

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer
Postbus 20901
2500 EX Den Haag


DATUM 31 januari 2019
KENMERK CGM/190131-02
ONDERWERP Update signalering 'Ingrijpen in het DNA van de mens'

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Eind november 2018 claimde de Chinese wetenschapper Dr. He Jiankui de eerste genetisch gemodificeerde (gg-)mensen te hebben gemaakt. De tweeling-meisjes zouden begin november geboren zijn en een modificatie in hun DNA hebben waarmee resistentie tegen HIV verkregen kan worden. Deze aankondiging heeft de internationale discussie over kiembaanmodificatie bij mensen in een stroomversnelling gebracht. Het nieuws is inmiddels bevestigd door de Chinese autoriteiten.

Met gene editing technieken zoals CRISPR-Cas kunnen sinds enkele jaren snel, eenvoudig en specifiek wijzigingen in het DNA worden aangebracht.¹ Dit biedt ook mogelijkheden voor de ontwikkeling van kiembaanmodificatie, waarbij het DNA van mensen blijvend en in opeenvolgende generaties veranderd kan worden, bijvoorbeeld om erfelijke aandoeningen te voorkomen. Kiembaanmodificatie bij mensen is in de meeste landen, waaronder Nederland, bij wet verboden en roept zowel technische, juridische als ethische vragen op. De COGEM bracht hierover in 2017 samen met de Gezondheidsraad een rapport uit.²

In deze brief informeert de COGEM u over de ontwikkelingen sinds haar vorige signalering en scherpt zij haar aanbevelingen aan.



Wetenschapper claimt eerste gg-mensen

Naar aanleiding van eerder onderzoek in 2015 met gene editing bij (niet-levensvatbare) humane embryo's in het lab (*in vitro*), kwam de discussie over kiembaanmodificatie bij mensen internationaal op de agenda, al leek klinische toepassing nog ver weg. De initiële, brede internationale aandacht voor en statements van o.a. wetenschappelijke genootschappen over kiembaanmodificatie bij mensen, suggereerden een brede consensus dat het prematuur zou zijn deze techniek toe te passen in de kliniek.

Eind november 2018 bracht Dr. He Jankui van de Southern University of Science and Technology in Shenzhen in China echter het nieuws naar buiten dat hij de eerste twee gg-mensen had gemaakt.³ Hij presenteerde de resultaten van zijn onderzoek tijdens de 2nd Global Summit on Human Genome Editing in Hongkong.

Genetisch gemodificeerde mensen: wat is er bekend?

Dr. He modificeerde het DNA van humane embryo's met behulp van CRISPR-Cas.^a Hij beoogde een specifieke deletie aan te brengen in het CCR5 gen, waarvan bekend is dat die kan leiden tot een hoge mate van resistentie tegen het Human Immunodeficiency virus (HIV). Deze mutatie komt van nature voor bij ongeveer 10% van de Noord-Europese bevolking.

Dr. He creëerde en modificeerde meerdere embryo's van een aantal stellen waarvan de vader HIV-positief was. De terugplaatsing van deze embryo's in de baarmoeder leidde tot één succesvolle zwangerschap waaruit twee meisjes werden geboren.

Tijdens zijn presentatie in Hongkong meldde Dr. He dat één van de meisjes succesvol gemodificeerd was. Bij het andere meisje was de modificatie slechts gedeeltelijk geslaagd, waardoor zij waarschijnlijk niet HIV-resistent is. Dr. He gaf aan vele testen te hebben gedaan om uit te sluiten dat de modificatie tegelijkertijd leidde tot nadelige bijeffecten (zogenoeten off-target effecten). Hij kondigde daarnaast aan dat er nog een tweede zwangerschap gaande is. Het is niet bekend of het bij deze zwangerschap gaat om een aanpassing van hetzelfde gen.

Het ziekenhuis en de universiteit in Shenzhen waar Dr. He aan verbonden was, ontkennen op de hoogte te zijn geweest van zijn experiment. De Chinese autoriteiten hebben op basis van een eerste onderzoek bevestigd dat het experiment heeft plaatsgevonden.⁴ Dr. He is ontslagen door de universiteit en onder huisarrest geplaatst. Er loopt een onderzoek naar de wetmatigheid van het experiment en de werkzaamheden van zijn lab zijn stilgelegd.

^a Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats vormt samen met het enzym cas9 een tool die gebruikt kan worden voor het gericht bewerken van het genoom van een organisme.



Internationale reacties op kiembaanmodificatie afwijzend

Zowel bij het congres in Hongkong als in de internationale media werd, op een enkele uitzondering na, afwijzend gereageerd op het nieuws over de eerste gg-mensen.

Veel wetenschappers zijn van mening dat het experiment technisch gezien prematuur is gezien de risico's en onzekerheden over de effecten van gene editing in de kiembaan.⁵ Uit de gegevens die tot nog toe bekend zijn, zou blijken dat de genetische wijzigingen niet correct zijn uitgevoerd. Zo zou het om variaties gaan van de natuurlijk voorkomende mutatie (een 32 baseparen deletie) in het CCR5 gen, waarvan onduidelijk is of deze wel leiden tot HIV-resistentie. Daarnaast zouden niet alle cellen op gelijke wijze zijn gemodificeerd, waardoor zogenaamd mozaïcisme kan ontstaan waarbij sommige cellen wel, en andere niet gemodificeerd zijn. Ook is moeilijk vast te stellen of er echt geen 'off-target effecten' hebben plaatsgevonden met mogelijk nadelige gevolgen. Dr. He voerde eerder kiembaanmodificaties uit in muizen, apen en humane embryo's (*in vitro*). Gesteld wordt dat het meeste van zijn werk hierover niet geaccepteerd werd voor publicatie in wetenschappelijke tijdschriften, wat suggereert dat het niet voldeed aan de kwaliteitseisen.⁶

Er bestaat tevens kritiek op de gekozen eigenschap voor modificatie van de eerste gg-mens. De mutatie in het CCR5 gen werd in 2015 genoemd in een lijst met natuurlijk voorkomende variaties in het menselijke DNA die voor de hand liggende kandidaten zouden zijn voor kiembaanmodificatie.⁷ De keuze van Dr. He lijkt vooral gebaseerd te zijn op de technische mogelijkheden en niet zozeer op medische noodzaak. Het CCR5 gen is uitgebreid onderzocht in zowel dieren als mensen, evenals de 32bp deletie die zou leiden tot HIV-resistentie. De door Dr. He gekozen modificatie is een vorm van preventie voor een ziekte waarvoor behandelingen beschikbaar zijn. Er zijn bovendien alternatieven voorhanden voor seropositieve ouders om gezonde kinderen te krijgen. Er is daarmee geen sprake van een medische noodzaak. Gezien de onzekerheden rondom de risico's en de onomkeerbaarheid van kiembaanmodificatie, pleiten sommige bioethici ervoor om de eerste toepassingen alleen te richten op ernstige erfelijke aandoeningen met een korte levensverwachting waarvoor geen effectieve behandelingen mogelijk zijn.⁸

Een ander bezwaar tegen de keuze voor het CCR5 gen is dat dit gen niet alleen geassocieerd is met HIV-resistentie, maar ook met een aantal andere effecten. De mutatie zou een verhoogde kans geven op complicaties bij infecties met bepaalde virussen (die ziekten veroorzaken zoals West Nile, Influenza en Tekenencefalitis).^{9,10,11} Ook zou er een verhoogde kans zijn op nadelige bijwerkingen van het Yellow fever vaccin.¹² Uit onderzoek met muizen waarbij de CCR5 mutatie was aangebracht, bleek daarnaast ook een versterkend effect op te treden op het geheugen en leervermogen.¹³ Een verbeterde cognitie is eveneens gerapporteerd bij HIV patiënten waarbij het CCR5 gen chemisch geblokkeerd werd.¹⁴



Tot slot is er veel kritiek op de ethische reflectie en waarborgen rondom het experiment van Dr. He. Naar eigen zeggen besteedde hij zorgvuldig aandacht aan *informed consent* van de betrokken koppels en had hij toestemming van de institutionele ethiekcommissie van het Shenzhen Harmonicare Women's and Children's ziekenhuis (Institutional Review Board, IRB). Hij consulteerde verschillende internationale experts en publiceerde een artikel met ethische principes voor kiembaanmodificatie.¹⁵

Er is echter onduidelijkheid over de kwaliteit van de informatie^b en de onafhankelijkheid van het *informed consent* proces, dat door Dr. He zelf werd gedaan. Hij informeerde de internationale experts waarmee hij sprak over zijn intenties, maar niet dat hij dit experiment daadwerkelijk aan het uitvoeren was.¹⁶ Hij hield zijn onderzoek buiten de openbaarheid en wist dat dit in strijd was met de wereldwijde wetenschappelijke consensus over kiembaanmodificatie.⁵ Ondertussen bereidde hij zich voor op het wereldkundig maken van zijn experiment met een reeks YouTube video's waarin hij ingaat op zijn werk en motivaties.¹⁷

Internationale wet- en regelgeving strikt, maar niet sluitend

In de meeste landen bestaat een wettelijk verbod ten aanzien van kiembaanmodificatie bij mensen.¹⁸ Daarnaast zijn er internationale verdragen en afspraken die een consensus suggereren dat de klinische toepassing van kiembaanmodificatie op dit moment een stap te ver is.^c In sommige landen is de regelgeving echter ambigu en verdragen zijn niet bindend als ze niet geratificeerd zijn door de landen die getekend hebben.

Sinds 2015 zijn er verschillende initiatieven ontplooid om de discussie over een mogelijk verantwoorde toepassing van kiembaanmodificatie te faciliteren en om regelgeving te harmoniseren. De nationale academies voor de wetenschappen uit de Verenigde Staten, Hongkong en het Verenigd Koninkrijk organiseerden twee keer een wereldwijde bijeenkomst over het onderwerp en zullen dit opnieuw doen in 2021.¹⁹ In Europa werd de *Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing* (ARRIGE)^d opgericht die beoogt een wereldwijd platform te bieden voor de ontwikkeling van een verantwoorde governance van genome editing. Eind 2018 kondigde de World Health Organisation (WHO) aan een expertpanel in te richten om wereldwijde standaarden op te stellen voor governance van kiembaanmodificatie van mensen.²⁰ De meeste van deze

^b Hij beschreef zijn werk onder meer als een project voor de ontwikkeling van een aids-vaccin en er werd beperkt en in technisch wetenschappelijk jargon aandacht besteed risico's. Het document zou vooral in gaan op het afdoen van de verantwoordelijkheid van He's team in het geval van problemen door de procedure en de rechten van beeldmateriaal van de baby's.

^c O.a. het Verdrag van Oviedo waarin een expliciet verbod is opgenomen op kweekembryo's en het modificeren van de menselijke kiembaan. Het verdrag is getekend door 35 voornamelijk Europese landen, waarbij 6 landen (waaronder Nederland) het verdrag niet geratificeerd hebben. Daarnaast is er een groot aantal landen dat het Verdrag niet getekend heeft.

^d Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing. URL: www.arrige.org (Bezocht 31 januari 2019)



initiatieven komen vanuit de wetenschappelijke hoek en zijn gericht op overleg tussen technisch-wetenschappelijke, juridische en medisch-ethische experts. Een groep Amerikaanse bioethici is bezig met een initiatief voor een '*Global Observatory for Gene Editing*'.²¹ Zij stellen dat het niet alleen aan wetenschappers en experts is om de vraag te beantwoorden of kiembaanmodificatie kan worden toegepast, maar dat dit een vraag is voor de mensheid als geheel.²² Kortom, er is een veelvoud aan initiatieven vanuit verschillende perspectieven en met verschillende doeleinden.

Na de bekendmaking door Dr. He, werd tijdens het congres echter geconcludeerd dat de in 2015 geïnitieerde zelfregulatie gefaald heeft en dat juridische modellen niet sluitend zijn op internationaal of wereldwijd niveau.⁵ Tegelijkertijd erkent men dat een passieve houding een verantwoorde omgang met de ontwikkelingen rondom de mogelijke toepassing van kiembaanmodificatie kan schaden. Hiermee rijst de vraag welke acties er ondernomen moeten worden om een verantwoorde omgang met kiembaanmodificatie mogelijk te maken.

De vraag is tevens welke rol de Nederlandse overheid en samenleving hierbij kunnen spelen. Ter ondersteuning en als input voor dit proces, doet de COGEM in deze brief enkele suggesties, voorafgegaan door observaties over de aard en de reikwijdte van het internationale debat.

Observaties ten aanzien van het internationale debat over kiembaanmodificatie

De COGEM merkt op dat het onderzoek naar het experiment van Dr. He nog gaande is en dat er nog geen onafhankelijke wetenschappelijke verificatie van de data heeft plaatsgevonden. De Chinese autoriteiten hebben echter bevestigd dat het experiment is uitgevoerd en dat er nog een zwangerschap gaande is met een genetisch gemodificeerde baby. Er is daarmee een grens doorbroken, die ook in de publiciteit en de internationale discussie niet onopgemerkt is gebleven. Uit de door Dr. He gepresenteerde gegevens blijkt dat het mogelijk is mensen genetisch te modificeren en dat (inter)nationale regels en afspraken dit niet kunnen tegenhouden.

De COGEM heeft in 2017 het rapport 'Ingrijpen in het DNA van de Mens; Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie' uitgebracht in samenwerking met de Gezondheidsraad. De COGEM en de Gezondheidsraad signaleerden dat de ontwikkelingen in onderzoek, en verdere besluitvorming op basis hiervan, vergezeld zouden moeten gaan van een dialoog, zowel met het werkveld als met het bredere publiek.

De urgentie van een maatschappelijke, ethische en juridische dialoog is met de recente ontwikkelingen verder toegenomen. Een positiebepaling en agendasetting vanuit de overheid zijn nodig, waarin zij articuleert welke rol (passief, reactief of (pro)actief) zij wil spelen in nationale en internationale initiatieven rondom deze ontwikkelingen.



Nu nadenken over scenario waarbij kiembaanmodificatie (elders) wordt toegepast

In 2015 werd nog benadrukt dat een brede maatschappelijke discussie nodig was over de wenselijkheid en toepassing van kiembaanmodificatie bij mensen. In 2018 lijkt er een verschuiving te zijn op getreden.

In diverse standpuntbepalingen concluderen wetenschappers en adviesorganen dat het experiment van Dr. He onverantwoord was en in strijd met de internationale normen.²³ Tegelijkertijd wordt ook gesteld dat het wetenschappelijke inzicht in somatische en kiembaanmodificatie snel toeneemt en dat het tijd is om een zorgvuldig, verantwoord pad uit te stippelen om tot klinische toepassing te komen. In een recent rapport van de Nuffield Council on Bioethics (Verenigd Koninkrijk) wordt gesteld dat kiembaanmodificatie bij mensen ethisch acceptabel kan zijn onder bepaalde voorwaarden. In het rapport wordt onder meer het belang van het welzijn van de gemodificeerde persoon genoemd en het niet in strijd zijn met principes van sociale rechtvaardigheid en solidariteit.²⁴

Gelet op de standpunten van individuele wetenschappers, wetenschappelijke organisaties en adviesorganen, lijken zij er vanuit te gaan dat de toepassing van kiembaanmodificatie er hoe dan ook gaat komen. De discussie schuift, met andere woorden, op van de vraag ‘of’ kiembaanmodificatie moet worden toegepast, naar de vraag ‘hoe’ (onder welke voorwaarden) dit kan worden gedaan. De verantwoordelijkheid voor het beantwoorden van deze vraag wordt vooral gelegd bij experts.^{20,23}

Dit duidt erop dat er *nu* al moet worden nagedacht over een scenario waarbij kiembaanmodificatie elders in de wereld bij mensen wordt toegepast, ongeacht de wetenschappelijke, juridische en maatschappelijke stand van zaken in Nederland.

Nu de grens van kiembaanmodificatie bij mensen lijkt te zijn overschreden, moet bijvoorbeeld rekening worden gehouden met mogelijk opkomend medisch toerisme op het gebied van kiembaanmodificatie. Dit sluit aan bij een trend van toenemende mogelijkheden om in te grijpen in het menselijke voortplantingsproces.^e Medisch toerisme speelt zich bij nieuwe of controversiële toepassingen in eerste instantie vaak af buiten het zicht van de overheid en controlerende instanties, zodat de mate waarin dat gebeurt en de daaruit volgende consequenties vooraf moeilijk te overzien zijn.²⁵ Ook moet er rekening mee worden gehouden dat commerciële toepassingen anders zijn dan verwacht of in eerste instantie beoogd.^f Door de suggestie dat de ontwikkelingen niet meer tegen te houden zijn,

^e Er worden kinderen geboren uit het genetische materiaal van drie ouders, er wordt gewerkt aan het modificeren van spermacellen en met een recent ontwikkelde techniek genaamd I-Gonad zou het proces van kiembaanmodificatie sterk vereenvoudigd, en daarmee toegankelijker worden voor onderzoekers of organisaties met een commercieel oogpunt.

^f Het creëren van baby's uit het genetisch materiaal van drie ouders werd in eerste instantie gemotiveerd door het voorkomen van erfelijke aandoeningen. Later bleek dit ook commercieel te worden toegepast om de vruchtbaarheid te verbeteren. Embryoscreening en selectie werd ontwikkeld met het oog op de mogelijkheid een



kan de indruk ontstaan dat kiembaanmodificatie uiteindelijk een individuele keuze is van wensouders. Zij zullen mogelijk geneigd zijn ervan uit te gaan dat een technologie die beschikbaar wordt gesteld, ook veilig en verantwoord is. Dergelijke ontwikkelingen maken een proactieve informatievoorziening noodzakelijk voor breder publiek, maar ook opinie- en besluitvorming op nationaal niveau.

Praktijk van kiembaanmodificatie houdt geen rekening met tempo maatschappelijk debat

In 2015 werden in de internationale media verwachtingen uitgesproken dat de eerste ggmens niet lang op zich zou laten wachten. Destijds is opgemerkt dat deze ontwikkelingen waarschijnlijk in Azië het snelst zouden verlopen, waarbij ook geopolitieke overwegingen een rol zouden kunnen spelen.²⁶ Desondanks was men wereldwijd geschokt toen het eind 2018 zover was. Dat wetenschappelijke ontwikkelingen niet wachten op het verloop van de juridische, politieke en maatschappelijke discussies, betekent echter niet dat overheid en maatschappij geen andere keuze hebben dan achterover te leunen. Discussies over onderzoek naar en het toepassen van kiembaanmodificatie liggen echter zowel politiek, maatschappelijk als juridisch gevoelig en worden vaak vooruitgeschoven, bijvoorbeeld omdat er nog geen toepassing in het verschiet ligt.^{g,h} Dit laatste argument is gezien de recente ontwikkelingen niet langer houdbaar.

Vanwege het belang en het ingrijpende, generatie-overstijgende karakterⁱ van de ontwikkelingen, is het essentieel dat zowel wetenschappers, overheid als samenleving zich een mening te vormen over deze ontwikkelingen en op professioneel, politiek en individueel niveau tot besluitvorming komen over onderzoek naar en de toepassing van kiembaanmodificatie bij mensen. Het is nu een cruciaal moment om recht te doen aan dat collectieve proces. Anders dreigt de vraag naar maatschappelijke rekenschap en verantwoording ongezien naar de achtergrond te verdwijnen.

gezond embryo zonder erfelijke aandoening terug te kunnen plaatsen, maar wordt inmiddels ook toegepast voor geslachtsselectie. Bij kiembaanmodificatie werd vooral gesproken over het voorkomen van ernstige erfelijke aandoeningen, maar de eerste geclaimde ggmensen zijn ziekeresistent.

^g In 2016 kondigde minister Schippers aan voornemens te zijn om het verbod op het creëren van embryo's voor onderzoek in bepaalde gevallen op te heffen. In het laatste regeerakkoord is dit plan echter terug in de la beland. Wel is afgesproken dat de discussie hierover gestimuleerd zal worden en gezocht zal worden naar alternatieven. URL: <https://nos.nl/nieuwsuur/artikel/2199687-nieuwe-kabinet-draait-plan-embryowet-terug-kweken-blijft-verboden.html> (Bezocht 31 januari 2019)

^h In de discussies over de modernisering van het biotechnologiebeleid werd in 2018 door stakeholders geconcludeerd dat het thema kiembaanmodificatie sterk uiteenlopende meningen oproep en pas relevant was als bouwsteen voor beleid op de langere termijn. Zie KLB (2018) [Eindrapport](#) met de opbrengsten van een gedachtewisseling tussen betrokken maatschappelijke partijen van maart tot en met oktober 2018 p. 22-27

ⁱ Daarmee onderscheidt kiembaanmodificatie zich fundamenteel van het meeste reguliere medische handelen dat zich beperkt tot één generatie.



Verdeeldheid in maatschappelijke acceptatie; noodzaak van dialoog en opinievorming

Zowel in Europa als daarbuiten zijn de afgelopen jaren opinieonderzoeken uitgevoerd die aandacht besteden aan kiembaanmodificatie bij mensen.^{27,28} Hieruit komt naar voren dat aanzienlijk een deel van de ondervraagden positief oordeelt over de toepassing van kiembaanmodificatie voor ernstige aandoeningen. Uit deze onderzoeken blijkt echter ook een terughoudendheid of afwijzing van het modificeren van de kiembaan voor andere doeleinden, bijvoorbeeld die zonder medische noodzaak. Daarnaast zijn er anderen die van mening zijn dat kiembaanmodificatie in geen enkel geval acceptabel is.²⁹ Het is mogelijk dat er een verschuiving optreedt in de richting van maatschappelijke acceptatie van de toepassing van kiembaanmodificatie. Sommige nationale en internationale opiniepeilingen lijken dit te suggereren.

De COGEM wijst erop dat het bevragen van respondenten over complexe of nieuwe technologische ontwikkelingen zijn beperkingen heeft, bijvoorbeeld door een gebrek aan informatie bij respondenten of simpelweg omdat men zich nog geen mening heeft kunnen vormen. Naar aanleiding van dergelijke peilingen kan daarom niet zonder meer gesteld worden dat er sprake is van een toenemende acceptatie.

Gezien de langlopende discussie over biotechnologie en genetische modificatie, zal de verdeeldheid en variatie in visies ten aanzien van kiembaanmodificatie naar verwachting niet overgaan in een breed gedragen consensus. In beide opzichten is een maatschappelijke dialoog, tussen mensen en partijen met verschillende standpunten en professionele en culturele achtergronden, gericht op het exploreren van verborgen vooronderstellingen en het vormen van nieuwe inzichten, van belang. Deze dialoog zou op de eerste plaats *opinievorming* moeten faciliteren. Besproken kan worden waar positieve verwachtingen of bezwaren precies over gaan, welke assumpties eraan ten grondslag liggen, en hoe de ontwikkelingen begeleid kunnen worden, bijvoorbeeld in termen van voorwaarden, handhaving en stop-go momenten in de besluitvorming. Dialoog op zichzelf zal bovendien niet automatisch resulteren in een eenduidige visie op besluitvorming over kiembaanmodificatie. Voor burgers moet duidelijk zijn of en hoe de opbrengsten van de dialoog vertaald worden naar uiteindelijke politieke besluiten om de mogelijkheden voor fundamenteel onderzoek al dan niet te verruimen, en kiembaanmodificatie al dan niet toe te staan.

Onderzoek naar en toepassing van kiembaanmodificatie onlosmakelijk verbonden

De aankondiging van Dr. He over de klinische toepassing van kiembaanmodificatie bij mensen was voor diverse onderzoekers, ook in Nederland, (opnieuw) aanleiding voor een pleidooi voor het gebruik van kweekembryo's: embryo's die speciaal geproduceerd worden voor wetenschappelijk onderzoek.³⁰ Als men de effecten van gene editing technieken als CRISPR-Cas wil onderzoeken voor kiembaanmodificatie, is het inderdaad van belang om dit



in een zo vroeg mogelijk stadium van embryonale ontwikkeling te doen. Er zijn echter ook andere argumenten voor onderzoek met kweekembryo's.^j

De COGEM wijst er op dat de discussie over wetenschappelijk onderzoek met kweekembryo's met het oog op kiembaanmodificatie niet los gezien kan worden van de bredere maatschappelijke discussie over het al dan niet toepassen van kiembaanmodificatie in de kliniek. In de praktijk lijkt dit verschil tussen onderzoek en klinische toepassing niet altijd duidelijk en kan de overstap naar toepassing snel gemaakt worden, zoals blijkt uit het experiment van Dr. He, die als wetenschapper op eigen initiatief deze stap maakte.

De discussie over het gebruik van kweekembryo's voor onderzoek gaat daarom niet alleen over veiligheid van kiembaanmodificatie, maar ook over de ethiek van wetenschappelijk onderzoek, de beschermwaardigheid van leven en de verantwoording van wetenschappers naar de (internationale) wetenschappelijke gemeenschap en de bredere samenleving. Op basis van de recente gebeurtenis, onderstreept de COGEM nogmaals het belang van kritische reflectie in de scholing van professionals ten aanzien van hun eigen onderzoek en dat van anderen.

Wetenschappers hebben gezien het ingrijpende, generatie-overstijgende en controversiële karakter van kiembaanmodificatie geen neutrale positie als enkel kennisleverancier. Het gebruik van deze kennis is onlosmakelijk verbonden met de discussie over de haalbaarheid en wenselijkheid van maakbaar menselijk leven. Uit de praktijk blijkt dat ook binnen de wetenschap en medische beroepsgroepen uiteenlopende meningen bestaan over de aanvaardbaarheid van kiembaanmodificatie. Daarom is het van belang bij discussies in (internationale) wetenschappelijke kringen niet alleen aandacht te hebben voor kennisvermeerdering maar ook voor exploratie van waarden.³¹ Daarbij verdienen ook verschillen in culturele waarden ten aanzien van wetenschappelijk onderzoek en toepassing van kiembaanmodificatie de aandacht. Deze discussies moeten niet separaat of opeenvolgend gevoerd worden, maar tegelijkertijd en interdisciplinair. Ook is het van belang om deze discussies zichtbaar te maken voor, en te voeren met de bredere samenleving. Openheid over eventuele verschillen van inzicht tussen wetenschappers, maakt wetenschappers ook tot een deel van die samenleving, en vormt daarmee een uitnodiging voor gesprek.

Inclusieve dialoog nodig over individuele en collectieve impact van kiembaanmodificatie

De discussie over de toepassing van kiembaanmodificatie betreft onderwerpen zoals veranderende definities van ziekte en gezondheid, het doneren van lichaamsmateriaal, de omgang met kweek- en restembryo's en sociale rechtvaardigheid. Om mogelijke toepassingen te evalueren wordt regelmatig een schijnbaar helder normatief onderscheid

^j Restembryo's die beschikbaar worden gesteld door wensouders na een IVF traject zijn minder geschikt omdat deze al verder ontwikkeld zijn. Daarnaast dient onderzoek met kweekembryo's ook een ander doel, namelijk het vergaren van fundamentele kennis over de humane embryonale ontwikkeling. Dit soort onderzoek is niet strikt gekoppeld aan toepassing van kiembaanmodificatie.



gemaakt tussen het voorkomen van erfelijke aandoeningen en het verbeteren van de mens (*human enhancement*). De COGEM signaleert dat deze indeling door verdergaande kennisontwikkeling en eventuele toepassingen verschuift en niet altijd recht doet aan de complexiteit van de functies van erfelijke informatie (zo blijkt bijvoorbeeld uit de multifunctionaliteit van het CCR5 gen). Genezing en verbetering zijn daarom ook vanuit technisch-wetenschappelijk oogpunt niet altijd eenduidig, en moeten in onderlinge samenhang worden besproken.

In de discussie over eventuele toepassingen kan een onderscheid gemaakt worden tussen wenselijkheid en haalbaarheid, zowel vanuit het perspectief van het individu (autonome reproductieve keuzes) als van het collectief (in wat voor samenleving willen we leven). De dialoog zal daarom zowel breed als specifiek gevoerd moeten worden. De gevolgen en impact van kiembaanmodificatie liggen in eerste instantie weliswaar bij de direct betrokkenen, patiënten en wensouders met een erfelijke aandoening, maar kiembaanmodificatie werkt door in de volgende generaties en heeft ook een effect op de aard van onze (internationale) samenleving. Daarom is het cruciaal dat ook andere betrokkenen – wetenschappers, medische professionals en het bredere publiek – deelnemen aan de dialoog (een multi-actor perspectief).³¹

In Nederland wordt in 2019 een tweejarig project gestart om de maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie vorm te geven.^k Het is een initiatief van een groot aantal partijen in Nederland die zich bezighouden met medisch onderzoek, ethiek en debat en wordt gefinancierd door VWS. Dit project biedt kansen om de genoemde dialoog proactief te faciliteren. Cruciaal voor het welslagen van een dergelijk proces is een voor burgers transparante inbedding in het politieke besluitvormingsproces: (hoe en wanneer) nemen politiek en beleid de uitkomsten mee in de (inter)nationale positionering ten aanzien van onderzoek naar en toepassing van kiembaanmodificatie?

Signalering

COGEM signaleert het volgende ten aanzien van de wereldwijde ontwikkelingen op het gebied van kiembaanmodificatie bij mensen:

- De ontwikkelingen rondom kiembaanmodificatie die de COGEM in 2017 identificeerde, doen zich sneller voor dan verwacht, zo blijkt uit de aankondiging van de eerste genetisch gemodificeerde mensen.

^k Het project ‘Maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie’ wordt uitgevoerd door een consortium bestaande uit Erfocentrum, Kennislink, Rathenau instituut, Centrum voor media & gezondheid, Erasmus MC, Amsterdam UMC, Community genetics en public health genomics, Nederlandse Patiëntenvereniging, Vereniging klinische genetica, VSOP en het RIVM.



- Ondanks een brede afwijzing van het betreffende experiment, is de discussie internationaal gezien aan het opschuiven van de vraag ‘of’ kiembaanmodificatie moet worden toegepast, naar de vraag ‘hoe’ (onder welke voorwaarden) dit kan worden gedaan.
- De internationale wetgeving is strikt, maar niet sluitend en de ontwikkelingen op het gebied van kiembaanmodificatie bij mensen kunnen waarschijnlijk moeilijk worden voorkomen.
- De geïnitieerde zelfregulering vanuit de wetenschap lijkt te hebben gefaald en heeft niet kunnen voorkomen dat een wetenschapper eenzijdig het besluit nam de afgesproken grens te overschrijden.
- De eerste toepassingen van kiembaanmodificatie bij mensen zullen naar verwachting buiten Nederland en Europa plaatsvinden. Medisch toerisme voor kiembaanmodificatie kan in de toekomst een reële mogelijkheid worden. Hierbij kan niet worden uitgesloten dat commerciële partijen zullen inspelen op individuele wensen van ouders.
- Gezien het ingrijpende en generatie-overstijgende karakter van kiembaanmodificatie bij mensen, zou besluitvorming over de toelaatbaarheid een collectief gedragen besluit moeten zijn. Daarom moet nu worden nagedacht over een scenario waarbij kiembaanmodificatie ergens in de wereld wordt toegepast, ongeacht de wetenschappelijke, juridische en maatschappelijke stand van zaken in Nederland.
- De ontwikkelingen stellen de Nederlandse overheid uiteindelijk voor twee concrete vragen:
 - 1) is het wenselijk om de mogelijkheden voor fundamenteel onderzoek met menselijke embryo's uit te breiden en het gebruik van kweekembryo's toe te staan?
 - 2) is het wenselijk om het verbod op kiembaanmodificatie op te heffen om klinische toepassing mogelijk te maken?
- Beide vragen zijn echter sterk met elkaar verbonden en de discussie hierover zou niet opeenvolgend (eerst veiligheid, dan wenselijkheid) of gescheiden in een wetenschappelijke en maatschappelijke omgeving moeten worden gevoerd.
- Het gebruik van wetenschappelijke kennis is onlosmakelijk verbonden met de discussie over de haalbaarheid en wenselijkheid van maakbaar menselijk leven. Er zal daarom niet alleen aandacht moeten zijn voor kennisvermeerdering maar ook voor exploratie van waarden en het faciliteren van opinievorming onder zowel wetenschappelijke als maatschappelijke actoren.
- De dialoog over de ethische en maatschappelijke toelaatbaarheid moet ook buiten medisch-wetenschappelijk kringen worden gevoerd om tot een breed gedragen besluit te komen over het al dan niet toestaan van kiembaanmodificatie bij mensen in Nederland.
- Hiervoor kan mogelijk worden aangesloten bij nationale en internationale initiatieven. Een maatschappelijke dialoog op zichzelf is echter onvoldoende om de ontwikkelingen rondom kiembaanmodificatie te begeleiden. Om recht te doen aan de uitkomsten van dit



proces moet overwogen worden deze expliciet te maken in een collectief gedragen besluit dat wordt vastgelegd door de overheid.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. P. Blokhuis, staatssecretaris Ministerie van VWS
 Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenW
 Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
 Dr. S.H.M. Litjens, Ministerie van VWS



Referenties

- 1 COGEM (2014). CRISPR-Cas: revolutie uit het lab (CGM/141030-01)
- 2 COGEM, Gezondheidsraad (2017). Ingrijpen in het DNA van de mens. Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie (CGM/170328-01)
- 3 Cyranoski D & Ledford H (2018). Genome-edited baby claim provokes international outcry. Nature 563(7733): 607-608
- 4 South China Morning Post (2019). China confirms birth of gene-edited babies, blames scientist He Jiankui for breaking rules. URL: <https://www.scmp.com/news/china/science/article/2182964/china-confirms-gene-edited-babies-blames-scientist-he-jiankui> (Bezocht 31 januari 2019)
- 5 Yong E (2018). 15 worrying things about the CRISPR babies scandal. The Atlantic, 3 December 2018. URL: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2018/12/15-worrying-things-about-crispr-babies-scandal/577234/> (Bezocht 31 januari 2019)
- 6 Nature editorial (2019). The blind babymaker. Nature Biotechnology 37(1):1
- 7 Knoepfler P (2015). A conversation with George Church on genomics & germline human genetic modification. URL: <https://ipsocell.com/2015/03/georgechurchinterview/> (Bezocht 31 januari 2019)
- 8 Savulescu J (2018). The fundamental Ethical Flaw in Jiankui He's alleged gene editing experiment. University of Oxford, Practical Ethics Blog, 28 November 2018. URL: <http://blog.practicaethics.ox.ac.uk/2018/11/the-fundamental-ethical-flaw-in-jiankui-hes-alleged-gene-editing-experiment/> (Bezocht 31 januari 2019)
- 9 Lim JK *et al.* (2010). CCR5 deficiency is a risk factor for early clinical manifestations of West Nile virus infection but not for viral transmission. J Infect Dis. 201:178
- 10 Falcon A *et al.* (2015). CCR5 deficiency predisposes to fatal outcome in influenza virus infection. J gen virol 96(8)
- 11 Kindberg E *et al.* (2008). A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. J Infect Dis. 197:266-9
- 12 Pulendran B *et al.* (2008). Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. J Infect Dis. 198:500-7
- 13 Zhou M *et al.* (2016). CCR5 is a suppressor for cortical plasticity and hippocampal learning and memory. Elife 2016; 5; e20985
- 14 Gates TM *et al.* (2016). Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder. AIDS 30(4): 591-600
- 15 He J. *et al.* (2018). Draft Ethical Principles for Therapeutic Assisted Reproductive Technologies. The CRISPR journal. <https://doi.org/10.1089/crispr.2018.0051>
- 16 Belluck P (2019). How to stop rogue gene-editing of human embryo's. New York Times, 23 January 2019. URL: <https://www.nytimes.com/2019/01/23/health/gene-editing-babies-crispr.html> (Bezocht 31 januari 2019)
- 17 Youtube videos He Lab. URL: https://www.youtube.com/channel/UCn_Elifynj3LrubPKHXecwQ
- 18 Araki M & Ishii T (2014). International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. Reprod. Biol. Endocrinol. 12(108)
- 19 National academies of sciences, engineering and medicine. Human genome editing initiative. URL: <http://nationalacademies.org/gene-editing/index.htm> (Bezocht 31 januari 2019)
- 20 World Health Organisation (2018). WHO establishes expert panel to develop global standards for governance and oversight of human gene editing. URL: <https://www.who.int/ethics/topics/gene-editing/en/> (Bezocht 31 januari 2019)
- 21 Jasanoff S & Hurlbut B (2018). A global observatory for gene editing. Nature 555(7697): 435-437
- 22 Hurlbut B (2019). Human genome editing: ask whether, not how. Nature 565(7738): 135
- 23 National Academies of Science. (2018) Statement by the organising committee of the second international summit on human genome editing. 29 November 2018
- 24 Nuffield Council on Bioethics (2018). Genome editing and human reproduction: social and ethical issues. URL: <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction> (Bezocht 31 januari 2019)
- 25 COGEM (2018). Do It Yourself (DIY) Gentherapie. Signalerende brief CGM/180705-01
- 26 Schaefer GO (2016). China may be the future of genetic enhancement. BBC Future, 8 augustus 2016
- 27 Insites Consulting (2017). De burger aan het woord: publieksopvattingen over modern biotechnologie.



- ²⁸ Funk C & Hefferon M (2018). Public views of gene editing for babies depend on how it would be used. Pew Research Center.
- ²⁹ Center for Genetics and Society (2015). Genetically modified humans? Seven reasons to say 'No'. Biopolitical times, 7 mei 2015.
- ³⁰ NRC (2018). Laat het verbod op kweekembryo's los. NRC 3 december 2018.
- ³¹ Tweede Kamer der Staten Generaal (2018). Evaluatie Embryowet, verslag van een rondetafelgesprek (Bijdrage Prof. H.F.M. te Molder, voorzitter subcommissie Ethiek & Maatschappelijke Aspecten van de COGEM).