

Reactie Erasmus MC: Consultatie wijzigen embryowet

Auteurs: dr.ir. Willy M Baarends, dr. ir. Esther B. Baart, prof.dr. Joost Gribnau en dr. Derk ten Berge

Ernstige zorgen over wetenschappelijke waarborgen

Met de voorgestelde wijziging maken wij ons ernstige zorgen over de waarborging van wetenschappelijk onderzoek omdat door de wijziging er onduidelijkheid zal gaan bestaan onder onderzoekers over de mate van vrijheid die zij zullen hebben. Zo zijn er bepalingen opgenomen in dit voorstel die vragen oproepen en daarmee mogelijk ook de wetenschappelijke onderzoeksruimte zullen beperken. Hierbij zit de zorg met name bij artikel 1, lid b.

Artikel 1

a. entiteit die het resultaat is van het samensmelten van een door het menselijk lichaam geproduceerde eicel met een of meer door het menselijk lichaam geproduceerde zaadcellen; of

b. entiteit met een menselijk nucleair genoom die het resultaat is van het samensmelten van een in vitro geproduceerde geslachtscel met een of meer door het menselijk lichaam geproduceerde geslachtscellen of andere in vitro geproduceerde geslachtscellen, van het samenbrengen van pluripotente stamcellen, van celkerntransplantatie of van een andere wijze van tot stand komen, **waarvan redelijkerwijs verwacht kan worden** dat die zich vanaf *het moment van totstandkoming* tot en met het stadium waarin een primitiefstreep verschijnt of zou kunnen verschijnen, **hetzelfde ontwikkelt** als een entiteit als bedoeld onder a;

Redelijkerwijs is niet eenduidig

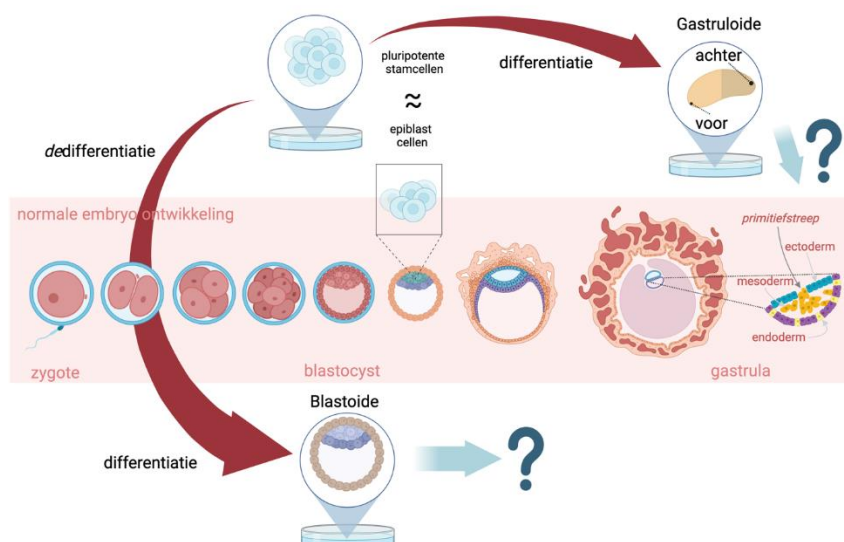
In deze tekst wordt er gesproken over een 'redelijkerwijze verwachting' over de ontwikkeling richting het stadium van de primitiefstreep die zich '*hetzelfde ontwikkelt*' '*vanaf het moment van totstandkoming*'. Deze zin is niet eenvoudig eenduidig te interpreteren. Wanneer kun je redelijkerwijs verwachten dat iets zich "hetzelfde" kan ontwikkelen? Moet er een bepaalde mate van gelijkenis zijn op basis van gen- of eiwit-expressie? In welke mate dan? Het is ook niet duidelijk hoe een gelijkenis is vast te stellen met "een entiteit zoals bedoeld onder a" omdat als deze ontstaan *in vivo* ze niet beschikbaar zijn en *in vitro* tot stand gebrachte "entiteiten zoals bedoeld onder a" zijn vanwege andere bepalingen in deze wet ook niet of beperkt beschikbaar.

Wat is het moment van totstandkoming? Is dit het moment waarop de pluripotente cellen worden samengebracht en onder invloed van groeifactoren worden gestimuleerd om zich te ontwikkelen, of het moment waarop je ze blastoid of gastruloid noemt? En welk moment is dit dan? Een eenduidige definitie van het moment van totstandkoming van een embryo model lijkt ons het moment waarop de cellen van het model de gelegenheid krijgen om te zichzelf te organiseren onder invloed van factoren in het kweekmedium. Dat is ook het moment waarop je er iets over embryonale ontwikkeling van kunt leren en waarop je het gaat bestuderen.

Daarnaast is de primitiefstreep een kenmerk van een zeer vroeg stadium in de ontwikkeling, wat weinig zegt over de mate waarin de structuur daadwerkelijk overeenkomstige capaciteiten vertoont met een embryo zoals gedefinieerd onder Artikel 1a. Dus in hoeverre er bij een bepaalde structuur sprake is van redelijkerwijs hetzelfde uitgroeien tot een primitiefstreep valt op deze manier juridisch, maar ook onderzoekstechnisch, lastig te zeggen.

Op dit moment kunnen we echter wél zeggen dat voor de gastruloids (embryomodel dat het gastrula stadium nabootst), geldt dat de manier waarop ze zich vormen vanaf het moment van totstandkoming totaal anders is dan wat redelijkerwijs mag worden verwacht op basis van een entiteit als bedoeld onder a (zie figuur 1). In feite valt dit model daarmee dan dus op dit moment per definitie niet binnen de regelgeving van deze wet. Voor het vormen van blastoids en gastruloids worden eerst pluripotente stamcellen samengebracht die een "epiblast-achtige" identiteit hebben (zie figuur 1).

➔ Toelichting op figuur 1 (z.o.z): Relatie tussen huidige modellen voor humane embryo-ontwikkeling die ontstaan door het samenvoegen van pluripotente stamcellen en de humane embryo-ontwikkeling in vivo. De start van dergelijke modellen is een samenvoeging van pluripotente stamcellen die qua eigenschappen ongeveer overeenkomen met epiblast cellen (~), die in vivo voorbestemd zijn om het eigenlijke embryo te vormen.



Figuur 1: Vorming van blastoids en gastruloids

- **Blastoids:** Om deze te vormen moeten deze epiblast-achtige cellen zich onder invloed van de kweekomstandigheden eerst gedeeltelijk trans-of dedifferentiëren om daarna hypoblast en trophoblast-achtige cellen te kunnen vormen. De cellen moeten dus als het ware eerst “terug in de tijd” om daarna richting blastoid te differentiëren. Dit proces wordt bestudeerd in deze modellen, en de blastoid voldoet daarmee dus niet aan het criterium dat redelijkerwijs verwacht kan worden dat deze zich hetzelfde zal ontwikkelen als een embryo zoals gedefinieerd onder 1a.
- **Gastruloids** Om deze te vormen moeten de epiblast-achtige cellen met behulp van andere groeifactoren gestimuleerd worden om zich tot een structuur te ontwikkelen waarin een “voorkant” en achterkant” ontstaat en zich ook verschillende celtypen vormen die normaal gesproken ontstaan als de primitiefstreep zich vormt. De primitiefstreep zelf is echter niet aanwezig. Voorspeld kan worden dat zich in geoptimaliseerde modellen wel een primitiefstreep zal kunnen ontwikkelen, maar deze vormt zich dan op een andere manier omdat de extra-embryonale weefsels ontbreken.

Dus als we in deze modellen op een ongewone manier de primitiefstreep laten vormen, of andere structuren (zoals bepaalde celtypen) die op datzelfde moment behoren te ontstaan, valt het model buiten de definitie, *ongeacht wat het ontwikkelingspotentieel is*. Het lijkt ons wenselijk om dit criterium te vervangen door bijvoorbeeld de vorming van (voorloper stadia van) kritieke orgaansystemen met duidelijk gedefinieerde functionaliteit.

Artikel 10

De centrale commissie geeft slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol betreffende wetenschappelijk onderzoek met embryo's waarmee geen zwangerschap tot stand wordt gebracht, indien:

- redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap of, als het embryo's betreft die tot stand worden gebracht door het samenbrengen van pluripotente stamcellen, de medische of biologische wetenschap;

Artikel 12

- Dit artikel is niet van toepassing op embryo's die tot stand worden gebracht door het samenbrengen van pluripotente stamcellen.

Artikel 25

Het is verboden: a. een menselijke en een dierlijke geslachtscel samen te brengen met het oog op het doen ontstaan van een meercellige hybride;
b. een uit menselijke en dierlijke dan wel alleen **menselijke cellen bestaande chimaera-embryo** zich langer dan **veertien dagen te laten ontwikkelen** of in te brengen in een mens of een dier;
c. een embryo in te brengen in een dier;
d. een dierlijk embryo in te brengen in een mens;
e. in afwijking van artikel 24, onderdeel e. een embryo dat tot stand is gebracht door het **samenbrengen van pluripotente stamcellen zich langer te laten ontwikkelen dan tot het verschijnen van kenmerken, omschreven bij algemene maatregel van bestuur;**

De grens op veertien dagen geeft geen duidelijkheid

Bij artikel 25 zijn er twee elementen in de tekst die wij zorgelijk achten, namelijk onderdeel b & e. In artikel b wordt er verwezen naar artikel 24 lid e. (veertiendagengrens). Het probleem met de veertiendagengrens is vooral de onduidelijkheid over wanneer die veertien dagen precies ingaat. Is dat vanaf het moment dat er cellen bij elkaar gebracht worden tot 14 dagen daarna? Of is de veertiendagen grens bereikt op het moment dat het stadium waarop primitiefstreep zich vormt bereikt is? Het verwijzen naar een bepaalde grens kunnen we redelijkerwijs begrijpen. Desalniettemin zouden bepaalde kenmerken die de entiteit vertoont beter te hanteren zijn dan een specifiek aantal dagen. Het lijkt ons dan van belang om de grens die gesteld wordt af te laten hangen van een ethisch onderbouwde argumentatie betreffende het moment waarop een embryo of embryoachtige structuur een dermate beschermwaardigheid heeft dat onderzoek niet moet worden toegestaan. Daaropvolgende komen we op lid e.

Wetenschappelijk onderzoek vraagt lange termijnperspectief

In lid e. is sprake van een Algemene Maatregel van Bestuur (AMvB). Een AMvB kan zonder tussenkomst van de Staten-Generaal door de regering worden vastgesteld. Waar het gaat over het scheppen van duidelijkheid zijn wij er geen voorstander van om bij nieuwe regeringen te moeten afwachten wat het besluit zal zijn. Onderzoekstrajecten vragen om een lange termijnperspectief en daarbij heeft duidelijke verankering door middel van een wetgevingsproces waarbij de Staten-Generaal betrokken is een grotere voorkeur. In deze verwoording vrezden wij voor politiek gedreven belangen in plaats van belangen die gestoeld zijn op een wetenschappelijke basis.

Juist ook in verband met onze reactie geplaatst onder artikel 1 is het vanuit een onderzoeksperspectief belangrijk te vermelden dat er ernstige belemmeringen zijn als men geconfronteerd wordt met:

1. een embryomodel gebaseerd op het samenbrengen van pluripotente stamcellen dat niet verder mag ontwikkelen dan het stadium waarin de primitiefstreek zich vormt.
2. een embryomodel gevormd uit in vitro geproduceerde geslachtscellen dat alleen kan worden gegenereerd als het zich *niet* kan ontwikkelen tot het stadium waarin de primitiefstreek zich vormt (dit model valt nu niet onder de uitzonderingen benoemd in artikel 10 en 12).

Ad 1) Veel belangrijke processen met betrekking tot het ontstaan van bepaalde celtypen vinden pas plaats nadat de primitiefstreep zich heeft gevormd. Hierdoor kunnen belangrijke wetenschappelijke inzichten in deze processen niet verkregen worden.

Ad2) Dit maakt het onmogelijk om de aller vroegste stadia te onderzoeken die volgen op de eerste klievingsdeling. Dit is juist een belangrijke potentie van dit type structuren, want deze stadia gaan vooraf aan de stadia waarin de embryomodellen die het resultaat zijn van het samenvoegen van pluripotente stamcellen zich reeds bevinden. Bovendien maakt deze wetgeving het onmogelijk om een begin te maken met het vaststellen van de functionaliteit van uit iPSC gekweekte geslachtscellen. Dit is noodzakelijk voor toekomstige overwegingen rondom het al dan niet gebruiken van in vitro gegenereerde geslachtscellen voor reproductieve doeleinden.

Ook is het zorgelijk dat door de onduidelijkheid over de mate waarin de embryomodellen zich ontwikkelen zoals een entiteit onder de definitie 1a, de huidige gastruloid modellen al sowieso niet passen in de definitie zoals gesteld onder 1b, en dus volledig buiten deze regelgeving zouden vallen. Vanwege al deze overwegingen herhalen wij ook graag nog wat de Gezondheidsraad op 31 oktober 2023 heeft gezegd in haar advies rondom de embryowet. De Gezondheidsraad adviseert namelijk, op eerder verzoek van de minister van VWS, om de veertiendagengrens in de Embryowet aan te passen naar 28 dagen. Juist in het belang van wetenschappelijke ontwikkeling die de volksgezondheid ten goede zal komen. Daarnaast adviseren wij om embryomodellen uit in vitro gegenereerde geslachtscellen onder dezelfde uitzonderingsregel te laten vallen als modellen die ontstaan zijn door het samenbrengen van pluripotente stamcellen, om deze geslachtscellen functioneel te kunnen karakteriseren en om onderzoek aan deze vroegste stadia van embryo-ontwikkeling mogelijk te maken.

Concluderend

- **Vraag 1: Biedt de wijziging genoeg waarborgen voor onderzoek met embryo's en embryoachtige structuren of andere embryomodellen) zonder de wetenschappelijke vooruitgang onnodig te belemmeren?**
- **Vraag 2: Biedt de definitie (genoeg) duidelijkheid voor verschillende soorten embryoachtige structuren?**

Deze wijziging vinden wij momenteel niet voldoende. De beoogde waarborgen in de wet blijven in het voorstel nog vooral onduidelijkheid oproepen. Als er gekozen wordt voor ruimte voor onderzoek is het vanuit wetenschappelijk perspectief juist minder noodzakelijk om allerlei definities te gaan zoeken en formuleringen die vragen oproepen en belemmeringen zullen opleveren. Juist ook omdat de wetenschap zich zal blijven ontwikkelen en er dan ook weer nieuwe manieren zullen ontstaan om embryoachtige structuren te ontwikkelen. De wet en de wijzigingen zoals deze nu zijn geformuleerd zullen ertoe leiden dat we als onderzoekers beperkt worden in onze rol om op verantwoorde manier wetenschappelijke vooruitgang te boeken die de volksgezondheid ten goede komt.

Het is belangrijk om embryo's te kunnen maken voor onderzoek. Om (ziekte) modellen te kunnen ontwikkelen, moeten we juist eerst modellen ontwikkelen die representatief zijn voor wat er tijdens normale humane ontwikkeling gebeurt. Dat geeft de belangrijke meerwaarde ten opzichte van onderzoek met diermodellen. Daar moet de wetgeving dan vervolgens heldere kaders voor scheppen zodat we op ethisch en maatschappelijke verantwoorde wijze wetenschappelijk relevante bevindingen kunnen doen die uiteindelijk ten goede komen aan de algemene gezondheid en het welzijn.

Indien onderzoek met embryomodellen onder de Embryowet gaat vallen, zal de administratieve last voor de onderzoeker, maar ook het controlerend orgaan enorm toenemen. Het format van het huidige standaard onderzoeksdossier vraagt informatie die grotendeels irrelevant is voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Het ontwikkelen van een toegespitst format zou zeer wenselijk zijn. Ook is het van belang onnodige vertraging in de voortgang van het onderzoek te beperken, door het instellen van een ter zake kundige beoordelingscommissie met een korte doorlooptijd. Hierbij zou een eenvoudige definitie, waar alle embryo-achtige modellen onder vallen enorm helpen, waarbij dan een duidelijke grens wordt gesteld tot welke type(s) functionaliteit(en) deze zich mogen ontwikkelen en de kweek wordt beëindigd. Investeren in een dergelijke vlotte procedure is een voorwaarde om het wetenschappelijk onderzoek op verantwoorde wijze uit te kunnen voeren en tegelijkertijd aan het front te kunnen blijven van nieuwe innovaties in dit veld.