).

26 De menselijke waardigheid wordt beschouwd als een funderend beginsel dat ten grondslag ligt aan de rechtsregels zoals opgenomen in mensenrechtenverdragen en nationale grondwetten. Het betreft een abstract principe dat zich moeilijk laat definiëren; opvattingen over menselijke waardigheid zijn plaats-, tijd- en cultuurgebonden. Leenen e.a. 2020 p. 53.

27 Art. 1 UNESCO's Universele Verklaring van het Menselijk Genoom en Mensenrechten, https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/human-genome-and-human-rights.

28 International Bioethics Committee, *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, UNESCO, SHS/YES/IBC-22/15/2 REV.2 (Parijs, 2 oktober 2015), par. 107.

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

die zijn uiteraard niet zonder politieke betekenis, maar ze ontberen een voor eenieder verbindende kracht.[29]

Met het Biogeneeskundeverdrag (1997)[30] van de Raad van Europa werd getracht een bindend en gemeenschappelijk normatief kader vast te stellen voor handelingen met embryo's. Artikel 13 omvat een verbod op reproductieve kiembaanmodificatie door te stellen dat 'een ingreep die ten doel heeft verandering te brengen in het menselijk genoom (...) alleen [mag] worden verricht voor preventieve, diagnostische of therapeutische doeleinden en uitsluitend wanneer hiermee niet wordt beoogd een verandering aan te brengen in het genoom van nakomelingen'.[31] Het verbod is enkele jaren geleden nog bevestigd door de Parlementaire Assemblee (2017)[32] en het Bio-ethiek Comité (2020).[33] De meest recente herbevestiging van het verbod was in oktober 2022 door het Comité voor mensenrechten inzake Biogeneeskunde en Gezondheid.[34] Met inachtneming van de technische en wetenschappelijke aspecten van de recente ontwikkelingen, en de ethische vraagstukken die dit met zich meebrengt, ziet het Comité geen aanleiding om het verbod aan te passen. Er wordt wel gewezen op de noodzaak tot verheldering op sommige punten, met name met betrekking tot de termen 'preventieve, diagnostische en therapeutische doeleinden', om misinterpretatie te voorkomen met betrekking tot de toepassing van deze bepaling voor onderzoeksdoeleinden. Het Biogeneeskundeverdrag is niet voor alle lidstaten van de Raad van Europa bindend; een aantal landen, waaronder Nederland, heeft (om uiteenlopende redenen) besloten om het verdrag niet te ratificeren.[35]

Ten slotte bevat ook het recht van de Europese Unie bepalingen die (indirect) gevolgen hebben voor kiembaanmodificatie. Het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie (hierna: Handvest) verbiedt in het tweede lid van artikel 3 'eu-

29 Vgl. de bepalingen van verdragen, besluiten van volkenrechtelijke organisaties en verordeningen van de Europese Unie die – na bekendmaking – voor eenieder verbindende kracht hebben. Zulke bepalingen werken rechtstreeks door in het nationale recht van de lidstaten.

30 Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde (VRMB) van de Raad van Europa (Oviedo-conventie).

31 Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164).

32 Parliamentary Assembly of the Council of Europe, *The Use of New Genetic Technologies in Human Beings*, Recommendation 2115 (2017), sub 3.

33 Bio-ethiek Comité (DH-BIO), *Statement on Genome Editing Technologies*, 2 december 2015, https://rm.coe.int/168049034a (geraadpleegd op 19 november 2021).

34 Voorheen het Bio-ethiek Comité. Zie: Steering Comittee for Human Rights in the fields of Biomedicine and Health (CD-BIO), *Intervention on the human genome: re-examiniation process of article 13 of the Oviedo Convention. Conclusions and clarifications*, oktober 2022, https://rm.coe.int/1680a87953.

35 Overigens heeft de Nederlandse regering lange tijd – onder het maken van voorbehouden ten aanzien van art. 13 en 18 – het voornemen gehad het Biogeneeskundeverdrag wel te ratificeren; *Kamerstukken II* 2000/01, 27423, nr. 3, p. 5, 28, 46. Maar van dit voornemen zag zij uiteindelijk toch af vanwege het feit dat het verdrag op zeer gedetailleerde wijze in de weg staat aan toekomstige medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen. In relatie tot kiembaanmodificatie zag de regering vooral het risico dat ratificatie een toekomstige verruiming van de Embryowet zou belemmeren; *Kamerstukken I* 2014/15, 34000 XVI, E. Zie ook Dondorp, Ploem e.a. 2021, p. 121.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

genetische praktijken, met name die welke selectie van personen tot doel hebben'. Vraag is wel of de Europese wetgever hier ook kiembaanmodificatie als eugenetische praktijk voor ogen heeft gehad; het Handvest verwijst er in elk geval niet expliciet naar. In de preambule van Richtlijn 98/44/EG betreffende de rechtsbescherming van biotechnologische uitvindingen vindt men een vergelijkbare bepaling die stelt dat 'germinale geninterventie op de mens (...) strijdig is met de openbare orde en de goede zeden'.[36] De Europese Verordening 536/2014 betreffende de uitvoering van klinische proeven voor menselijk gebruik (European Clinical Trial Regulation, hierna: ECTR) is in relatie tot kiembaanmodificatie het meest concreet: het is verboden klinische proeven voor gentherapie uit te voeren als die leiden tot 'modificatie van de kiembaan van de proefpersoon en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon'.[37] Dit verbod heeft potentieel verstrekkende gevolgen voor de stap naar reproductieve kiembaanmodificatie, omdat het onwaarschijnlijk lijkt dat dergelijk onderzoek uitgevoerd kan worden zonder dat tevens sprake is van klinisch geneesmiddelenonderzoek in de zin van de ECTR.[38]

Overigens zijn de precieze implicaties van de ECTR voor het toepassen van kiembaanmodificatie nog niet in beeld gebracht. Nader onderzoek zal daarover meer duidelijkheid moeten scheppen.[39]

4.2. Wetgeving in andere landen

Vanaf de jaren negentig wordt, net als in Nederland, in veel andere landen de totstandkoming van nationale wetgeving omtrent handelingen met embryo's, waaronder kiembaanmodificatie, in gang gezet. Met betrekking tot de regulering van kiembaanmodificatie zijn zowel overeenkomsten als verschillen waar te nemen. Hieronder wordt de wetgeving omtrent kiembaanmodificatie van een vijftal landen uiteengezet, te weten België, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Spanje en Australië.[40] Van deze landen maakt alleen het Verenigd Koninkrijk, net als Nederland, juridisch onderscheid tussen kiembaanmodificatie van kern-DNA en kiembaanmodificatie van mtDNA.

36 Overw. 40 Preambule Richtlijn 98/44/EC. Origineel: Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions.

37 Zie art. 90 ECTR. Zie voor kritiek hierop: M. Cornel & M. Smalbrugge, 'Kiembaanmodificatie: waarom mag het niet?', *Ned Tijdschr Geneeskd* (163) 2019, p. D4211.

38 Dergelijk onderzoek moet dan in geen enkel stadium te beschouwen zijn als geneesmiddelenonderzoek in de zin van de ECTR. Van onderzoek met een geneesmiddel in het kader van kiembaanmodificatie-research is sprake als 'een farmaceutische vorm van een werkzame stof (...) wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te krijgen' (art. 2 onder d ECTR).

39 Betekenis en reikwijdte van art. 90 ECTR roepen vragen op die we in deze bijdrage echter buiten beschouwing laten.

40 Deze selectie is gebaseerd op de tweede evaluatie van de Embryowet (Winter, Dondorp e.a., 2012), alsmede de derde evaluatie van de Embryowet (Dondorp, Ploem e.a., 2021).

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

4.2.1. België

In België luidt artikel 5 onder 4° van de Wet betreffende het onderzoek op embryo's in vitro dat het verboden is om 'onderzoek of behandelingen met een eugenetisch oogmerk uit te voeren, dit wil zeggen gericht op de selectie of de verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort'. Deze wetsbepaling impliceert dat reproductieve kiembaanmodificatie is toegestaan mits deze geen eugenetisch oogmerk heeft. Deze conclusie is tevens bevestigd in het politieke debat voorafgaand aan de inwerkingtreding van de wet.[41] Wat wordt verstaan onder het begrip 'eugenetisch' en wat de reikwijdte van dit begrip is, blijft open voor interpretatie.[42] Dat deze onduidelijkheid mogelijk in de toekomst voor problemen kan zorgen, werd in hetzelfde debat erkend, maar er is tot dusver nog geen actie ondernomen om helderheid over deze kwestie te verschaffen.

4.2.2. Duitsland

De wetgeving die in Duitsland geldt voor het handelingen met geslachtscellen en embryo's is restrictief.[43] Dit geldt ook voor kiembaanmodificatie: de Duitse embryobeschermingswet (Embryonenschutzgesetz) stelt het strafbaar om de genetische informatie van de kiembaancel kunstmatig te wijzigen, alsmede om een gewijzigde kiembaancel te gebruiken voor bevruchting.[44] Dit impliceert een verbod op zowel reproductieve kiembaanmodificatie als op het gebruik van deze techniek voor onderzoeksdoeleinden. De wetsbepaling voorziet echter in een uitzonderingsgrond als het gaat om een kiembaancel die zich buiten het lichaam bevindt en elk gebruik voor bevruchting is uitgesloten. Dit zou betekenen dat kiembaanmodificatie voor onderzoeksdoeleinden toch is toegestaan.[45] Dit werd in 2019 tevens opgemerkt door de Duitse Ethische Raad die, met het oog op nieuwe technologische ontwikkelingen, pleitte voor een eenduidige en omvattende regeling van kiembaanmodificatie.[46] Tot dusver is de Duitse embryobeschermingswet echter onveranderd gebleven sinds haar inwerkingtreding in 1990.

4.2.3. Verenigd Koninkrijk

In het Verenigd Koninkrijk (VK) is het sinds de wijziging van de Human Fertilisation and Embryology Act in 2008 geoorloofd om kiembaanmodificatie toe te passen voor wetenschappelijk onderzoek, mits hiervoor een vergunning is verkregen.[47] De vergunning wordt verleend door de Human Fertilisation and Embryology

41 Senate, Parliamentary Documents (2001-01, no. 2-695/1, 2000), p. 5-6.

42 G. Pennings, 'The Regulation of Human Germline Genome Modification in Belgium', in: A. Boggio e.a., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science; a Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press 2020, p. 266-280.

43 Op Europees niveau kennen bijv. ook Ierland, Italië en Oostenrijk een zeer restrictieve wetgeving.

44 Embryonenschutzgesetz (ESchG) § 5 Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen: '(1) Wer die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.'

45 Bijvoorbeeld onderzoek met iPS-cellen. Zie: Deutscher Ethikrat, *Eingriffe in die menslichen Keimbahn*, 2019; Deutscher Ethikrat 2014, p. 6-7.

46 Deutscher Ethikrat, *Intervening in the Human Germline: executive summary & recommendations*, p. 13-14. Origineel: Deutscher Ethikrat, *Eingriffe in die menslichen Keimbahn*, 2019.

47 De HFE Act kwam in 1990 tot stand.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

Authority (hierna: HFEA) die de afgifte daarvan bepaalt aan de hand van de noodzakelijkheid van het onderzoek voor bevordering van een of meer van de acht in de wet genoemde (en ruim omschreven) medische doelen of voor kennisvergaring. De Engelse wetgeving laat niet toe dat de cellen met gewijzigd kern-DNA in het kader van een voortplantingsbehandeling worden gebruikt. In eerste instantie gold dit verbod ook voor cellen met gewijzigd mtDNA, maar sinds 2015 wordt het wijzigen van mtDNA met behulp van 'mitochondrial replacement therapy' voor klinische doeleinden toelaatbaar geacht.[48] Hier zijn echter wel voorwaarden aan verbonden, die zijn uitgewerkt in de Mitochondrial Donation Regulation 2015.[49]

4.2.4. Spanje

Spanje heeft het Biogeneeskundeverdrag niet alleen ondertekend, maar ook geratificeerd. De Spaanse wetgeving laat ruimte voor genetische modificatie van het 'pre-embryo', waarmee een in-vitro-embryo wordt bedoeld, met een therapeutisch oogmerk. Artikel 13 van de Wet 14/2006 luidt dat 'elke ingreep voor therapeutische doeleinden op het pre-embryo uitsluitend tot doel mag hebben een ziekte te behandelen of overdracht ervan te voorkomen, waarbij er een redelijke mogelijkheid van behandeling bestaat'.[50] Het tweede lid van dit artikel schetst een aantal voorwaarden waaraan dient te worden voldaan voordat de modificatie mag worden uitgevoerd. De Wet 14/2007 betreffende biomedisch onderzoek bevat echter een veel striktere bepaling omtrent kiembaanmodificatie en stelt in artikel 74 dat 'het uitvoeren van een eventuele ingreep gericht op het aanbrengen van een wijziging in het genoom van het nageslacht' wordt beschouwd als een zeer ernstige overtreding waar een strafrechtelijke sanctie op staat.[51] Deze strafbaarheid ziet echter niet op het vervangen van een 'slecht' gen door een goede versie van hetzelfde gen.[52] Het lijkt er dus op dat preventief-therapeutische modificatie van de kiembaancellen door de Spaanse wetgeving acceptabel wordt geacht.

4.2.5. Australië

Volgens artikel 15 van de Australische Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act uit 2002 pleegt een persoon een strafbaar feit wanneer deze, intentioneel, 'het genoom van een menselijke cel op een zodanige manier wijzigt dat de

48 Parliamentary business; Publications & records; Human Fertilisation and Embryology, 3 februari 2015; www.publications.parliament.uk/pa/cm201415/cmhansrd/cm150203/debtext/150203-0002.htm#15020348000001

49 Parliament UK (2015). The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015.

50 Art. 13 Wet 14/2006 (26 mei 2006) betreffende technieken van kunstmatige voortplanting. Origineel: Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, Artículo 13. Técnicas terapéuticas en el preembrión. '1. Cualquier intervención con fines terapéuticos sobre el preembrión vivo in vitro sólo podrá tener la finalidad de tratar una enfermedad o impedir su transmisión, con garantías razonables y contrastadas.'

51 Art. 74 Wet 14/2007 (3 juli 2007) betreffende biomedisch onderzoek. Origineel: Artículo 74 Infracciones C) Son infracciones muy graves: a) 'La realización de cualquier intervención dirigida a la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.'

52 I. de Miguel Beriain & C.M. Romeo Casabona, 'The Regulation of Human Germline Genome Modification in Spain', in: Boggio e.a. 2020, p. 358-379.

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

wijziging erfelijk is voor afstammelingen van degene van wie de cel werd veranderd'.[53] Bij deze overtreding geldt een gevangenisstraf van vijftien jaar. Uit deze wetsbepaling volgt dat het gebruik van kiembaanmodificatie voor reproductieve doeleinden verboden is,[54] maar of kiembaanmodificatie in het kader van onderzoek tevens onder de reikwijdte van dit verbod valt, staat ter discussie.[55] Al in 2005 werd door het Australische Legislation Review Commitee geadviseerd om kiembaanmodificatie voor onderzoek onder voorwaarden expliciet toe te staan zolang er geen sprake zou zijn van terugplaatsing, maar deze aanbeveling werd niet overgenomen door de Australische wetgever.[56]

5. Wetenschappelijke ontwikkelingen

De introductie van CRISPR-Cas9 heeft het medisch-wetenschappelijk onderzoek naar kiembaanmodificatie een flinke impuls gegeven. Aan de hand van het in paragraaf 2 besproken onderscheid tussen kern-DNA en mtDNA worden de wetenschappelijke ontwikkelingen besproken en wordt stilgestaan bij de risico's en de problemen die vooralsnog aan klinische toepassing van CRISPR-Cas9 in de weg staan.

5.1. Kiembaanmodificatie van kern-DNA

De eerste onderzoeken naar de klinische mogelijkheden van CRISPR-Cas9 werden voornamelijk uitgevoerd op dieren.[57] In 2015 werd de techniek voor het eerst toegepast op het kern-DNA van niet-levensvatbare menselijke embryo's om een bloedafwijking te corrigeren.[58] De beoogde wijziging op de *target site* bleek echter maar deels succesvol (20%) en legde verschillende risico's van de toepassing van CRISPR-Cas9 bloot. Ook in vervolgonderzoek is het succespercentage laag en worden vergelijkbare risico's geconstateerd.[59] Deze risico's zijn: *off-target*- en *on-target*-schade, mozaïcisme en antagonistische pleiotropie. Bij *off-target*- en *on-target*-schade worden bij de toepassing van kiembaanmodificatie onbedoelde aanpassingen elders in het genoom gemaakt. Bij *off-target*-schade gebeurt dit op een andere plek dan de *target site*; bij *on-target*-schade is de aanpassing wel op (of in de buurt van) de *target*

53 Art. 15 Wet betreffende het verbod op menselijk klonen voor reproductie uit 2002. Origineel: Section 15, Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act 2002.

54 Er heerst onduidelijkheid over de zinsnede 'degene van wie de cel werd veranderd', hetgeen impliceert dat dit verbod alleen geldt voor kiembaanmodificatie in het kader van reproductief klonen.

55 M. Taylor-Sands e.a., 'Legality of Embryonic Gene Editing in Australia', *Journal of Law and Medicine* 2018-2, p. 356-373.

56 The Lockhart Report, Commonwealth of Australia, Melbourne, 2005, p. 171.

57 Zie bijv. H. Wang, H. Yang, C.S. Shivalila, M.M. Dawlaty, A.W. Cheng, F. Zhang & R. Jaenisch, 'One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering'. *Cell* 153 (2013), p. 910-918.

58 Liang et al., 'CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triponuclear zygotes'. *Protein & Cell* (2015).

59 Dit werd ook in vervolgonderzoek geconstateerd. Zie: Kang et al., 'Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing', *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 33(5) (2016), p. 581-588; Ma et al. 'Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos.' *Nature* 548(7668) (2017), p. 413-419.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

site, maar niet beoogd. De schade manifesteert zich in verschillende vormen, zoals deleties of inserties van DNA, of herschikkingen van het genoom.[60] De gevolgen voor het toekomstige kind zijn lastig te bepalen; maar dat dit potentieel gezondheidsschade kan aanrichten, staat vast.[61] In geval van mozaïcisme is de beoogde wijziging niet in alle cellen aangebracht en dus bestaat het embryo (en het eventuele toekomstige kind) uit zowel niet-gewijzigde als gewijzigde cellen. Dit heeft niet alleen tot gevolg dat het gewenste effect van de kiembaanmodificatie verminderd is, maar ook dat de precieze effecten van het 'gemixte' genotype lastig te analyseren zijn.[62] Bovendien is ook mozaïcisme geassocieerd met gezondheidsrisico's voor het toekomstige kind.[63] Tot slot, antagonistische pleiotropie verwijst naar het risico dat de aanpassing in één gen ter voorkoming van een ziekte of aandoening, tegelijkertijd een andere ziekte of aandoening kan veroorzaken. Dit heeft te maken met het feit dat één gen vaak meerdere functies heeft, waarbij het 'corrigeren' voor de ene functie vervolgens in het nadeel kan werken van de andere functie.[64]

Er zijn inmiddels wel strategieën ontwikkeld om de kans op mozaïcisme en *off-target*-effecten van kern-DNA modificatie te verminderen en de efficiëntie ervan te verhogen, maar het blijft een grote uitdaging om nadelige effecten van deze techniek te voorkomen. Er is bovendien nog onvoldoende inzicht in de mogelijkheden om *on-target*-schade te voorkomen; hiernaar zal verder onderzoek moeten worden gedaan.[65] Vooral ook om deze reden roept de medisch-wetenschappelijke wereld op tot een moratorium op klinische toepassing van kern-DNA-modificatie met behulp van CRISPR-Cas9; eerst zal meer grip moeten worden gekregen op de huidige risi-

60 M. Kosicki et al., 'Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements', *Nat. Biotechnol*. 36, p. 765-771, https://doi.org/10.1038/nbt.4192 (2018); Adikusuma et al., 2018, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124720306422#bib1; Owens et al., 2019, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124720306422#bib14; Shin et al., 2017, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124720306422#bib17.

61 J.C. Harper & G. Schatten 'Are we ready for genome editing in human embryos for clinical purposes?' *European Journal of Medical Genetics* 62(8) (2019); F. Alkan, A. Wenzel, C. Anthon, J.H. Havgaard & J. Gorodkin, 'CRISPR-Cas9 off-targeting assessment with nucleic acid duplex energy parameters', *Genome Biol*. 19 (2018) p. 1-13; L.M. Petek, D.W. Russell & D.G. Miller, 'Frequent endonuclease cleavage at off-target locations in vivo.' *Mol Ther*. 18(5) (2015), p. 983-986. ; Kim et al., 2015; De Miguel Beriain & Del Cano, 2018.

62 M. Mehravar, A. Shirazi, M. Nazari & M. Banan 'Mosaicism in CRISPR/Cas9-mediated genome editing' *Dev. Biol*., 445 (2) (2019), p. 156-162.

63 T. Ishii 2017b, 'Reproductive medicine involving genome editing: clinical uncertainties and embryological needs', *Reproductive Biomedicine Online* 34: 27-31. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.09.009.

64 A.J. Carter & A.Q. Nguyen (2011), 'Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles', *BMC Med Genet*. 12(12); p. 160.

65 T. Koo, J. Lee & J. Kim, 'Measuring and reducing off-target activities of programmable nucleases including CRISPR-Cas9', *Molecules and Cells*, 38(6) (2015), p. 475-481; S.Q. Tsai, & J.K. Joung, 'Defining and improving the genome-wide specificities of CRISPR-Cas9 nucleases', *Nature Reviews Genetics*, 17(5) (2016), p. 300-312; H. Ledford, 'CRISPR gene editing in human embryos wreaks chromosomal mayhem', *Nature* (583) 2020, p. 17-18; N.M.E. Fogarty, N. Kubikova e.a., 'Frequent loss-of-heterozygosity in CRISPR-Cas9-edited early human embryos', *bioRxiv* 31 oktober 2020.

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

co's en problemen.[66] Dit advies werd in 2018 door de Chinese onderzoeker Jiankui He in de wind geslagen. In een YouTube-video kondigde hij aan dat drie kinderen waren geboren met een door hem gewijzigd CCR5-gen, hetgeen hen resistent moest maken tegen hiv. Naast de wereldwijde ophef die het experiment teweegbracht op ethisch vlak, werden er zorgen geuit over het (aanzienlijke) risico op de hiervoor genoemde problemen van mozaïcisme en *on-* en *off-target*-schade.[67] De kinderen zullen daardoor levenslang geobserveerd moeten worden om de precieze gevolgen voor de gezondheid te kunnen bepalen.

5.2. Kiembaanmodificatie van mtDNA

De CRISPR-Cas9-techniek kan ook worden aangewend voor het aanpassen van het mtDNA. Hier zijn vergelijkbare risico's aan verbonden als bij kiembaanmodificatie van het kern-DNA. De andere methode die kan worden gebruikt is *mitochondrial replacement therapy* (MRT), waarbij afwijkend mtDNA van een draagster met kinderwens wordt vervangen door 'gezond' mtDNA van een eiceldonor. Er zijn bij deze behandeling gameten van drie personen betrokken: de wensmoeder (die een mitochondriale DNA-aandoening heeft), de wensvader en de eiceldonor. Doel van MRT is voorkomen dat nageslacht wordt geboren met de mitochondriale aandoening van de wensmoeder. Er is nog maar weinig bekend over de klinische toepassing van MRT; onderzoek naar MRT is kostbaar en tijdrovend en de beschikbaarheid van eiceldonoren is beperkt. De onzekerheden met betrekking tot ziektepreventie (werkt het wel?), compatibiliteit van de ontvanger-donor (is er een geschikte match?) en de gevolgen voor de gezondheid van het kind na de behandeling (wat als het niet werkt of als er geen match is?) belemmeren wereldwijde klinische implementatie. Niettemin zijn in enkele landen al wel de eerste stappen gezet. De eerste 'three-parent baby' na MRT is voor zover bekend in 2015 geboren in Mexico.[68] In 2017 werd in het Verenigd Koninkrijk een vergunning afgegeven voor het uitvoeren van klinisch onderzoek naar MRT. Ook in Oekraïne (2017) en Griekenland (2019) werden kinderen verwekt met behulp van MRT.[69] Over de gezond-

66 E. Lanphier, F. Urnov, S.E. Haecker, M. Werner & J. Smolenski, 'Don't edit the human germ line', *Nature* 519 (2015), p. 410-411; International Society for Stem Cell Research, 'The ISSCR Statement on Human Germline Modification', (2015), via: www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-statement-on-human-germline-genome-modification.pdf?sfvrsn=2; International Bioethics Committee, *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, UNESCO, SHS/YES/IBC-22/15/2 REV.2 (Parijs, 2 oktober 2015), par. 107; E.S. Lander, F. Baylis, F. Zhang, E. Charpentier, P. Berg, C. Bourgain & E.L. Winnacker, 'Adopt a moratorium on heritable genome editing', *Nature*, 567(7747), (2019), p. 165-168.

67 H. Wang & H. Yang, 'Gene-edited babies: What went wrong and what could go wrong', *PLOS Biology* 17(4) (2019): e3000224; A. Hershlag & S.L. Bristow, 'Editing the human genome: where ART and science intersect', *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(8) (2018), p. 1367-1370.

68 J. Zhang, H. Liu e.a., 'Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease', *Reprod Biomed Online* (34) 2017, p. 361-368; J. Hamzelou. '"3-parent baby" Success', *New Sci*. 2016;232(3093):8-9.

69 D. Walas, '3 parent baby- a ground breaking pronucleus transfer, interview with Nadiya Clinic', Egg Donation Friends. 2019 www.eggdonationfriends.com/3-parent-baby-groundbreaking-pronucleus-transfer-interview-with-nadiya-clinic; T. Kokkinidis, 'Three-parent baby boy born in Greece in medical breakthrough', *Greek Reporter* 2019, via https://greekreporter.com/2019/04/11/three-parent-baby-boy-born-in-greece-in-medical-breakthrough/.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

heidstoestand van deze kinderen zijn nog geen wetenschappelijke publicaties verschenen.

6. Ethische dissensus

Over de toelaatbaarheid van klinische kiembaanmodificatie bestaan vanuit het ethisch perspectief verschillende opvattingen. Zo wordt als belangrijk argument pro kiembaanmodificatie naar voren gebracht dat de techniek mogelijkheden biedt om de overdracht van ernstige genetische afwijkingen aan het nageslacht tegen te gaan, uiteraard onder de voorwaarde dat deze techniek veilig en effectief kan worden toegepast. Dit is een belangrijk voordeel dat niet alleen grote impact heeft op de gezondheid van het toekomstige kind, maar indirect ook op het welzijn van de wensouders: zij kunnen hun kinderwens in vervulling laten gaan zonder het risico te hoeven nemen dat hun toekomstige kind zal lijden aan een ernstige erfelijke ziekte. Ook de samenleving kan er in enige mate belang bij hebben dat er minder kinderen worden geboren met een ernstige genetische afwijking als dat tot gevolg heeft dat daardoor minder beroep op schaarse middelen (zorgverzekeringsbudget en zorgpersoneel) hoeft te worden gedaan.

De bezwaren die vanuit ethiek en rechtsfilosofie tegen kiembaanmodificatie pleiten, zijn onder te verdelen in 'categorische' en 'risico-gerelateerde' bezwaren.[70] Categorische bezwaren zijn principieel van aard: de kritiek van sommige auteurs, zoals Van Beers, komt er in de kern op neer dat het aanpassen van het menselijke genoom op gespannen voet staat met respect voor de menselijke waardigheid.[71] Vanuit die optiek gezien heeft eenieder recht op het erven van een genetisch patroon dat niet kunstmatig is aangepast, zoals ook verwoord in de aanbeveling van de Parlementaire Assemblee van de Raad van Europa inzake 'genetic engineering' uit 1982.[72] Deze visie ziet men ook terug in andere internationale documenten en vormt een belangrijke grondslag voor het verbod op reproductieve kiembaanmodificatie.[73]

De risico-gerelateerde bezwaren betreffen zowel de in paragraaf 5 besproken medische risico's van kiembaanmodificatie voor de gezondheid van het toekomstige

70 G. de Wert, B. Heindryckx, G. Pennings, et al., 'Responsible innovation in human germline gene editing. Background paper to the Recommendations of the ESHG and ESHRE', *Eur J Hum Genet* 2018;26(4):450-470; G.M.W.R. de Wert & W.J. Dondorp, 'Voorwaardelijke toelating van kiembaanmodificatie is ethisch verantwoord', *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2022, p. D62-69.

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

72 Parliamentary Assembly, Recommendation 934 (1982). Aan een afwijzende of meer kritische houding ten aanzien van kiembaanmodificatie kan niet alleen een 'indirect consequentialistische' argumentatie ten grondslag liggen (het individu maakt aanspraak op het erven van een onveranderd genetisch patroon), maar ook een 'direct deontologische' argumentatie (kiembaanmodificatie is 'intrinsiek verwerpelijk'). Gezondheidsraad/COGEM, *Ingrijpen in het DNA van de mens; morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*, Den Haag: Gezondheidsraad 2017, p. 54.

73 Zie ook par. 4.1. onder 'Internationale wetgeving'.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

kind en diens eventuele nageslacht als de maatschappelijke risico's die (klinische) toepassing van deze ingrijpende techniek met zich mee kan brengen. Indien kiembaanmodificatie kan worden aangewend om te voorkomen dat genetische aandoeningen worden overgedragen aan het nageslacht, heeft dit mogelijk ook gevolgen voor de wijze waarop binnen de maatschappij wordt aangekeken tegen personen die lijden aan die aandoeningen. Zij kunnen als minderwaardig worden gezien ten opzichte van mensen die deze aandoeningen niet hebben (meegekregen), waardoor hun gelijkwaardigheid en positie binnen de samenleving in het gedrang kunnen komen.[74] Daarnaast is niet ondenkbaar dat er sociale druk kan ontstaan op (wens)ouders die in het kader van zwangerschap bewust een groot risico op een kind met een ernstige genetische aandoening willen nemen. Immers, waarom zouden zij dat doen als dit risico kan worden weggenomen?[75]

Een ander argument dat contra kiembaanmodificatie in stelling wordt gebracht, is het risico dat deze techniek op een gegeven moment ook voor mensverbetering of *'human enhancement'* zal worden ingezet.[76] Kiembaanmodificatie wordt dan toegepast om 'normale' eigenschappen van het toekomstige kind, zoals intelligentie of empathie, te verbeteren. Een dergelijke ontwikkeling kan worden geassocieerd met 'eugenetica' (het verbeteren van het menselijk ras). Het zogeheten 'hellend vlak'-argument luidt als volgt: als we de stap naar het voorkomen van ernstige aandoeningen met behulp van kiembaanmodificatie eenmaal hebben gezet, zal ook de stap naar het toepassen van deze techniek voor mensverbetering vroeg of laat volgen, alleen al omdat er geen scherpe grens is tussen genezen en verbeteren. Welnu, als we dit laatste niet willen, moeten we ook afzien van het eerste.[77] Overigens is mensverbetering via kiembaanmodificatie (voorlopig) nog niet in zicht. Zowel genetica als erfelijkheid zijn buitengewoon complex: veel 'normale' eigenschappen vinden hun oorsprong in een ingewikkeld, interactief netwerk waarbij vele genen plus omgevingsfactoren gezamenlijk verantwoordelijkheid dragen voor (de mate van) manifestatie bij het nageslacht.[78] Bovendien dient de erfelijke achtergrond

74 Dit is ook wel het 'expressivist'-argument. Zie: E. Parens & A. Asch, 'The disability rights critique of prenatal genetic testing. Reflections and Recommendations', *Hastings Cent Rep* (29) 1999, p. S1-22.

75 Eenzelfde discussie heeft zich afgespeeld met betrekking tot preconceptie en prenatale testen. Zie: Gezondheidsraad. *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*, Den Haag: Gezondheidsraad 2013.

76 Het begrip 'mensverbetering' kan in dit kader ruim of smal worden uitgelegd. Volgens de ruime definitie betreft 'mensverbetering' alle mogelijke manieren waarop de mens en diens functioneren kunnen worden verbeterd. De smalle definitie ziet slechts op manieren die het gevolg zijn van technologisch ingrijpen in de biologie van het menselijk lichaam. Zie Europees Parlement, *Human enhancement study*. Science and technology Options Assessment, onderzoeksrapport, 2009. p. 71; Gezondheidsraad/COGEM, *Ingrijpen in het DNA van de mens; morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*, Den Haag: Gezondheidsraad 2017, p. 56; M. Schermer, *Van genezen naar verbeteren?*, oratie Erasmus Universiteit Rotterdam, 2012, p. 8.

77 B. van Beers, 'Welkom in de CRISPR-dierentuin; juridische grenzen aan genetische modificatie van het nageslacht in het CRISPR-tijdperk', *NJB* 2019, p. 1722-1730.

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

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

van een eigenschap substantieel te zijn, wil aanpassing daarvan tot mensverbetering kunnen leiden.[79]

De kritiek op deze vermeende 'categorische' en 'risico-gerelateerde' bezwaren zal in de volgende paragraaf uitvoerig worden besproken.

7. Beschouwing

Uit de derde evaluatie van de Embryowet komt naar voren dat de medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen rond kiembaanmodificatie, zoals CRISPR-Cas9, veelbelovend zijn, maar stagneren omdat onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van toepassing van deze nieuwe technologieën in de kliniek (preklinisch onderzoek) niet mogelijk is.[80] Artikel 24 onder g Embryowet laat dergelijk onderzoek niet toe en de wetsbepaling laat ook geen ruimte om het verbod voor bepaalde vormen van klinisch onderzoek (onder voorwaarden) op te heffen. Daardoor kunnen er geen verdere stappen in de richting van een verantwoorde invoering van dit soort nieuwe technieken in de reproductieve geneeskunde worden gezet. Dat dit door artikel 24 onder g veroorzaakte knelpunt van de Embryowet een kleine twintig jaar na inwerkingtreding uit evaluatieonderzoek naar voren komt, kan voor de regering geen verrassing zijn. Al vele jaren geleden is talloze malen gewezen op het belang van preklinisch veiligheidsonderzoek. Bovendien was de Minister van VWS met het oog op de wetenschappelijke ontwikkelingen oorspronkelijk al van plan om in de wet een *tijdelijk* moratorium op reproductieve kiembaanmodificatie op te nemen. Het werd vanwege de inwerkingtreding van Europese richtlijn inzake klinische proeven met geneesmiddelen in 2001, die een verbod op reproductieve kiembaanmodificatie bevatte, toch een verbod voor onbepaalde tijd.

In paragraaf 6 kwam al naar voren dat opheffing van het categorische verbod van kiembaanmodificatie in de visie van sommigen strijdigheid oplevert met respect voor de menselijke waardigheid en dat een dergelijke stap ook op maatschappelijke bezwaren en medische risico's stuit. De vraag is echter: zijn deze tegenargumenten voldoende overtuigend om de weg naar klinische toepassing van kiembaanmodificatie op voorhand af te sluiten? Wij denken van niet.

79 Ook omgevingsfactoren bepalen voor een belangrijk deel hoe de intelligentie van een persoon zich ontwikkelt.

80 De fase van wetenschappelijk onderzoek naar veilige en effectieve toepassing van nieuwe technologieën is onderdeel van een stappenplan van verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingsgeneeskunde. Zie: Gezondheidsraad. *IVF: afrondende advisering. Pre-implantatie genetische diagnostiek, Onderzoek gericht op verbetering van IVF, Onderzoek met menselijke embryo's, Nabeschouwing*, Den Haag: Gezondheidsraad 1998, p. 77-83. Verantwoorde introductie van reproductieve kiembaanmodificatie is verder uitgewerkt door de European Society of Human Genetics en de European Society of Human Reproduction and Embryology. Zie: G. de Wert, G. Pennings, A. Clarke, e.a. 'European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology. Human germline gene editing: recommendations of ESHG and ESHRE', *Eur J Hum Genet*. 2018;26, p. 445-449. doi:10.1038/s41431-017-0076-0 (Medline).

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

Allereerst de opvatting dat opheffing van het verbod zou indruisen tegen respect voor de menselijke waardigheid. Dat standpunt lijkt door de Nederlandse wetgever niet, of althans niet in die mate, te worden gedeeld. Zo blijkt uit de memorie van toelichting van de Embryowet dat het toenmalige kabinet zich ten tijde van de totstandkoming van de Embryowet juist afvroeg of het ook mogelijk is dat de ontwikkelingen op het gebied van kiembaanmodificatie op de betekenis van de menselijke waardigheid een nieuw perspectief bieden in de zin dat klinische toepassing van reproductieve kiembaanmodificatie de kwaliteit en gezondheid van de mens aanzienlijk kan verbeteren. In elk geval is er vanuit de regering nooit een principieel argument tegen kiembaanmodificatie in de discussie over het verbod naar voren gebracht. We stellen daarom vast dat de betekenis van de menselijke waardigheid niet eenduidig is en vanuit meerdere perspectieven benaderd kan worden.[81] Enerzijds is er het standpunt dat de menselijke waardigheid als fundamenteel rechtsbeginsel geen principiële bezwaren oplevert tegen kiembaanmodificatie, anderzijds is er de visie dat de menselijke waardigheid wel degelijk tot elementaire bezwaren tegen de toepassing van kiembaanmodificatie aanleiding geeft.[82] Deze visie moet zeker ook bij het debat over handhaving van het verbod uit artikel 24 onder g worden betrokken, maar tegelijkertijd moet voorkomen worden dat de discussie over de wetsbepaling wordt 'gegijzeld'. Deze context – van verschillende visies op de implicaties van de menselijke waardigheid – zou onzes inziens (net als bij de regulering van andere gevoelige onderwerpen, zoals pre-implantatie genetisch testen of euthanasie) vooral tot uitdrukking moeten komen in een set van *zorgvuldig onderbouwde voorwaarden* waaronder de toepassing van kiembaanmodificatie toelaatbaar wordt geacht.[83]

Wat te denken van de maatschappelijke bezwaren tegen opheffing van het categorische verbod, zoals de vrees voor druk vanuit de samenleving en *human enhancement*-praktijken. Wij menen dat dergelijke argumenten niet per se aan toelating van reproductieve kiembaanmodificatie in de weg hoeven te staan.[84] Ter illustratie zij gewezen op pre-implantatie genetisch testen (PGT), voorheen pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) genoemd, waarbij via embryoselectie wordt voorko-

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

82 G. de Wert e.a., *Advies erfelijkheid: maatschappij en wetenschap; over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie*. Den Haag: Gezondheidsraad 1989.

83 In het rapport *Een ongekend begin* van het Wetenschappelijk instituut van het CDA wordt ook verwezen naar de belofte die de technologie met zich meebrengt en dat het per definitie afwijzen van ingrijpen in de mens niet de juiste keuze is. Daarbij wordt gesteld dat wel rekening gehouden dient te worden met (o.a) de overweging dat 'de mens een intrinsieke waardigheid kent'. Dit impliceert dat het ingrijpen in de mens en de menselijke waardigheid naast elkaar kunnen bestaan. Zie: Wetenschappelijk instituut voor het CDA, *Een ongekend begin. Technologie en ethiek aan het begin van het leven*, Den Haag, 2022, p. 100.

84 Zie De Wert & Dondorp (2022) voor uitgebreide toelichting op het maatschappelijke bezwaar: de vrees dat kiembaanmodificatie zal worden gebruikt voor mensverbetering.

Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2023 (47) 2
doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

men dat een genetische aandoening door het nageslacht wordt geërfd.[85] In combinatie met ivf worden embryo's zonder de genetische aandoening in kwestie geselecteerd voor plaatsing in de baarmoeder. Zoals ook geldt voor andere voortplantingstechnieken kan inmiddels worden gesproken van een zorgvuldig gereguleerde PGT-praktijk, waarvoor een breed maatschappelijk draagvlak bestaat. In de PGT-praktijk is de toepassing van embryoselectie in veel landen nog altijd louter 'medisch' en is geen sprake geweest van 'afglijden' naar ongewenste praktijken waarbij embryo's worden geselecteerd op basis van gewenste niet-medische eigenschappen. Kortom, de naar voren gebrachte maatschappelijke risico's die kleven aan de mogelijkheid van reproductieve kiembaanmodificatie ter voorkoming van erfelijke ziekten bij het nageslacht kunnen onzes inziens grotendeels worden weggenomen als we deze stap op uiterst zorgvuldige wijze zetten. Dat betekent dat er op grond van wet- en regelgeving randvoorwaarden moeten gelden die de zorgvuldigheid van die praktijk waarborgen en dat er via transparantie ook maatschappelijke controle op die praktijk mogelijk is.[86] Ook van belang is dat de grenzen van wat toelaatbaar wordt geacht zorgvuldig worden bewaakt en geëvalueerd, te meer aangezien zich ten gevolge van weer andere technologische ontwikkelingen, zoals volledige genoomanalyse, voortdurend nieuwe mogelijkheden rond reproductieve geneeskunde aandienen.[87] Het spreekt voor zich, maar uiteraard moeten we ten slotte ook bewaken dat er binnen de samenleving altijd ruimte blijft voor (zorgverlening aan) ouders en hun kinderen die mét een genetische aandoening op de wereld gekomen zijn.

Last but not least de medische risico's die aan reproductieve kiembaanmodificatie kleven. Om daarop meer zicht te krijgen is preklinisch veiligheids- en effectiviteitsonderzoek van groot belang. Hoewel het huidige verbod ex artikel 24 onder g Embryowet daarvoor strikt genomen geen belemmering vormt, zijn de mogelijkheden hiertoe vooralsnog beperkt, met name ook vanwege het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoeksdoeleinden. Als het veld hierdoor sterk ontmoedigd wordt om preklinisch onderzoek te doen, kan dat verstrekkende gevolgen hebben voor het onderzoeksklimaat in Nederland. Het is, onzes inziens, dan ook gewenst dat de overheid het belang van preklinisch onderzoek blijft bena-

85 De auteurs hanteren hier de smalle definitie van 'mensverbetering', PGT wordt doorgaans niet beschouwd als mensverbetering door technologisch ingrijpen in de biologie van het menselijk lichaam zelf, alsmede omdat het een variant is van IVF. Zie: S. Franklin, 'Better by design?', in: P. Miller & J. Wilsdon, *Better Humans? The politics of human enhancement and life extension*, Londen, 2006, p. 86-94. Voor uitleg over de smalle en ruimte definitie van het begrip 'mensverbetering' zie: Europees Parlement, *Human enhancement study*. Science and technology Options Assessment, onderzoeksrapport, 2009. p. 71; Gezondheidsraad/COGEM, *Ingrijpen in het DNA van de mens; morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*, Den Haag: Gezondheidsraad 2017, p. 56; M. Schermer, *Van genezen naar verbeteren?*, oratie Erasmus Universiteit Rotterdam, 2012, p. 8.

86 Dit werd tevens geadviseerd door Gezondheidsraad en COGEM. Zie: Gezondheidsraad/COGEM, *Ingrijpen in het DNA van de mens; morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*, Den Haag: Gezondheidsraad 2017, p. 60-70.

87 G. de Wert & W. Dondorp. 'Selectie van "het best mogelijke" kind is stap te ver', *Trouw* 14 juli 2022, p. 18.

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

drukken,[88] en bovendien zo snel mogelijk duidelijkheid biedt over welke richting zij uit wil met het huidige verbod op klinische toepassing van kiembaanmodificatie.

Wat dit laatste betreft, menen wij – in het voetspoor van onder andere de derde evaluatie van de Embryowet – dat er goede argumenten zijn om het categorische verbod op reproductieve kiembaanmodificatie in artikel 24 onder g Embryowet te vervangen door voorwaardelijke toelating. De regering zou parallel hieraan op EU-niveau dienen aan te kaarten dat de ECTR daarvoor een obstakel vormt.[89] Hiernaast is het van belang dat de wetgever ook de aanbeveling tot opheffing van het verbod tot het speciaal kweken van embryo's voor onderzoek overneemt,[90] wil het noodzakelijke preklinische onderzoek daadwerkelijk van de grond kunnen komen. Op internationaal niveau zijn voorts twee zaken essentieel. Ten eerste dat binnen de internationale medisch-wetenschappelijke gemeenschap die betrokken is bij kiembaanmodificatie een standpunt wordt ingenomen over wat een verantwoorde introductie van kiembaanmodificatie inhoudt. Ten tweede dat de potentiële impact van de onlangs in werking getreden ECTR en het daarin opgenomen verbod op klinische proeven voor kiembaangentherapie en de mogelijke belemmeringen die daarvan uitgaan voor preklinisch onderzoek, in beeld worden gebracht.[91]

8. Ter afsluiting

Op 17 oktober 2022 verscheen het standpunt van de regering naar aanleiding van de derde wetsevaluatie. Daaruit wordt duidelijk dat het huidige kabinet (Rutte IV) er niets voor voelt het pad te betreden dat leidt tot opheffing van het verbod op klinische kiembaanmodificatie (van kern-DNA); de aanbeveling daarover (aanbeveling 11 van het evaluatierapport) zal niet worden overgenomen. De belangrijkste argumenten voor die koers zijn dat de huidige kiembaanmodificatietechnieken nog niet veilig en effectief genoeg zijn en dat klinische toepassing nog 'relatief ver weg is'.[92] Hoewel het kabinet het belang van preklinisch onderzoek naar veilige en effectieve toepassing van kiembaanmodificatie erkent en de zin van dergelijk onderzoek onderstreept, voelt het kabinet er vooralsnog weinig voor om daarvoor het verbod op het tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijke doeleinden op te

88 Zie aanbeveling 12 evaluatierapport (Dondorp, Ploem e.a., 2021): 'Onderstreep het belang van preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van reproductieve kiembaanmodificatie, ook als het verbod in artikel vooralsnog van kracht blijft.'

89 Zie aanbeveling 11 evaluatierapport (Dondorp, Ploem e.a., 2021): 'Zet de benodigde stappen om het categorische verbod op reproductieve kiembaanmodificatie in artikel 24, onderdeel g, Embryowet te vervangen door voorwaardelijke toelating.'

90 Zie aanbeveling 4 evaluatierapport (Dondorp, Ploem e.a., 2021): 'Maak een einde aan het als tijdelijk moratorium bedoelde verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet op het doen ontstaan van menselijke embryo's voor andere doeleinden dan het laten ontstaan van een zwangerschap.' Dit belang van opheffing wordt zelfs door de christendemocratische partij CDA erkend. Zie: Wetenschappelijk instituut voor het CDA, *Een ongekend begin. Technologie en ethiek aan het begin van het leven*, Den Haag, 2022, p. 95.

91 Zie art. 90 ECTR. Zie voor kritiek hierop: M. Cornel & M. Smalbrugge, 'Kiembaanmodificatie: waarom mag het niet?', *Ned Tijdschr Geneeskd* (163) 2019, p. D4211. G. de Wert e.a. (2018) p. 447.

92 *Kamerstukken II* 2021/22, 30486, nr. 27.

doi: 10.5553/TvGR/016508742023047002002

Dit artikel uit Tijdschrift voor Gezondheidsrecht is gepubliceerd door Boom juridisch en is bestemd voor anonieme bezoeker

heffen, zoals door de onderzoekers is aanbevolen in aanbeveling 12. Over het indertijd in de memorie van toelichting van de Embryowet ingenomen standpunt dat er geen principiële bezwaren zijn tegen toekomstige introductie van reproductieve kiembaanmodificatie en, sterker nog, dat een dergelijke ontwikkeling, mits veiligheid en effectief, niet strijdig hoeft te zijn met de menselijke waardigheid, wordt niet meer gerept. Een dergelijk wetgevingsbeleid is moeilijk 'toekomstbestendig' te noemen.