**Position paper in het kader van het rondetafelgesprek inzake de Embryowet, 4 juni 2018.**

Prof. Dr. C. de Die-Smulders, klinisch geneticus en Dr. A. van Montfoort, onderzoeker embryologie Maastricht UMC+

De standpunten in deze paper zijn verwoord op persoonlijke titel. Deze zijn onder andere gebaseerd op ervaren belemmeringen in wetenschappelijk onderzoek met embryo’s, met de toepassing van (innovatieve) technieken en met onderzoek ter bevordering van de kwaliteit van behandelingen van paren met een fertiliteitsprobleem al dan niet in combinatie met een erfelijke aandoening (preimplantatie Genetische Diagnostiek=PGD).

*-Gevolgen van het voorgenomen beleid voor onderzoek in Nederland en voor de positie van het wetenschappelijk onderzoek in Nederland ten opzichte van andere landen.*

Uit de brief van de Minister van VWS dd. 7 december 2017 blijkt dat de minister voornemens is het wijzigingsvoorstel, waarin het onder strikte voorwaarden mogelijk is om voor onderzoek embryo’s te kweken, niet in te dienen. Vanuit wetenschappelijk en klinisch oogpunt is dit een onwenselijke ontwikkeling.

Kwaliteit en veiligheid

In de voortplantingsgeneeskunde zijn in het verleden nieuwe technieken zoals IVF en ICSI geïmplementeerd, zonder of na zeer beperkt vooronderzoek. Dit geldt ook voor de nog vrij nieuwe PGD techniek. Tegenwoordig is er brede consensus dat preklinisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van nieuwe medische technieken noodzakelijk is voor introductie. Echter, binnen de voortplantingsgeneeskunde is en blijft dit problematisch, omdat daarvoor het benodigde materiaal ontbreekt. De zogenaamde restembryo’s (embryo’s die overgebleven zijn na een vruchtbaarheidsbehandeling) die wel gebruikt mogen worden voor onderzoek, zijn maar op zeer beperkte schaal beschikbaar en niet altijd geschikt, omdat deze al een behandeling hebben ondergaan, in een verder stadium van ontwikkeling zijn, of afwijkend zijn bijvoorbeeld een afwijkende morfologie hebben of een genetische afwijking.

Fundamenteel en translationeel onderzoek

De belemmering is niet alleen van toepassing voor preklinisch onderzoek naar de ontwikkeling en veiligheid van (nieuwe) voortplantingstechnieken, maar zeker ook voor fundamenteel en translationeel wetenschappelijk onderzoek. Juist hiervoor zijn embryo’s of gameten nodig die zich normaal ontwikkelen, en zich in een vroeg ontwikkelingsstadium bevinden. Zo is het bijvoorbeeld van belang om de invloed van omgevingsfactoren op de epigenetische samenstelling van het embryo te bestuderen in de eerste paar dagen van de ontwikkeling. In het verleden zijn nieuwe embryo kweekmedia in de IVF praktijk geïntroduceerd zonder uitgebreid voorafgaand veiligheidsonderzoek terwijl inmiddels bekend is dat dergelijke toepassingen implicaties (kunnen) hebben voor meerdere generaties.

Positie ten opzichte van het buitenland

In een aantal andere landen, zoals België, de UK, China en delen van de VS is onderzoek met speciaal voor de wetenschap tot stand gebrachte embryo’s (kweekembryo’s) wel toegestaan en gaan de ontwikkelingen snel. In België mogen volgens de wet sinds 2003 onder bepaalde voorwaarden embryo’s gecreëerd worden voor onderzoek. Uit vorig jaar gepubliceerd onderzoek bleek dat in de periode 2007-2015, het aandeel kweekembryo’s binnen het embryo-onderzoek klein is; 8% (n=1236) van de totale hoeveelheid embryo’s (n=15811) voor onderzoek waren kweekembryo’s[[1]](#footnote-1). Het toestaan van de creatie van kweekembryo’s onder strikte voorwaarden lijkt vooralsnog niet tot een ongeremde productie van dit type embryo’s te leiden.

In het buitenland werden recent de eerste stappen in de richting van kiembaan DNA-modificatie en -reparatie gezet. Dit zijn technieken die in de toekomst waarschijnlijk zeer belangrijk gaan worden bij de behandeling van erfelijke aandoening of van vormen van kanker waarbij erfelijke afwijkingen in de tumor worden gevonden. De al bestaande achterstand in Nederland zal onherroepelijk toenemen. Bovendien, zal het nodig blijven de in het buitenland ontwikkelde technieken, alsnog preklinisch te testen (op kweekembryo’s) om na te gaan of de resultaten reproduceerbaar zijn en de techniek ook in Nederlandse handen werkt.

Ook onderzoek naar de ontwikkeling van artificiële gameten met als uiteindelijke doel paren met een onvervulde kinderwens alsnog de mogelijkheid te geven om een genetisch eigen kind te krijgen, zal onder de huidige wetgeving niet in Nederland uitgevoerd kunnen worden.

De recente ontwikkeling van zogenaamde synthetische embryo’s**[[2]](#footnote-2)** door Nederlandse onderzoekers is een veelbelovende optie voor sommige embryo onderzoeken. Behalve dat het hier voorlopig alleen om muis embryo’s gaat, zijn deze embryo’s om dezelfde reden als restembryo’s niet geschikt voor alle typen onderzoek; ze hebben al bepaalde behandelingen ondergaan en missen de vroege ontwikkelingsstadia van een embryo. Dergelijke synthetische embryo’s zouden eventueel gebruikt kunnen worden voor fundamenteel (voor) onderzoek, echter menselijke kweekembryo’s zijn nodig om in de preklinische fase de effectiviteit en veiligheid van nieuwe technieken te onderzoeken.

*-Hoe verhouden onderzoek met pluripotente stamcellen en onderzoek met embryo’s zich tot elkaar? Wat is het verschil ten aanzien van het te verwachten resultaat? Wat is de meerwaarde van onderzoek met embryo’s?*

Het gebruik van pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten of bijvoorbeeld ter behandeling van onvruchtbaarheid zal eerst uitgebreid getest moeten worden voor klinische toepassing aan de orde is. Dit is onder de huidige wetgeving niet mogelijk. De toepassing van pluripotente stamcellen zal een andere zijn dan dat van onderzoek met (kweek) embryo’s.

- *Wat betekent dit voorgenomen beleid voor een aantal toekomstige ouders? Over hoeveel mensen gaat het, over welke aandoeningen gaat het?
- Wat betekent de wijziging van de Embryowet die wel doorgevoerd wordt in de praktijk?*
Uit de brief van minister Schippers dd.23.02.2017 en de daaropvolgende brief van minister de Jong dd. 07.12.2017 blijkt dat wordt voorgesteld de Embryowet te wijzigen op het punt van het toestaan van geslachtsselectie voor bepaalde erfelijke aandoeningen. In de praktijd betreft dit de erfelijke oogziekte Leber heriditaire opticus neuropathie (LHON). Bij LHON is het risico voor jongens/mannen op plotseling optredend ernstig visusverlies op relatief jonge leeftijd 50%, terwijl dit voor meisjes/vrouwen 10% is. Door geslachtsselectie met alleen plaatsing in de baarmoeder van een vrouwelijk embryo, kan een aanzienlijke risicoreductie bereikt worden. Dit is des te meer van belang omdat er heden ten dage nog geen andere techniek bestaat die LHON bij nakomelingen kan voorkomen. Prenatale diagnostiek voor de LHON mutatie in het mitochondriële DNA is niet van toepassing omdat deze mutatie vrijwel altijd in alle cellen voorkomt. Het betreft naar schatting rond de 5 paren per jaar die geslachtsselectie middels PGD voor LHON zullen vragen.

Ook erfelijke borst- en eierstokkanker wordt in de stukken genoemd. Dit betreft de situatie dat er na PGD met onderzoek van de BRCA mutatie geen enkel embryo vrij is van de mutatie en er dus geen embryo in de baarmoeder geplaatst kan worden. In een dergelijke uitzonderlijke situatie zou er eventueel in nauw overleg met de wensouders een mannelijk embryo met de mutatie geplaatst kunnen worden. De achtergrond is dat voor mannen het risico op borstkanker veel lager is dan voor vrouwen. Hoe dit is de praktijk precies gestalte zal krijgen, en hoeveel paren hiervan gebruik gaan maken is nog niet bekend. Wij verwachten dat deze situatie zich slechts enkele malen per jaar zal voordoen.

Voor andere aandoeningen die slechts gedeeltelijk door erfelijke factoren veroorzaakt worden en een ongelijke geslachtsverdeling hebben, blijft het verbod op geslachtsselectie (terecht) van kracht.

Concluderend zijn de nu voorgenomen veranderingen in de Embryowet die betrekking hebben op een verruiming van het toestaan van geslachtsselectie dus slechts “een druppel op een gloeiende plaat” en voor weinig paren van toepassing

*- In hoeverre heeft discussie over onderzoek met embryo’s al plaatsgevonden en hoe breed maatschappelijk is deze gevoerd?*

Dit is niet ons specifieke aandachtsgebied. Er zijn een aantal opiniestukken verschenen in de media Echter of deze de mening van een selecte groep representeren of dat dit algemeen gedragen standpunten zijn, is niet te zeggen.

- *Welke punten moeten meegenomen worden in de evaluatie van de Embryowet?*

Onderzoekers zijn gebaat bij duidelijkheid over het gebruik van rest- en kweekembryo's voor kwaliteitsdoeleinden en wetenschappelijk onderzoek. Een breed gedragen maatschappelijk besluit is wenselijk.

- *Welke (medisch)ethische overwegingen spelen een rol bij het al dan niet verruimen van de Embryowet?*

Dit zal in de discussie van de ethici aan bod komen.

1. Pennings G *et al.* Human embryo research in Belgium: an overview. Fertil Steril. 2017. 108(1): 96-107. [↑](#footnote-ref-1)
2. Rivron NC *et al.* Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. Nature. 2018 May;557(7703):106-111 [↑](#footnote-ref-2)