

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Drs. S.Th.M. Hermans

Aan de staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat
Mr. drs. A.W.H. Bertram

DATUM 17 maart 2026
KENMERK CGM/260317-02
ONDERWERP Aanbieding onderzoeksrapport naar onbedoelde kiembaanmodificatie

Geachte mevrouw Hermans en mevrouw Bertram,

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) hebben laten onderzoeken wat het risico is op onbedoelde kiembaanmodificatie, met name bij nieuwe vormen van gentherapie. Hierbij bieden de CCMO en COGEM u het onderzoeksrapport '[Can new gene therapies result in unintended germline modification? Unveiling the Frontiers: Current Insights and Limits of Testing \(CGM 2025-03\)](#)' aan.

Bij kiembaanmodificatie vinden aanpassingen in geslachtscellen plaats, wat kan leiden tot (nadelige) gevolgen voor nakomelingen. Het modifieren van geslachtscellen is niet toegestaan.^a Het is daarom van groot belang te weten of onbedoelde kiembaanmodificatie als 'bijwerking' van gentherapie kan optreden en welke gevolgen dit kan hebben indien behandelde mensen later kinderen zouden willen krijgen.

Het onderzoeksrapport laat zien dat in het verleden het optreden van onbedoelde kiembaanmodificatie zeer zelden onderwerp is geweest van onderzoek. Echter, uit de beperkt beschikbare informatie komen geen aanwijzingen naar voren dat gentherapie leidt tot veranderingen in de geslachtscellen en dat de genetische aanpassingen worden doorgegeven aan het nageslacht.

a. Nederland kent een volledig verbod op doelbewuste kiembaanmodificatie (art. 24 sub g Embryowet). Klinische gentherapiestudies die resulteren in modificatie van de genetische identiteit van de kiembaan van de proefpersoon mogen niet worden uitgevoerd (art. 90 Clinical Trials Regulation 536/2014(EU)).

Op basis van deze bevindingen zien CCMO en COGEM vooralsnog dan ook geen redenen om de reeds bestaande procedures voor de risicobeoordeling aan te passen of standaard extra maatregelen voor te schrijven aan deelnemers van gentherapiestudies. Echter, vanwege de beperkte informatie, zijn CCMO en COGEM van mening dat meer onderzoek naar onbedoelde kiembaanmodificatie noodzakelijk is om de bestaande kennishiaten te kunnen overbruggen, zodat de eventuele risico's voor het nageslacht beter ingeschat kunnen worden.

1. Aanleiding voor het onderzoek naar onbedoelde kiembaanmodificatie

Gentherapieën zijn veelbelovend voor patiënten met vaak zeldzame en ernstige ziekten, voor wie meestal weinig of onbevredigende behandelopties zijn.^b Bij gentherapie wordt nieuwe genetische informatie in lichaamscellen van een patiënt ingebracht of wordt het genetische materiaal dat een ziekte veroorzaakt aangepast. Het doel is de oorzaak van ziekten weg te nemen.

Het merendeel van de huidige gentherapieën zijn gebaseerd op genetisch gemodificeerde virussen. Deze zogenaamde virale vectoren worden direct aan een patiënt toegediend (in vivo gentherapie) of worden gebruikt om afgenomen cellen van de patiënt te modifieren, waarna de cellen in de patiënt teruggeplaatst worden (ex vivo gentherapie).

Hoewel onderzoek beperkt is, wordt algemeen aangenomen dat virale vectoren de zogenaamde kiembaanbarrière bijna niet kunnen passeren en dat daardoor de genetisch aanpassingen niet doorgegeven kunnen worden aan het nageslacht. Er zijn echter aanwijzingen dat virussen de kiembaan incidenteel wel kunnen bereiken. Zo bestaat het menselijke genoom voor een aanzienlijk deel uit resterende sequenties van retrovirussen die veelal miljoenen jaren geleden circuleerden. Retrovirussen kunnen hun genoom inbouwen in het genoom van hun gastheer. Het feit dat het menselijk genoom deze restanten van virussen bevat, betekent dat ze in geslachtscellen zijn ingebouwd en dat dus de kiembaanbarrière over de eeuwen heen vele malen doorbroken is. Ook werd in een recente publicatie DNA van een virale gentherapievector onverwacht aangetroffen in de eicellen van makaken^c. Hoewel deze specifieke vector niet integreert in het genoom van de eicellen en de aanwezigheid van het DNA niet betekent dat ook kiembaanmodificatie is opgetreden, bevestigt deze publicatie dat virale vectoren incidenteel de geslachtscellen kunnen bereiken.

Het is belangrijk op te merken dat er op dit moment ook nieuwe vormen van gentherapie ontwikkeld worden die niet meer gebaseerd zijn op virale vectoren. Bij deze nieuwe gentherapieën wordt het genetische materiaal of het gereedschap om aanpassingen in het DNA

b. COGEM (2024). De waarde van gentherapie. Een verkenning van de toestroom, kosten en toegankelijkheid vangentherapieproducten. COGEM signalering CGM/240624-01

c. Assaf BT & DeKeyser JG (2026). Morphological and molecular detection of AAV vector genome and transgene mRNA in the oocytes of female cynomolgus monkey following systemic intravenous administration. Hum. Gene Ther. 10.1177/10430342251412403

van de patiënt aan te brengen, zoals CRISPR/Cas, vaak verpakt in (synthetische) vetbolletjes (lipiden). Deze afleversystemen vertonen gelijkenis met de systemen ('vesicles') die door cellen in het lichaam gebruikt worden voor onderlinge communicatie of het afvoeren van afvalstoffen. Deze (nieuwe) vormen van gentherapie worden vaak systemisch toegediend, waardoor de gentherapie breed verspreid wordt door het lichaam en de geslachtsklieren makkelijk bereikt kunnen worden.

Het kan daarom niet uitgesloten worden dat de nieuwe gentherapieën mogelijk een hoger risico hebben om de kiembaan te bereiken in vergelijking met de virale gentherapieën. Daarmee bestaat er mogelijk ook een hogere kans dat deze nieuwe gentherapieën aanpassingen in het erfelijke materiaal van geslachtscellen teweeg kunnen brengen.

2. Aanbevelingen van de COGEM en de CCMO naar aanleiding van het onderzoeksrapport

Het onderzoeksrapport is opgesteld door Sciensano en Perseus B.V. Het rapport bevat een up-to-date samenvatting van de beschikbare relevante informatie en is daardoor potentieel zeer waardevol voor zowel beleid als uitvoeringsinstanties die betrokken zijn bij de beoordeling van gentherapiestudies.^d

Uit het rapport blijkt dat er zeer beperkte kennis is over de kans dat genetische aanpassingen worden doorgegeven aan het nageslacht bij (in vivo) gentherapie. Uit de literatuuranalyse blijkt dat onderzoek naar gentherapie zich over het algemeen richt op de effectiviteit van de behandeling, waarbij de mogelijkheid van onbedoeld kiembaanmodificatie weinig tot geen aandacht krijgt. CCMO en COGEM willen echter wijzen op dit aspect van gentherapieonderzoek en adviseren de geslachtsklieren als standaard onderdeel van studies naar de verspreiding van gentherapie door het lichaam (zogenaamde biodistributiestudies) mee te nemen.

Samenvattend geven de resultaten in het rapport op dit moment geen aanleiding voor het aanpassen van bestaande procedures voor de risicobeoordeling en maatregelen bij gentherapiestudies, hoewel er vanwege de geringe hoeveelheid gegevens veel onzekerheden blijven bestaan rondom het optreden van onbedoelde kiembaanmodificatie. Echter, meer onderzoek naar het al dan niet bereiken van de geslachtsklieren is hoogst noodzakelijk. Alleen met deze informatie zal het mogelijk blijven om een afgewogen besluit te nemen bij het beoordelen van de risico's van gentherapiestudies.

d. Het rapport behandelt de verschillende vormen van gentherapie die in ontwikkeling zijn en geeft een update van de beschikbare gegevens over de verspreiding van gentherapie door het lichaam (biodistributie) en de kans dat onbedoelde kiembaanmodificatie kan optreden. Ook zijn de relevante richtlijnen voor gentherapie van onder meer de FDA en de EMA op een rij gezet. De uitkomsten van de beschikbare gegevens wijzen erop dat de kans op onbedoelde kiembaanmodificatie waarschijnlijk heel klein is.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM



Prof. dr. M. Boele van Hensbroek
Voorzitter CCMO

c.c.

- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal, Drs. S.W. Donk
- Ministerie van VWS, Directie Publieke Gezondheid (PG), Drs. F.A. van der Windt
- Ministerie van VWS, Directie Geneesmiddelen Medische Technologie (GMT), Mr. K.H.M. van Rooijen
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, afdeling Gentechnologie en Biologische Veiligheid, Drs. Y. de Keulenaar