

## **Position paper ten behoeve van het rondetafelgesprek over het initiatiefwetsvoorstel tot wijziging van de Embryowet**

Bijna één op de zes paren ervaart het uitblijven van een spontane zwangerschap. In-vitrofertilisatie (IVF) kan in deze gevallen een oplossing bieden. Jaarlijks worden in Nederland meer dan 14.000 IVF-behandelingen uitgevoerd, en één op de dertig kinderen wordt geboren na IVF. Sinds de introductie van de eerste IVF-behandelingen in Nederland in 1982 zijn de IVF-technieken aanzienlijk verbeterd, mede dankzij wetenschappelijk onderzoek. Desondanks resulteert minder dan de helft van de behandelingen in een zwangerschap, en een kwart van deze zwangerschappen eindigt in een vroege miskraam.

Om de effectiviteit en veiligheid van IVF-behandelingen verder te verbeteren, is onderzoek aan embryo's in alle stadia van de pre-implantatieontwikkeling noodzakelijk, van direct na de bevruchting tot en met het blastocyststadium (5-6 dagen later). Gedurende deze eerste dagen van de embryo-ontwikkeling vinden cruciale biologische processen plaats, zoals de bevruchting zelf en de vorming van de voorkernen, gevolgd door genoomactivatie en epigenetische herprogrammering van het DNA. Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat IVF-embryo's vaak cellen bevatten met een afwijkend aantal chromosomen. Dit wordt veroorzaakt door fouten in de chromosoomverdeling in vroege embryo's en wordt beschouwd als de belangrijkste oorzaak van implantatiefalen en miskramen. Het is daarom van groot belang om de mechanismen achter deze fouten te begrijpen.

Momenteel zijn voor onderzoek uitsluitend humane restembryo's en gedoneerde embryo's na cryopreservatie beschikbaar. Deze modellen zijn echter beperkt geschikt, omdat de embryologische ontwikkeling mogelijk verstoord is of het te onderzoeken stadium reeds gepasseerd is. Dierlijke embryo's vertonen op significante punten afwijkingen in hun ontwikkeling in vergelijking met humane embryo's. Op dit moment is de enige manier om de eerste drie dagen na de bevruchting te bestuderen het gebruik van afwijkend bevruchte eicellen (1). Deze zogenaamde 3PN-embryo's worden niet teruggeplaatst in de baarmoeder en kunnen als restembryo gedoneerd worden voor wetenschappelijk onderzoek. Dit onderzoek verschaft inzicht in de vroege embryo-ontwikkeling direct na de bevruchting. De aanwezigheid van een extra set chromosomen beïnvloedt echter de ontwikkeling. Om precies te begrijpen hoe, is het noodzakelijk om ook de ontwikkeling van normaal bevruchte eicellen vanaf dag 1 te kunnen bestuderen.

Verder toont wetenschappelijk onderzoek aan dat deze 3PN-eicellen in sommige gevallen de extra set chromosomen tijdens de eerste celdeling kunnen verliezen. Nieuwe technieken voor pre-implantatie genetische testen (PGT) kunnen sinds kort nauwkeurig vaststellen of een 3PN-embryo dit succesvol heeft gedaan en geschikt is voor terugplaatsing. Hoewel dit een positieve ontwikkeling is voor IVF-patiënten die geen normaal bevrucht embryo beschikbaar hebben, zal dit er waarschijnlijk toe leiden dat deze 3PN-embryo's in de toekomst niet meer direct na de bevruchting beschikbaar zijn voor onderzoek. Er zullen dan geen alternatieven meer zijn om de eerste drie dagen na de bevruchting te bestuderen.

Naast het onderzoek naar het ontstaan van chromosoomafwijkingen is de studie van deze vroege stadia cruciaal om de impact van de kweekomstandigheden op het embryo beter te

begrijpen en deze te optimaliseren. Dit is tevens van belang voor de veiligheid en effectiviteit van nieuwe IVF-technieken (zogenaamde add-ons), waar Nederlandse patiënten momenteel steeds vaker voor naar het buitenland reizen. In de toekomst zal onderzoek nodig zijn om de mogelijkheden te beoordelen van het tot stand brengen van embryo's met eicellen of zaadcellen die uit stamcellen zijn verkregen. Dit is ook wenselijk met het oog op reproductieve kiembaanmodificatie, een techniek die het in de toekomst mogelijk kan maken voor ouders om te kiezen voor een kind zonder erfelijke aandoening.

De recent ontwikkelde embryo-achtige structuren uit stamcellen zijn veelbelovende modellen. Deze modellen bootsen echter een embryo na dat op zijn vroegst vijf tot zes dagen oud is en zijn daardoor niet geschikt voor het bestuderen van de vroege stadia. Ze kunnen wel zeer behulpzaam zijn bij het onderzoeken van de embryo-ontwikkeling rond de implantatie en daarna. Zo kunnen bijvoorbeeld signaalpaden die belangrijk zijn tijdens de embryo-ontwikkeling bestudeerd worden. Het is echter belangrijk te benadrukken dat deze modellen nog in een vroeg stadium van ontwikkeling verkeren en dat de mate waarin ze de humane embryo-ontwikkeling daadwerkelijk nabootsen nog vastgesteld moet worden. Hiervoor is vergelijkend onderzoek met echte embryo's noodzakelijk.

Anders dan in de meeste landen is de fertiliteitszorg in Nederland niet-commercieel, en een aanzienlijk aantal IVF-laboratoria is verbonden aan een universitair medisch centrum (UMC). Dit heeft geleid tot uitgebreide ervaring en internationaal erkende, unieke expertise in onderzoek met restembryo's. Ons land heeft tevens veel ervaring met en een goed functionerend systeem voor medisch-ethische toetsing van onderzoek met restembryo's. Momenteel zijn er slechts enkele landen, waaronder het Verenigd Koninkrijk en België, waar het genereren van embryo's voor onderzoek is toegestaan. Dit onderzoek vindt echter op kleine schaal plaats. Het Nederlandse onderzoeksveld zou dan ook zeker een leidende rol kunnen spelen. Dit is belangrijk om autonomie te houden in welke onderzoeksvragen beantwoord moeten, onafhankelijk van commerciële agenda's.

(1) Bij ongeveer 5% van alle bevruchte eicellen tijdens IVF-behandelingen vindt spontaan een dubbele bevruchting plaats, waarbij twee zaadcellen de eicel binnendringen. Een embryo dat hieruit ontstaat, bevat dan drie sets chromosomen in plaats van de gebruikelijke twee (één set van de zaadcel en één set van de eicel). Dergelijke bevruchte eicellen, ook wel 3PN-eicellen genoemd, kunnen zich verder ontwikkelen tot een embryo, maar hebben een zeer hoge kans om te leiden tot een afwijkende zwangerschap. Ze worden daarom in een routine IVF-behandeling verwijderd tijdens de controle op bevruchting en niet verder gekweekt.