

Is kiembaanmodificatie ethisch verantwoord?

Citation for published version (APA):

de Wert, G. M. W. R., & Dondorp, W. J. (2022). Is kiembaanmodificatie ethisch verantwoord? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 166, Article D6269. <https://www.ntvg.nl/artikelen/kiembaanmodificatie-ethisch-verantwoord>

Document status and date:

Published: 23/11/2022

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:

Taverne

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Is kiembaanmodificatie ethisch verantwoord?

Guido M.W.R. de Wert en Wybo J. Dondorp

Samenvatting

Omdat de normatieve bezwaren tegen (humane) kiembaanmodificatie een absoluut verbod ervan niet overtuigend onderbouwen, moet het bestaande verbod worden vervangen door een voorwaardelijke toelating. Kiembaanmodificatie kan, indien veilig en effectief, op termijn een zinvolle reproductieve optie worden naast pre-implantatie genetisch testen.

Moeten we genetische modificatie kunnen inzetten om ervoor te zorgen dat een paar met een hoog risico op een kind met een ernstige erfelijke aandoening een gezond kind krijgt? Of moeten we het categorisch verbod handhaven om te voorkomen dat de techniek wordt gebruikt voor 'mensverbetering'?

Net als in veel andere landen is kiembaanmodificatie (KM) in het kader van de menselijke voortplanting in Nederland verboden. Althans, de Nederlandse Embryowet verbiedt het ingrijpen in 'kern'-DNA. De modificatie van mitochondriaal DNA valt buiten het verbod; die vorm laten wij in dit artikel verder buiten beschouwing.

De introductie van CRISPR/Cas-technieken heeft wereldwijd geleid tot hernieuwde discussie over de aanvaardbaarheid van reproductieve KM. Het belangrijkste voordeel daarvan zou zijn dat het mensen die een hoog risico hebben om een kind met een ernstige erfelijke ziekte te krijgen, een extra optie biedt om een gezond, genetisch eigen, kind te krijgen. In de Derde evaluatie Embryowet werd nagegaan of er overtuigende ethische of juridische argumenten zijn voor een categorisch verbod van reproductieve KM.¹

Aansluitend bij deze evaluatie wegen wij in dit artikel eerst de mogelijke bezwaren tegen KM. De tegen KM ingebrachte bezwaren zijn deels 'categorisch' – ze betreffen KM als zodanig – en deels consequentialistisch – ze betreffen mogelijke onwenselijke gevolgen. Vervolgens laten we aan de hand van twee voorbeelden zien dat KM – indien veilig en effectief – een meerwaarde heeft vergeleken met het belangrijkste reproductieve alternatief: pre-implantatie genetisch testen (PGT; voorheen: pre-implantatie genetische diagnostiek). We besluiten met enkele beleidsaanbevelingen.

Categorische bezwaren?

Het centrale categorische bewaar luidt, in uiteenlopende varianten, dat KM in strijd is met de menselijke waardigheid. Maar, daar kan men ook anders naar kijken, zo wordt betoogd door onder meer de Gezondheidsraad, de Europese beroepsorganisaties van voortplantingsgeneeskundigen en (klinisch) genetici en in de Memorie van toelichting bij de Embryowet:^{2,3} is KM gericht op het voorkómen van ernstige ziekten bij het nageslacht niet juist in overeenstemming met de menselijke waardigheid?

Een specifieke variant van het waardigheidsbezwaar luidt dat het kind zelf niets is gevraagd en dat KM diens recht op een 'open toekomst' ondermijnt. Maar dat lijkt eerder een overtuigend bezwaar tegen bepaalde vormen van 'mensverbetering', dan tegen KM gericht op het voorkómen van een ernstige ziekte.

Consequentialistische bezwaren: medisch

Er bestaat grote bezorgdheid over de gezondheidsrisico's voor zowel het kind dat uit gemodificeerde gameten of embryo's is ontstaan als diens eventuele nageslacht. Toen de Chinese onderzoeker Jiankui He eind 2018 wereldkundig maakte dat hij KM klinisch had toegepast in een poging kinderen immuun te maken tegen hiv, leidde dit tot een storm van protest. Dit weerspiegelt de sterke consensus dat klinische KM alleen al vanwege de risico's vooralsnog prematuur en dus onverantwoord is. Bij deze risico's valt te denken aan zogenoemde 'off' en 'on target'-DNA-schade, mozaïcisme en antagonistische pleiotropie (zie kader 'Begrippen'). Een aantal adviesorganen en beroepsverenigingen hebben een stappenplan opgesteld om deze risico's te verlagen zodat KM in de toekomst mogelijk verantwoord klinisch toegepast kan worden.^{3,4} Maatregelen in dat stappenplan zijn bijvoorbeeld de investering in adequaat fundamenteel en preklinisch onderzoek, beperking van mogelijke toekomstige klinische KM tot 'causatieve' genen die een ziekte veroorzaken en inbedding ervan in wetenschappelijk onderzoek.

Consequentialistische bezwaren: maatschappelijk

De maatschappelijke bezwaren zijn divers. Zo bestaan er zorgen over de ondermijning van genetische diversiteit en over de hoge kosten van KM, waardoor deze techniek naar verwachting niet voor iedereen toegankelijk zal zijn. Al zijn deze bedenkingen natuurlijk niet zonder betekenis, een absoluut verbod op KM lijken zij niet te kunnen rechtvaardigen.^{1,3} Wij focussen hier op het voor velen belangrijkste maatschappelijke bezwaar: de vrees dat KM zal worden gebruikt voor mensverbetering. Ten behoeve van een adequate reflectie moeten conceptuele, wetenschappelijke, normatieve en beleidsmatige deelvragen worden onderscheiden.

Ten eerste: wat is eigenlijk mensverbetering? Een heldere definitie is lastig te geven. Duidelijk is in ieder geval dat de grens tussen preventie, therapie en mensverbetering diffuus is. Dat is in de reguliere gezondheidszorg niet anders; denk aan vaccinatie gericht op het verbeteren van de weerstand tegen infectieziekten. Is dat niet een vorm van medische mensverbetering?

Ten tweede: is mensverbetering via KM wel realistisch? Genetici stellen vaak dat dit alleen al vanwege de complexiteit van ons genoom sciencefiction is en dat we mogelijk verantwoorde innovatie niet moeten blokkeren op grond van irreële zorgen. Al worden de mogelijkheden van mensverbetering door middel van KM inderdaad vaak schromelijk overschat, toch valt wel wat af te dingen op de bedoelde kritiek. Om te beginnen zijn er ook minder complexe eigenschappen die in beginsel via KM zouden kunnen worden verbeterd – denk aan het versterken van ons immuunsysteem.² En wat betreft KM voor de verbetering van complexe eigenschappen, zoals intelligentie: wie weet kan ook dit op langere termijn haalbaar zijn, al zal het slechts gaan om het vergroten van de kans op een iets hoger IQ. Overigens kunnen (buitenlandse) commerciële aanbieders ook een businesscase zien in minder zinvolle toepassingen van KM.

In de derde plaats: wat is er eigenlijk mis met mensverbetering? Medische mensverbetering is niet per se problematisch – denk opnieuw aan het versterken van ons immuunsysteem –, al moet altijd de vraag naar de proportionaliteit daarvan worden verdisconteerd. Wat betreft niet-medische mensverbetering onderscheiden we toepassingen die het kind in een mal persen en daarmee zijn ‘open toekomst’ beperken en toepassingen die zogenoemde ‘general purpose means’ betreffen,⁵ oftewel: capaciteiten die waardevol zijn voor de uitvoering van welk levensplan dan ook. Een theoretisch voorbeeld van de eerste vorm van niet-medische mensverbetering is om het kind via KM – plus de daarbij passende opvoeding (‘nurture’) – een carrière als topsporter op te dringen. Een nog theoretischer voorbeeld van de tweede vorm van mensverbetering is verhoging van het IQ (‘enhancement’). Bij de verdere reflectie hierover moet ook de samenhang met andere bezwaren tegen KM worden meegenomen, bijvoorbeeld de zorgen over de toenemende ongelijkheid, ook mondiaal, en de eerder genoemde gezondheidsrisico’s van KM. Het nemen van deze risico’s voor niet-medische doelen lijkt problematisch, vooral als het gaat om KM van complexe eigenschappen, waarbij de gezondheidsrisico’s vanwege antagonistische pleiotropie navenant groter zijn (zie ‘Begrippen’).³

En ten vierde: wat zou een vooralsnog afwijzend oordeel over KM als mensverbetering moeten betekenen voor de regulering van KM ten behoeve van het vermijden van ernstige ziekte bij het nageslacht? Sympathisanten van het argument van het hellend vlak zullen zeggen: ‘wie KM ten behoeve van mensverbetering niet wil, moet ook preventief-therapeutische KM blijvend verbieden’. Maar dat argument is niet overtuigend. Beter lijkt het om, in navolging van onder andere de Europese beroepsverenigingen en de Gezondheidsraad,^{3,6} te kiezen voor een strenge regulering van toekomstige klinische KM door een combinatie van strenge inhoudelijke criteria en procedurele waarborgen, waaronder een vergunningstelsel, een landelijke indicatiecommissie, en een verplichte jaarlijkse rapportage aan het parlement, analoog aan de regulering van PGT. Critici vinden dit wellicht naïef: ‘misbruik in het buitenland houd je daarmee toch niet tegen?’ Minstens even naïef is het om te denken dat we misbruik elders voorkomen door in ons land vast te houden aan een categorisch verbod op KM inclusief medische toepassingen ervan.

Mogelijke meerwaarde van KM

Critici stellen dat er geen behoefte is aan klinische KM, omdat paren met een a priori hoog risico op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening alternatieven hebben. Zo kan met PGT een embryo worden geselecteerd dat geen aanleg heeft voor de betreffende ziekte.⁷ PGT is zonder twijfel in veel gevallen een goede optie. De doelmatigheid ervan is echter beperkt.^{1,3} Op termijn zou KM als aanvulling op PGT (‘add-on’) kunnen worden ingezet, namelijk wanneer er alleen aangedane embryo’s aanwezig zijn – dit als alternatief voor een herhaalde cyclus van in-vitro fertilisatie (IVF) en PGT. Maar wellicht wordt ook een proactieve toepassing mogelijk, dus zonder dat eerst met PGT is aangetoond dat het embryo überhaupt een genetische afwijking heeft (zie kader ‘Mogelijke toepassingen van KM’). Dit valt bijvoorbeeld te overwegen wanneer er door een complexe genetische problematiek op voorhand een lage kans is dat er via PGT niet-aangedane embryo’s kunnen worden geïdentificeerd. Beide strategieën zijn in principe doelmatiger dan PGT, met een grotere kans op een kind in de wieg. Uiteraard is er nog veel onderzoek nodig voordat deze strategieën kunnen worden toegepast. Zo veronderstelt de inzet van KM als ‘add-on’ bij PGT dat het mogelijk wordt om embryo’s ook nog 3-5 dagen na de bevruchting efficiënt te modificeren, zonder dat dit leidt tot mozaïcisme, dat wil zeggen: dat de correctie

onverhoopt slechts in een deel van de cellen wordt aangebracht. En proactief gebruik van KM kan alleen verantwoord zijn als overtuigend is aangetoond dat KM veilig is.

Conclusies en aanbevelingen

De in de literatuur genoemde ethische bezwaren tegen reproductieve KM zijn onvoldoende overtuigend om een categorisch verbod te handhaven. Mede gezien de mogelijke voordelen van KM moet dat verbod worden vervangen door een voorwaardelijke toelating, zoals ook wordt aanbevolen door de Gezondheidsraad, de Europese beroepsverenigingen van genetici en voortplantingsgeneeskundigen en in de Derde evaluatie Embryowet.^{1,3,6} Indien veilig en effectief, kan KM op termijn uitkomst bieden voor wensouders met een a priori hoog risico op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening. Vooruitlopend op opheffing van dit verbod moet wettelijke ruimte worden gemaakt voor het doen ontstaan van embryo's voor preklinisch onderzoek naar de veiligheid van KM.¹⁻³

Dit laat onverlet dat er alle reden is voor bezorgdheid over misbruik van KM in het buitenland. Dat risico wordt overigens niet hoger door ruimte te maken voor zorgvuldige introductie, zoals wij hier bepleiten. De bezorgdheid rondom potentieel misbruik is reden om te zoeken naar manieren voor adequate 'global governance' en regulering, zoals ook aanbevolen door de WHO.⁹ Dit pleidooi wint aan betekenis naarmate het risico toeneemt dat staten in het streven naar competitieve voordelen op de langere termijn KM zouden kunnen inzetten voor mensverbetering, wat het risico op internationale spanningen verder verhoogt.¹⁰

- Online artikel en reageren op nvtg.nl/D6269
- Universiteit Maastricht, Vakgroep Metamedica, Research Schools GROW & CAPHRI, Maastricht: prof.dr. G.M.W.R. de Wert en prof.dr. W.J. Dondorp, biomedisch ethici.
- Contact: G.M.W.R. de Wert (g.dewert@maastrichtuniversity.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 21 september 2022
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2022;166:D6269

Literatuur

1. Dondorp WJ, Ploem MC, De Wert GMWR, De Vries MC, Gevers JKM. [Derde evaluatie Embryowet](#). Den Haag: ZonMw; 2021.
2. [Advies Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap: over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie](#). Den Haag: Gezondheidsraad; 1989.
3. De Wert G, Pennings G, Clarke A, et al; European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology. Human germline gene editing: recommendations of ESHG and ESHRE. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:445-9. [doi:10.1038/s41431-017-0076-0](https://doi.org/10.1038/s41431-017-0076-0). [Medline](#)
4. The Royal Society; National Academy of Sciences; National Academy of Medicine; International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing. Heritable human genome editing. Washington DC: National Academies Press; 2020. [Medline](#)
5. Glover J. *Choosing Children: Genes, Disability, and Design*. Oxford: Oxford University Press, 2006. [doi:10.1093/acprof:oso/9780199290925.001.0001](https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199290925.001.0001).
6. [Ingrijpen in het DNA van de mens](#). Den Haag: Gezondheidsraad; 2017.
7. Mertes H, Pennings G. Modification of the embryo's genome: more useful in research than in the clinic. *Am J Bioeth*. 2015;15:52-3. [doi:10.1080/15265161.2015.1103813](https://doi.org/10.1080/15265161.2015.1103813). [Medline](#)
8. Van der Schoot V, Dondorp W, Dreesen JCFM, et al. Preimplantation genetic testing for more than one genetic condition: clinical and ethical considerations and dilemmas. *Hum Reprod*. 2019;34:1146-54. [doi:10.1093/humrep/dez059](https://doi.org/10.1093/humrep/dez059). [Medline](#)
9. [Human genome editing: recommendations](#). Geneve: WHO; 2021.
10. Metz J. *Hacking Darwin. Genetic engineering and the future of humanity*. Naperville: Sourcebooks, 2019.

Begrippen

Kiembaanmodificatie

Kiembaanmodificatie (KM) is het gericht aanbrengen van veranderingen in het DNA van gameten of embryo's, zodat ze specifieke eigenschappen krijgen en die aan volgende generaties kunnen doorgeven.

CRISPR/Cas

CRISPR of CRISPR/Cas is een recent ontwikkelde techniek, waarmee gericht, efficiënt en gemakkelijk wijzigingen in het DNA kunnen worden aangebracht. Het DNA wordt op een specifieke plek doorgeknipt en vervolgens gerepareerd op basis van een 'DNA template' dat de gewenste modificatie bevat. CRISPR staat voor 'clustered regularly interspaced short palindromic repeats'.

'Off target'-DNA-schade

Men spreekt van 'off target'-DNA-schade wanneer door KM (schadelijke) veranderingen in het genoom ontstaan op andere plekken dan werd beoogd.

'On target'-DNA-schade

Wanneer door KM schade aan het genoom ontstaat in de buurt van de plek van de beoogde verandering, spreekt men van 'on target'-DNA-schade.

Mozaïcisme

Mozaïcisme is het verschijnsel waarbij de genetische inhoud van een deel van de cellen van een organisme verschilt van de overige cellen.

Antagonistische pleiotropie

Omdat een genvariant invloed kan hebben op meer dan één eigenschap, is het denkbaar dat KM gericht op het 'corrigeren' van de genetische aanleg voor de ene ziekte of handicap tegelijk een andere ziekte of handicap veroorzaakt.

Pre-implantatie genetisch testen

Pre-implantatie genetisch testen (PGT), voorheen pre-implantatie genetische diagnostiek genoemd, is genetisch onderzoek van embryo's die tot stand zijn gekomen bij in-vitro fertilisatie, met als doel om een embryo te selecteren dat de betreffende afwijking niet bevat.

Mogelijke toepassingen van KM**Als aanvulling op pre-implantatie genetisch testen ('add-on')**

Wanneer na PGT blijkt dat er alleen afwijkende embryo's aanwezig zijn, kan KM worden toegepast zodat de embryo's alsnog in aanmerking komen voor selectieve plaatsing.

Proactief

KM kan ook proactief worden toegepast als alternatief voor PGT, bij mogelijk afwijkende embryo's. Denk bijvoorbeeld aan de situatie waarin er tegelijk twee indicaties voor PGT bestaan, bijvoorbeeld vanwege een hoog risico op zowel erfelijke borst- en eierstokkanker als op cystische fibrose.⁸