

Vergaderjaar 2000–2001

27 423

Wet houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (Embryowet)

Nr. 7

BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 25 juni 2001

In de memorie van toelichting bij het voorstel voor een Embryowet is met betrekking tot kiembaangetherapie aangekondigd dat ik de Gezondheidsraad zou verzoeken te adviseren over de stand van de wetenschap op het terrein van kiembaangetherapie, inclusief technieken ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen. Mede naar aanleiding van deze aankondiging heeft de Gezondheidsraad besloten om nu reeds een advies uit te brengen over het laatste onderdeel. Dit advies «Celkerntransplantatie bij mutaties in het mitochondriale DNA» dat u 23 maart 2001 is toegezonden bevat een beschrijving van de stand van de wetenschap ten aanzien van mogelijkheden ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht en een bespreking van relevante conceptuele, ethische en juridische overwegingen.

In het onderstaande verwoord ik mijn standpunt op dit advies. Ik ga daartoe eerst in op de ernst van de betreffende aandoeningen en op de prevalentie. Vervolgens geef ik kort aan met hoe met de techniek van celkerntransplantatie voorkomen kan worden dat nakomelingen aandoeningen zullen hebben die hun oorzaak vinden in afwijkingen in het mitochondriale DNA. Omdat bij toepassing van die techniek een gerichte verandering wordt aangebracht in het genoom van cellen die tot de kiembaan behoren, ga ik vervolgens eerst in op de ethische aspecten van genetische modificatie in de kiembaan in het algemeen en van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen in het bijzonder. Tenslotte geef ik aan de hand van een beschrijving van de stand van de wetenschap aan door toedoen van welke wettelijke voorwaarden de celkerntransplantatietechniek zorgvuldig en verantwoord kan worden ontwikkeld.

Ernst en voorkomen van de ziekten

De Gezondheidsraad geeft aan dat de ziekten die veroorzaakt worden door afwijkingen in het mitochondriale DNA zijn zeer divers zijn. Mitochondriën zijn celorganellen die een rol spelen bij de energiehuishouding van de cel.

Ze bevatten ook DNA, waarop een aantal genen is te onderscheiden. Afwijkingen in die genen leiden tot erfelijke aandoeningen. Voor de overerving daarvan is relevant dat alleen de vrouw mitochondriale genen door kan geven, omdat bij de bevruchting de mitochondriën van de zaadcel te gronde gaan.

Bij de meeste aandoeningen die worden veroorzaakt door afwijkingen in het mitochondriale DNA doen zich problemen voor met de spieren. In veel gevallen is het zenuwstelsel aangedaan. Blindheid en andere oogafwijkingen zijn mogelijk, soms in combinatie met andere afwijkingen. Hoewel de ernst van de ziekten varieert, moet gesteld worden dat het beloop van mitochondriaal bepaalde ziekten veelal ernstig is. Bij sommige aandoeningen overlijden patiënten in de kinderleeftijd. Bij andere vertoont de levensverwachting meer verschillen. Bij de opticusatrofie van Leber (een vorm van blindheid) is alleen het gezichtsvermogen aangetast. Voor de meeste ziekten die door mitochondriale afwijkingen worden veroorzaakt, is geen effectieve therapie beschikbaar.

Er is, aldus de Gezondheidsraad weinig onderzoek gedaan naar de prevalentie van mitochondriale aandoeningen. Uit onderzoek dat wel is verricht is geconcludeerd dat 7 op de 100 000 volwassenen een mitochondriale aandoening hebben, waarvan de helft opticusatrofie van Leber. Verder hebben 8 op de 100 000 mensen een grote kans om een mitochondriale ziekte te krijgen. Omgerekend naar de Nederlandse situatie zou dat betekenen dat er ongeveer 1600 volwassen patiënten zijn. Daarvan zijn ongeveer 160 vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

De behoefte aan toepassing van de techniek van celkerntransplantatie gericht op het krijgen van een «genetisch eigen» kind zonder de gevreesde aandoening is door de Nederlandse Antropogenetische Vereniging ingeschat op enkele tientallen per jaar in Nederland.

De techniek

Het advies beschrijft de mogelijke technieken die toegepast kunnen worden om ziekten bij het nageslacht te voorkomen die verband houden met mutaties in het mitochondriale DNA. Voor een vrouw die een mitochondriale aandoening heeft en voor wie het daarmee onomstotelijk vaststaat dat al haar kinderen de aandoening zullen erven, zal aldus de Gezondheidsraad de volgende procedure in de toekomst een mogelijkheid bieden om een kind te krijgen zonder de gevreesde aandoening.

Een celkern wordt uit een eikel van de betrokken vrouw gehaald en ingebracht in een donoreikel waaruit de oorspronkelijke celkern is verwijderd. Vervolgens vindt in-vitrofertilisatie plaats. Deze procedure wordt ook wel «in-vitro ovum-nucleus transplantatie» (IVONT) genoemd. De Gezondheidsraad beschrijft nog twee varianten hiervan, waarbij de celkerntransplantatie plaatsvindt vlak ná de bevruchting of iets later als het embryo reeds enige delingen heeft ondergaan.

Toepassing van deze methode heeft een genetische verandering tot gevolg die, omdat die tot stand is gekomen door een wijziging in een cel van de kiembaan, overerft. Er is dus sprake van kiembaanmodificatie. Gezien het doel zou ook kunnen worden gesproken van kiembaantherapie. Omdat er niet aan de genen, of te wel aan het DNA zelf, wordt gesleuteld door middel van recombinant-DNA-technieken, vindt de Gezondheidsraad de term kiembaantherapie het meest passend. Hoe het ook zij, van belang is dat er een gerichte verandering wordt aangebracht in het genoom van cellen die tot de kiembaan behoren. De verandering wordt doorgegeven aan alle kinderen; vervolgens wordt die, zij het alleen door de meisjes, ook weer doorgegeven aan hun nageslacht. Ik ben met de Gezondheidsraad van mening dat er dus slechts een gradueel verschil is met vormen van kiembaanmodificatie die door middel van recombinant-DNA-technieken tot stand komen.

Ethische aspecten van kiembaantherapie

Voor een antwoord op de ethische vraag naar de toelaatbaarheid van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht, moet dan ook eerst de vraag naar de ethische aanvaardbaarheid van kiembaanmodificatie in het algemeen worden beantwoord.

Menselijke waardigheid

De Gezondheidsraad komt in paragraaf 7.2.1 van zijn advies tot de conclusie dat therapeutisch ingrijpen in de kiembaan niet kan worden gezien als een schending van het recht van mensen om een niet door gericht ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven. In de aldaar gegeven onderbouwing van deze stelling kan ik mij vinden. De Raad stelt dat een dergelijke therapie veeleer als een vorm van respect voor de menselijke waardigheid moet worden gezien dan als een schending ervan.

Hellend vlak

Een ander aspect dat de Gezondheidsraad in zijn beschouwing betreft is het argument van het hellend vlak. De stap van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen zou, aldus de Raad, enerzijds de deur open kunnen zetten naar niet-therapeutisch ingrijpen in de kiembaan, anderzijds naar reproductief kloneren. Ik ben met de Gezondheidsraad van mening dat het ook na het toelaten van celkerntransplantatie heel goed mogelijk blijft om niet-therapeutisch in te grijpen in de kiembaan – dat altijd zal berusten op modificatie van het kern-DNA – te verbieden. Maar ik deel evenzeer de visie van de Gezondheidsraad dat ruimte voor celkerntransplantatie zou kunnen bijdragen aan een verandering van het maatschappelijk klimaat waarbinnen aanvaarding van niet-therapeutisch ingrijpen in de kiembaan waarschijnlijker wordt. Ik neem de bezorgdheid in de samenleving over de ontwikkelingen op dit terrein zeer serieus. Mede om die reden is in het Embryowetsvoorstel een verbod opgenomen op modificatie van de kern van kiembaancellen. Ik zie het trekken van deze, zeer duidelijke, grens als een reële mogelijkheid de ontwikkelingen op dit terrein te beheersen.

Voor het gevaar dat door het toelaten van celkerntransplantatie te gemakkelijk de stap zal worden gezet naar de toepassing van deze techniek om genetisch identieke individuen tot stand te brengen, gelden dezelfde argumenten ter weerlegging van die stelling als hiervoor weergegeven ten aanzien van kiembaanmodificatie, stelt de Gezondheidsraad naar mijn mening terecht. En ook hiervoor is een verbod in het Embryowetsvoorstel opgenomen.

Belangen van het kind

De Gezondheidsraad merkt op dat celkerntransplantatie kan leiden tot de geboorte van een kind dat genetisch gezien drie ouders heeft, omdat het mitochondriale DNA afkomstig is van een eiceldonor. De Gezondheidsraad wijst erop dat dit ook het geval is wanneer – een tot nu toe uitsluitend in het buitenland toegepaste – techniek wordt gebruikt waarbij aan het cytoplasma van een eicel cytoplasma wordt toegevoegd van een donoreicel. Er gaan daarbij immers ook mitochondriën mee. Dit gebeurt ten behoeve van vrouwen met bepaalde fertiliteitsproblemen. Recent is daaraan in de media aandacht besteed nadat in Amerika opschudding was ontstaan toen bekend werd dat door toedoen van die methode reeds diverse kinderen zijn geboren¹.

De Gezondheidsraad betoogt dat de kans op problemen van psychologi-

¹ In het Editorial van Science van 20 april 2001 wordt opgemerkt dat deze experimenten – als zij met federale fondsen gefinancierd zouden zijn, wat niet het geval was – aan de Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) voorgelegd hadden moeten worden, omdat sprake is van genetische modificatie van de kiembaan. De auteurs zijn van mening dat de stap «across the germline» nu te onachtzaam is gezet.

sche, juridische en sociale aard naar alle waarschijnlijkheid niet groter zal zijn dan bij andere vormen van kunstmatige voortplanting waarbij van donorgeslachtscellen gebruik wordt gemaakt. De Raad maakt daarbij de kanttekening dat in geval van celkerntransplantatie het kind aan de bijdragen van de donor niets minder, maar ook niets meer te danken heeft dan zijn gezondheid. De erfelijke eigenschappen die medebepalend zijn voor de ontwikkeling van zijn bijzondere persoonskenmerken erft het kind immers via het kern-DNA van zijn (wens-)ouders. Ik ben met de Gezondheidsraad van mening dat celkerntransplantatie geen groot risico met zich brengt op de genoemde problemen bij het kind.

Beschermwaardigheid van het embryo

De Gezondheidsraad besteedt veel aandacht aan de beschermwaardigheid van het embryo en toetst de consequenties van de diverse toepassingen van de techniek van celkerntransplantatie aan dit beginsel. De Raad stelt dat vooral bij de twee varianten waarbij de celkerntransplantatie plaats vindt ná de bevruchting die beschermwaardigheid in het geding is. In dat geval wordt een embryo tot stand gebracht om het kern-DNA te kunnen overdragen naar de ontkernde donoreicel (in figuur 2 op blz 26 van het advies is dit schematisch weergegeven). Na het uitnemen van de kern gaat wat er van het embryo over is, verloren. De vraag die dan rijst is in hoeverre dit te verenigen is met het respect voor menselijk leven dat het kabinet als uitgangspunt hanteert voor de aanvaardbaarheid van handelingen met embryo's.

De Gezondheidsraad trekt onder meer een parallel met de reguliere IVF-praktijk en constateert dat er een verschil te zien is als men kijkt naar de intentie waarmee de benodigde embryo's tot stand worden gebracht. Bij IVF worden geen embryo's tot stand gebracht waarvan al van te voren duidelijk is dat ze niet intact zullen blijven. Vanuit dat perspectief zou celkerntransplantatie moreel problematischer zijn dan de IVF-praktijk. De Gezondheidsraad stelt echter terecht dat het verschil gradueel is, omdat bij IVF ook duidelijk is dat niet ieder embryo in de baarmoeder wordt teruggeplaatst. In aanvulling daarop kan ten aanzien van celkerntransplantatie gesteld worden dat het belangrijkste van de bevruchte eicel (het embryo) behouden blijft, namelijk de kern die de erfelijke eigenschappen bevat die medebepalend zijn voor de ontwikkeling van de bijzondere persoonskenmerken. Ik ben dan ook van mening dat deze procedure geen onaanvaardbare inbreuk maakt op het respect voor menselijk leven. In de terminologie van het Embryowetsvoorstel is hier, naar mijn mening, tegelijkertijd sprake van ter beschikkingstelling van geslachtscellen voor eigen gebruik én van eiceldonatie. Volgens de Gezondheidsraad is niet bij voorbaat duidelijk welke interpretatie moet worden gegeven aan artikel 24, onder a,¹ van het Embryowetsvoorstel in relatie tot de vorm van celkerntransplantatie die plaatsvindt na de bevruchting. In het verlengde van mijn hierboven gegeven mening denk ik niet dat voor twijfel over die interpretatie grond bestaat. De eerste stap waarbij uit de eigen geslachtscellen van de wensouders een embryo tot stand wordt gebracht kan ik niet anders zien dan het tot stand brengen van een embryo ten behoeve van de eigen zwangerschap en niet van speciaal tot brengen voor een ander doel. Ik ben dan ook van mening dat artikel 24, onder a, vormen van celkerntransplantatie die plaats vinden na de bevruchting, in beginsel toelaat. Aan de noodzakelijke eiceldonatie stelt het Embryowetsvoorstel extra zorgvuldigheidseisen.

Mocht de stand van de wetenschap over een aantal jaren zo ver zijn voortgeschreden dat klinische toepassing veilig en verantwoord is, dan zouden, naar mijn mening, in beginsel de voorwaarden die de Embryowet stelt voldoende zijn om ook een ethisch verantwoorde toepassing te garanderen, zowel van de vorm waarbij de celkerntransplantatie plaatsvindt

¹ Artikel 24

Het is verboden:

a. een embryo speciaal tot stand te brengen en speciaal tot stand gebrachte embryo's te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek en andere doeleinden dan het tot stand brengen van een zwangerschap;

vóór de bevruchting als van de vorm waarbij dat gebeurt direct ná de bevruchting.

Eén van de varianten die de Raad in zijn advies beschrijft betreft celkerntransplantatie op een moment dat het embryo reeds een meercellig stadium heeft bereikt. Het advies geeft als voordeel van deze variant dat er meer embryo's zullen zijn die geïmplantéerd kunnen worden. Ik deel de mening van de Gezondheidsraad dat in dat geval de morele complicatie is dat de procedure kan leiden tot de geboorte van genetisch identieke individuen. Dit zou in strijd zijn met het verbod in de Embryowet¹. Gezien de stand van de wetenschap zie ik echter geen reden om nu reeds het verbod te nuanceren en voor bepaalde toepassingen open te breken. Zoals hieronder aangegeven kan er voorlopig bovendien nog geen sprake zijn van klinische toepassing.

Conclusie

Celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale ziekten bij het nageslacht kan ethisch aanvaardbaar zijn als deze veilig kan worden toegepast en als aan de voorwaarden zoals opgenomen in het Embryo-wetsvoorstel, wordt voldaan.

Stand van de wetenschap

De techniek

De huidige stand van de wetenschap geeft onvoldoende uitsluitsel over de veiligheid van de toepassing van de verschillende technieken die gebruikt kunnen worden, aldus de Gezondheidsraad. Zo is onvoldoende duidelijk of het verwijderen en inbrengen van de celkern de verdere ontwikkeling van de eicel niet nadelig beïnvloedt. Ook is denkbaar dat de chromosomale en mitochondriale genen niet bij elkaar passen, al lijkt het niet erg waarschijnlijk dat de kans dat er niet-passende combinaties optreden groter is dan bij natuurlijke bevruchtingen. Onderzoek naar de diverse aspecten van celkerntransplantatie bij cellijnen en proefdieren heeft geen schadelijke gevolgen te zien gegeven, maar is slechts in beperkte mate verricht. Nader preklinisch onderzoek naar de veiligheid van de methode is nodig om te kunnen beoordelen of de stap naar de kliniek verantwoord is, aldus de Gezondheidsraad.

Preklinisch onderzoek

Dit nadere onderzoek zal allereerst moeten worden gedaan bij proefdieren. Vervolgens zal onderzocht moeten worden of celkerntransplantatie al dan niet een verstrend effect heeft op de normale ontwikkeling van een menselijk embryo. Hiertoe zullen embryo's speciaal tot stand moeten worden gebracht. Die kennis kan niet worden verworven door gebruik van restembryo's. Voordat is aangetoond dat een dergelijk embryo zich normaal ontwikkelt, is wetenschappelijk onderzoek waarbij het embryo ook wordt geïmplantéerd, uit een oogpunt van risico's voor het toekomstige kind, onaanvaardbaar. De Gezondheidsraad geeft dan ook aan dat het onvermijdelijk is dat in dat stadium embryo's tot stand worden gebracht uitsluitend voor wetenschappelijk onderzoek. Zoals bekend bevat het Embryowetsvoorstel een verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Zowel in de memorie van toelichting als in de nota naar aanleiding van het Verslag is dit verbod beargumenteerd. Die argumentatie geeft mij, mede gezien de stand van de wetenschap die nog proefdieronderzoek vereist, geen aanleiding om voor deze toepassing een uitzondering te maken op het verbod. Als het verbod na tenminste drie jaar na inwerkingtreding van de wet zou zijn vervallen, zou dergelijk onderzoek onder de strikte voorwaarden van

¹ Artikel 24

Het is verboden:
d. handelingen met geslachtscellen of embryo's te verrichten met het oogmerk van de geboorte van genetisch identieke menselijke individuen;

de wet plaats kunnen vinden. De Gezondheidsraad vraagt zich af of dit onderzoek valt binnen de in artikel 11¹ van het wetsvoorstel genoemde categorieën. De twijfel van de Raad is mede veroorzaakt door de formulering van de derde categorie als «aangeboren aandoeningen», die kennelijk verwarring oproept. Ik ben van mening dat onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen binnen de derde categorie valt van artikel 11 van het Embryowetsvoorstel. Ten behoeve van de duidelijkheid is bij nota van wijziging die categorie nu omschreven als «het terrein van erfelijke en aangeboren aandoeningen».

De toetsing van de protocollen voor het wetenschappelijk onderzoek ter ontwikkeling van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen zal in de meeste gevallen op grond van artikel 3 van de Embryowet door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) plaatsvinden. De Gezondheidsraad constateert terecht dat dit niet geldt voor onderzoek dat uitsluitend plaatsvindt met gebruikmaking van eicellen. Er is dan geen sprake van onderzoek met embryo's. Het protocol hoeft dan noch op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, noch op grond van de Embryowet aan de CCMO te worden voorgelegd. Wel moet het protocol op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) aan een erkende perifere commissie worden voorgelegd. Het onderzoek waarvoor eicellen ter beschikking moeten worden gesteld valt namelijk tevens onder de reikwijdte van de WMO omdat sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen (artikel 1 van de WMO). Voor het onderzoek moeten bij vrouwen immers eicellen worden verwijderd. Ik ben van mening dat eicellen niet zodanig beschermwaardig zijn dat toetsing op centraal niveau is aangewezen.

De Gezondheidsraad vraagt zich tenslotte af of onderzoek waarbij de embryo's worden teruggeplaatst in de baarmoeder wel onder de reikwijdte van het Embryowetsvoorstel valt, omdat de embryo's zelf dan niet langer voorwerp van onderzoek zouden zijn. Ik ben van mening dat er in dat geval is er sprake van wetenschappelijk onderzoek met embryo's buiten het menselijk lichaam waarmee wordt beoogd een zwangerschap tot stand te brengen, hetgeen regeling vindt in paragraaf 4 van het wetsvoorstel. Die paragraaf is in het bijzonder ook voor dit soort gevallen geschreven. Tussen preklinisch onderzoek waarbij bezien wordt of een embryo een bepaalde behandeling goed doorstaat en reguliere klinische toepassing moet een fase van onderzoek zijn waarin experimentele klinische toepassing plaatsvindt, nog steeds in het kader van wetenschappelijk onderzoek. De CCMO moet protocollen voor dergelijk onderzoek toetsen en kan een positief oordeel afgeven als zij van oordeel is dat het «redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten inzake onderzoeks- of behandelingsmethoden, gericht op het tot stand brengen van zwangerschap en de geboorte van een gezond kind» (artikel 16, onder a, Embryowetsvoorstel).

¹ Artikel 11

Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met embryo's die speciaal daarvoor tot stand worden gebracht. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek waarvan redelijkerwijs aannemelijk is dat het zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van onvruchtbaarheid, het terrein van kunstmatige voortplantingstechnieken, het terrein van aangeboren aandoeningen of het terrein van de transplantatie geneeskunde en dat niet dan met gebruikmaking van in de eerste volzin bedoelde embryo's kan worden verricht.

Samenvattende conclusie

Ik ben van mening dat het de moeite waard is en dat het verantwoord is om de techniek van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen bij het nageslacht verder te ontwikkelen. De prevalentie van de aandoeningen is weliswaar laag, maar de ernst ervan rechtvaardigt mijns inziens inspanningen gericht op ontwikkeling van een bruikbare techniek. De uitkomsten van de ethische analyses naar de aanvaardbaarheid van kiembaantherapie verzetten zich niet tegen de toepassing van deze techniek.

De stand van de wetenschap betekent dat de komende tijd nog dier-

experimenteel onderzoek zal moeten worden verricht. Voor de volgende fase van preklinisch onderzoek is het nodig wetenschappelijk onderzoek te verrichten waarvoor embryo's speciaal tot stand moeten worden gebracht. Voor dit onderzoek zal op basis van de Embryowet een verbod gelden gedurende tenminste drie jaar na de inwerkingtreding van die wet. Als de tijd daarvoor rijp wordt zal dat verbod vervangen kunnen worden door een regeling die dergelijk onderzoek onder strikte voorwaarden toelaat. Wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriale aandoeningen zal dan binnen die voorwaarden mogelijk zijn.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
E. Borst-Eilers