

In gesprek over het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's

Lessen voor een maatschappelijke dialoog



Auteurs

Sophie van Baalen, Jeroen Gouman en Petra Verhoef

Foto omslag

Co de Kruijf / Hollandse Hoogte

Illustraties

Laura Marienus / Rathenau Instituut

Bij voorkeur citeren als:

Baalen, S. van, J. Gouman en P. Verhoef (2019). *In gesprek over het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's – Lessen voor een maatschappelijke dialoog*. Den Haag: Rathenau Instituut

Voorwoord

Eind 2018 zag de genetisch gemodificeerde tweeling Lulu en Nana het licht. Al in de embryonale fase werd hun DNA aangepast. In de huidige wet- en regelgeving is dit verboden, ook in China. Toch gebruikte onderzoeker He Jiankui de nieuwe CRISPR-Cas9-techniek in het lab om bij de baby's een erfelijk gen te wijzigen; dit wordt kiembaanmodificatie genoemd.

Dit genetisch verbeteren van mensen roept veel ethische, morele en praktische vragen op. Hoe denken we hierover? Geeft het hoop op het uitbannen van erfelijke ziektes als we het legitimeren voor medische doeleinden? Mogen wij beslissen voor toekomstige generaties? Waar ligt de grens van wat we aanvaardbaar vinden?

Elf organisaties, waaronder het Rathenau Instituut, namen het initiatief tot een maatschappelijke dialoog rondom deze vragen. Op basis van literatuuronderzoek, interviews en een scenarioworkshop geven we een beeld van de historische en internationale context, de discussie tot nu toe, en de maatschappelijke en ethische overwegingen die een rol spelen.

De discussie over het aanpassen van erfelijk DNA is onderdeel van een bredere discussie over de ruimte die we willen geven aan biotechnologische verbeteringen. Begrijpen we de consequenties en risico's van nieuwe technieken? Hoe veranderen ze ons beeld van een goed en gezond leven, en de grenzen daarvan? Nieuwe technologische ontwikkelingen hebben elk hun eigen karakteristieken, maar roepen ook terugkomende vragen op.

Binnen het thema 'Maakbare levens' doen we onderzoek naar ontwikkelingen rondom embryo-onderzoek, mens-dier-combinaties en kiembaanmodificatie. Hieruit blijkt telkens weer dat streven naar maakbaarheid mensen ook kwetsbaar maakt.

Om te zorgen dat er in het maatschappelijke en politiek debat over het aanpassen van erfelijk DNA oog is voor verschillende perspectieven en waarden, brengen we de belangrijkste overwegingen en argumenten in kaart. Het voorliggende rapport bevat tien lessen voor de inhoud en vorm van een brede maatschappelijke dialoog over dit thema. Want uit zorg voor huidige én toekomstige generaties is het essentieel om dit gesprek heel zorgvuldig, en samen, te voeren. Vanaf oktober 2019 kan iedereen meepraten in bijeenkomsten door het hele land.

Dr. ir. Melanie Peters
Directeur Rathenau Instituut

Samenvatting

De vooruitgang in biomedische wetenschap en technologie stelt ons in staat om steeds meer aandoeningen te diagnosticeren, behandelen of voorkomen. Met de toegenomen kennis over de genetische basis van menselijke eigenschappen en aandoeningen, en nieuwe technieken waarmee genen kunnen worden aangepast, wordt het op termijn misschien mogelijk om veranderingen aan te brengen in de bouwstenen van ons leven, het menselijk DNA. Dit kan allerlei maatschappelijke gevolgen hebben. Veranderingen die ons allemaal aangaan en waarvan we in dit rapport laten zien dat het belangrijk is om hier met elkaar over in gesprek te gaan.

Wanneer in het laboratorium wijzigingen worden aangebracht in het DNA in cellen van een menselijk embryo, in cellen die kunnen uitgroeien tot geslachtscellen, of in een net bevruchte eicel (zeer vroeg stadium van een embryo), spreken we van *kiembaanmodificatie*. Als uit zo'n genetisch aangepast embryo na plaatsing in de baarmoeder een kind zou groeien, zal ook het DNA van diens eventuele nakomelingen aanpassingen bevatten. In Nederland is het op basis van de Embryowet (art. 24 sub g) verboden dit soort wijzigingen aan te brengen in menselijke kiembaancellen, waarmee een zwangerschap tot stand wordt gebracht. Dit verbod is gebaseerd op onzekerheid over de veiligheid en effectiviteit van toepassing van de technologie, maar ook op ethische en maatschappelijke overwegingen. In het regeerakkoord heeft het huidige kabinet aangegeven dat er eerst maatschappelijke dialoog moet plaatsvinden over onderzoek met embryo's en het aanpassen van erfelijk DNA, voordat een besluit wordt genomen over eventuele aanpassing van de Embryowet.

In 2012 werd er een nieuwe techniek ontdekt om DNA aan te passen: CRISPR-Cas9. Anders dan eerdere *genome editing* technieken wordt CRISPR vaak een 'moleculaire schaar' genoemd. Wetenschappers zien de techniek als 'eenvoudig toepasbaar, precies en relatief goedkoop'. De ontdekking lijkt een nieuwe mogelijkheid te bieden om erfelijke aandoeningen te voorkomen, door embryo's gericht genetisch aan te passen vóór ze in de baarmoeder te plaatsen. Dit heeft de discussie over het aanpassen van erfelijke genen opnieuw geopend.

Handvatten voor een brede maatschappelijke dialoog

In Nederland namen elf organisaties, waaronder het Rathenau Instituut, in 2018 het initiatief om via een brede maatschappelijke dialoog - een proces van collectieve meningsvorming - in beeld te brengen hoe de Nederlandse samenleving denkt over het aanpassen van erfelijk DNA in de vroege ontwikkeling van menselijke embryo's.

Het ministerie van VWS omarmde dit initiatief en financierde daarom het project 'Maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie'.

Dit rapport geeft handvatten ('lessen') en instrumenten (scenario's) voor zo'n brede dialoog over dit onderwerp. In het eerste deel van het rapport brengen we de discussie in kaart die tot nu toe in Nederland is gevoerd - vooral in de media. We beschrijven wat er al bekend is over de publieke opinie hierover, en we geven een analyse van de beweegredenen bij bestaande regelgeving. Daarnaast maken we inzichtelijk welke ethische en maatschappelijke kwesties een rol (kunnen) spelen in de dialoog over de vraag of het gericht aanpassen van genen van toekomstige personen aanvaardbaar is, en zo ja: voor welke doeleinden en onder welke voorwaarden. Hiervoor maakten we gebruik van rapporten van binnen- en buitenlandse advies- en ethiekraden die dit onderwerp behandelen, en hielden we 14 interviews met vertegenwoordigers van groepen en partijen die belang hebben bij de dialoog.

Toekomstscenario's

Scenario's kunnen helpen bij het denken en praten over mogelijke toekomsten. In het tweede deel van dit rapport beschrijven we daarom vier techno-morele scenario's, oftewel toekomstverkenningen. Deze kwamen tot stand op basis van de inzichten uit de analyses, een scenarioworkshop met experts en twee focusgroepen met niet-experts, georganiseerd door het RIVM. Aan de hand van de scenario's worden door NEMO Kennislink techno-morele vignettes (in dit geval animaties) ontwikkeld waarmee het gesprek wordt aangegaan over de maatschappelijke gevolgen van toepassing van kiembaanmodificatie.

Op basis van twee kernonzekerheden (de cultuur rondom voortplanting, en voortschrijden van de techniek) zijn vier verschillende toekomstscenario's gevormd:

1. **Preventie in de kiem:** De overheid stimuleert preventie van ziekten door het aanpassen van erfelijk DNA van mensen goed, toegankelijk en gangbaar te maken.
2. **Kiem tot succes:** Aanpassen van erfelijk DNA van mensen gebeurt in een vrije voortplantingsmarkt.
3. **In de kiem gelijk:** Genetisch eigen kinderen voor iedereen is een drijfveer voor het beperkt toepassen van aanpassing van het erfelijk DNA van mensen.
4. **Zorg voor de kiem:** In Nederland is er uit voorzorg geen aanpassing van het erfelijk DNA van mensen.

Discussie in Nederland tot dusverre

In de afgelopen jaren stelden diverse experts (in de media) de aanvaardbaarheid en wenselijkheid van het gericht aanpassen van genen van toekomstige personen opnieuw ter discussie. In die discussie zien we twee benaderingen. In de eerste benadering staan de directe gevolgen ('nut en noodzaak') van de technieken centraal en ziet men ingrijpen in het DNA van toekomstige personen daarom als een potentieel waardevolle medische interventie om erfelijke aandoeningen te voorkomen. De andere benadering focust op de brede gevolgen van het gericht aanpassen van menselijke genen voor individu, maatschappij en mensheid.

Enquête-onderzoeken naar de houding van het publiek tegenover aanpassen van erfelijk DNA bij mensen zijn in binnen- en buitenland in beperkte mate gedaan. Vaak laten ze hetzelfde patroon zien. Het aanpassen van genetische eigenschappen van nageslacht wordt controversieel gevonden en de acceptatie hangt af van de beoogde toepassing. Het voorkomen van erfelijke aandoeningen wordt vaker gezien als een geaccepteerde toepassing dan mensverbetering.

Hoewel inzichten uit artikelen en publieksonderzoek kunnen bijdragen aan een dialoog, is er in Nederland nog geen sprake van een brede maatschappelijke discussie.

Dialoog met verschillende lagen en dimensies

Rondom het vraagstuk van het gericht aanpassen van erfelijk DNA bij mensen, bestaat nog veel onzekerheid over wetenschappelijk-technologische ontwikkelingen, zoals veiligheid, en over de gevolgen voor individuen en de samenleving als geheel. Die onzekerheden zijn niet eenvoudig weg te nemen en vragen om zorgvuldige verkenning.

Voor een systematisch overzicht van de maatschappelijke en ethische kwesties, hebben we deze opgedeeld in drie domeinen: het domein van *onderzoek in het laboratorium*, het domein van *onderzoek met mensen* en het domein van *toepassing in de praktijk*. Voor de dialoog is het van belang dat kwesties uit elk domein aan bod komen. Voor elk domein geldt weer dat kwesties, overwegingen en vraagstukken zich kunnen afspelen op verschillende niveaus: het *instrumentele* niveau, het *maatschappelijke*, en het *globale* (internationale) niveau. Ook de tijdsdimensie is belangrijk: deze kwesties spelen niet alleen in het hier en nu, maar gaan ook over volgende generaties en toekomstige samenlevingen.

Voorwaarden voor het voeren van een maatschappelijke dialoog

Op basis van de analyse van de (publieke) discussie in Nederland tot nu toe, de ethische en maatschappelijke kwesties die daarbij spelen en de jarenlange ervaring van het Rathenau Instituut met maatschappelijke dialogen over (opkomende) technologie, formuleren we eerst algemene voorwaarden voor het voeren van een brede maatschappelijke dialoog:

- **Publieke betrokkenheid**
Het is noodzakelijk om veel aandacht te besteden aan het bereiken van en betrekken van burgers, zodat zij de kans krijgen zich te informeren, een mening te vormen en perspectieven en argumenten uit te wisselen.
- **Informatie over brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid**
In de dialoog moet er aandacht zijn voor het goed, gezamenlijk doordenken van de brede maatschappelijke gevolgen van het introduceren van nieuwe technieken. Burgers moeten ook worden geïnformeerd over mogelijke gevolgen voor henzelf of anderen en de samenleving als geheel, voor huidige en toekomstige generaties.
- **Helderheid over onderwerp van de discussie**
Er is geen overeenstemming over wat er precies wordt besproken als het gaat om het aanpassen van erfelijk DNA van toekomstige personen: de ontwikkeling van nieuwe medische behandelingen waarmee veel leed kan worden voorkomen, of de toekomst, waardigheid en identiteit van individuen en de mensheid. Hierdoor bestaat er ook (impliciete) onenigheid over waar de dialoog over moet gaan. Het is belangrijk dat burgers zich kunnen en mogen uitspreken over zowel de wenselijkheid van het aanpassen van erfelijk DNA, als over voorwaarden waaronder dit in de praktijk mag worden toegepast.
- **Het betrekken van verwante thema's**
Omdat het thema van aanpassen van erfelijk DNA van toekomstige personen nauw verweven is met onderwerpen als wetenschappelijk onderzoek met embryo's, embryoselectie, prenatale diagnostiek en genetische screening, kunnen in de dialoog ook de vraagstukken opkomen die bij verwante thema's spelen.
- **Andere deelnemers, andere rollen**
Bovenstaande punten vragen om een andere rol van medisch-wetenschappelijke experts in de discussie, en een inbreng van andere experts, naast de inbreng van allerlei direct en indirect betrokkenen.

- **Combineren van verschillende methoden**

Om het doel van de maatschappelijke dialoog te bereiken, is er een mix nodig van diverse methoden. Wetenschappelijk publieksonderzoek geeft inzicht in de houding en overwegingen van een beperkt aantal deelnemers. Om een breder publiek te bereiken, zijn andere activiteiten en initiatieven nodig.

Tien lessen voor de kiembaandialoog

Zowel rond inhoud als vorm liggen er dus uitdagingen voor het vormgeven van een succesvolle maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie. Op basis van de eerder beschreven algemene voorwaarden, kunnen we de volgende tien lessen trekken voor het voeren van de dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's.

Lessen over de inhoud:

1. De vragen 'of' en 'hoe' zijn met elkaar verweven, beperk de dialoog daarom niet tot één van de twee.
2. Maak de vraag wat er op het spel staat onderdeel van de dialoog.
3. Maak duidelijk wat er nodig is (onderzoekstraject en randvoorwaarden voor gebruik in de praktijk) om erfelijk DNA in de mens te kunnen aanpassen.
4. Bespreek de brede gevolgen van het gericht aanpassen van het menselijk genoom voor individu, maatschappij en mensheid.
5. Draai het om: denk na over de toekomstige samenleving, welke waarden daarin centraal moeten staan, en welke rol het aanpassen van erfelijk DNA in de mens dan kan spelen.

Lessen over de vorm:

6. Laat groepen van belanghebbenden en betrokkenen niet alleen met elkaar, maar ook onderling in dialoog gaan.
7. Ga actief op zoek naar manieren om moeilijk bereikbare groepen te bereiken, te informeren en te betrekken in de dialoog.
8. Dialoog is geen podium voor het uitwisselen van al vaststaande meningen.
9. Betrek en instrueer passende experts en ervaringsdeskundigen.
10. Denk goed na over de thema's, materie en termen die tijdens de sessies worden besproken.

Inhoud

Voorwoord.....	3
Samenvatting	4
Inleiding	12
Deel 1: Onderzoek voor de lessen	19
1 Het aanpassen van erfelijk DNA in context.....	20
1.1 Samenkomende technologieën.....	20
1.2 Geschiedenis, werking en toepassing van <i>genome editing</i> technologie	25
1.3 Discussies over nieuwe technologieën op verschillende niveaus	31
1.4 Geschiedenis van (inter)nationale wet- en regelgeving rond kiembaanmodificatie	33
1.5 Het belang van een brede discussie	36
1.6 Samengevat: uitgangspunten voor een maatschappelijke dialoog	36
2 De discussie tot nu toe.....	38
2.1 Motivatie achter bepalingen in wet- en regelgeving	38
2.1.1 Nationale regelgeving	38
2.1.2 Internationale regelgeving en verdragen.....	40
2.1.3 Samengevat: een mix van pragmatische en principiële overwegingen	41
2.2 De (publieke) discussie over kiembaanmodificatie	42
2.2.1 Nut en noodzaak van kiembaanmodificatie.....	43
2.2.2 Brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid	44
2.2.3 Overeenkomsten met eerdere discussies	45
2.2.4 Onderscheid tussen wenselijke en onwenselijke toepassingen	46
2.2.5 De discussie over onderzoek met embryo's	47
2.2.6 Complexiteit van de internationale context.....	48
2.2.7 Samengevat: weinig overeenstemming in publieke discussie	49
2.3 Publieksonderzoek naar het aanpassen van erfelijk DNA.....	50
2.3.1 Publieksonderzoek in Nederland	50
2.3.2 Publieksonderzoek in het buitenland	52

2.4	Conclusie: van smalle discussie naar brede maatschappelijke dialoog	53
3	Maatschappelijke en ethische kwesties bij aanpassing erfelijk DNA....	55
3.1	Kwesties in drie domeinen	56
3.2	Domein van onderzoek in het laboratorium	57
3.2.1	Overwegingen rond het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek	58
3.2.2	Veiligheid en effectiviteit van onderzoek in het lab	59
3.2.3	Samengevat: de dialoog gaat ook over onderzoek in het lab ..	60
3.3	Domein van onderzoek met mensen.....	61
3.3.1	Onzekere risico's afwegen tegen onzekere voordelen	61
3.3.2	Overwegingen bij voorzorgsmaatregelen.....	62
3.3.3	Onderzoek in een internationale context.....	63
3.3.4	Samengevat: de dialoog over kiembaanmodificatie moet ook gaan over onderzoek naar het aanpassen van het DNA van toekomstige personen	64
3.4	Domein van toepassing in de praktijk	65
3.4.1	Interpretatie van termen rondom kiembaanmodificatie.....	65
3.4.2	Belang van voorkennis over eigen genetische aanleg	66
3.4.3	Onzekerheid over genetische aanpassingen met <i>genome editing</i> technieken	68
3.4.4	Het onderscheid tussen wenselijke en onwenselijke toepassingen van kiembaanmodificatie	71
3.4.5	Overwegingen bij ethische principes en concepten zoals menselijke waardigheid en identiteit	75
3.4.6	De impact op toekomstige generaties	77
3.4.7	Aandacht voor brede maatschappelijke en sociale gevolgen..	78
3.4.8	Samengevat: de rol van brede maatschappelijke gevolgen in de dialoog over kiembaanmodificatie	82
3.5	Conclusie: dialoog met veel lagen en dimensies.....	83
4	Lessen voor de maatschappelijke dialoog.....	87
4.1	Voorwaarden voor een maatschappelijke dialoog	88
4.2	Lessen voor de dialoog over het aanpassen van DNA van toekomstige personen	91
4.2.1	Lessen over de inhoud van de dialoog.....	92
4.2.2	Lessen over de vorm van de dialoog.....	94
4.3	Tot slot	97

Deel 2: Toekomstscenario's	98
5 Toekomstscenario's - het aanpassen van erfelijk DNA	99
5.1 Vier toekomstscenario's	101
5.1.1 Scenario 1: Preventie in de kiem	101
5.1.2 Scenario 2: Kiem tot succes	108
5.1.3 Scenario 3: In de kiem gelijk	115
5.1.4 Scenario 4: Zorg voor de kiem	121
Literatuurlijst deel 1	127
Lijst van geraadpleegde krantenartikelen	136
Literatuurlijst deel 2	141
Bijlage 1: Lijst met geïnterviewden	146
Bijlage 2: Deelnemers scenarioworkshop	147
Bijlage 3: Methode toekomstscenario's	148

Inleiding

In de afgelopen decennia zijn we steeds gezonder geworden: we worden ouder, en leven langer in goede gezondheid. De vooruitgang in biomedische wetenschap en technologie levert hier een belangrijke bijdrage aan. De toenemende kennis stelt ons in staat om steeds meer ziektes en aandoeningen te diagnosticeren, behandelen of te voorkomen. Met biomedische technologie kunnen we ook steeds diepgaander ingrijpen in menselijk leven (Van Est et al., 2014). De toegenomen kennis over de genetische basis van menselijke eigenschappen, kenmerken en aandoeningen geeft wetenschappers en medici nu ook de mogelijkheid om veranderingen aan te brengen in de bouwstenen van ons leven, het DNA. Het aanbrengen van veranderingen in menselijk DNA kan allerlei maatschappelijke gevolgen hebben. Veranderingen die ons allemaal aangaan en waarvan we in dit rapport laten zien dat het belangrijk is om hier met elkaar over in gesprek te gaan.

Sinds in 1953 de 3D-structuur van DNA werd ontdekt, het molecuul dat codeert voor eigenschappen en kenmerken van cellen, weefsels en organen, proberen wetenschappers om ook de *volgorde* van deze code te ontrafelen. In 2003 was het zo ver: na jaren onderzoek in het *Human Genome Project* (HGP) was de volgorde van het menselijke genoom, de complete set DNA die in de kern van iedere lichaamscel aanwezig is, in kaart gebracht.¹

Naast technieken waarmee de volgorde van DNA kan worden *vastgesteld*, zijn er inmiddels ook technieken ontwikkeld waarmee de volgorde van DNA kan worden *aangepast*. Deze aanpassingstechnieken brengen de belofte met zich mee dat ongewenste genetische eigenschappen uit het DNA verwijderd kunnen worden. Het behandelen van een erfelijke ziekte bij een persoon door het DNA in lichaamscellen aan te passen (bijvoorbeeld het DNA van cellen in de long) wordt *somatische gentherapie* genoemd. Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar deze vorm van gentherapie. In enkele gevallen wordt het ook al toegepast bij patiënten.

De nieuwste ontwikkeling op het gebied van *genome editing* technologie, het aanpassen van menselijk DNA, is CRISPR-Cas9 (Cong et al., 2013 en Mali et al., 2013).² Omdat CRISPR-Cas9 ten opzichte van eerdere technieken vaak wordt aangemerkt als 'eenvoudig toepasbaar, precies en relatief goedkoop' (Travis, 2015) wordt het door veel wetenschappers gezien als een veelbelovende techniek.

1 Zie: www.genome.gov/human-genome-project

2 CRISPR staat voor Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; Cas9 voor CRISPR associated protein 9.

Technisch gezien lijkt het een realistische optie te worden om lichamelijke functies te herstellen door genen in menselijke cellen gericht, precies en kosteneffectief te wijzigen (European Group on Ethics in Science and New Technologies, 2019). Erfelijke aandoeningen kunnen zo worden genezen door de genetische aanleg voor de aandoening weg te nemen in de aangedane cellen en weefsels.

Genome editing technieken kunnen dus leiden tot nieuwe behandelingen voor *bestaande* personen. Daarnaast kunnen ze bij erfelijke aandoeningen in theorie ook gebruikt worden om de genetische aanleg weg te nemen uit het DNA van *toekomstige personen*. Hiervoor moeten al in het vroegste ontwikkelingsstadium van een embryo genetische aanpassingen worden gedaan: in een pas bevruchte eicel of een embryo dat nog maar uit enkele cellen bestaat. Als de genetisch aangepaste cellen van dit embryo zich delen, en het embryo uitgroeit tot een mens, zullen die genetische aanpassingen in alle cellen van die persoon terechtkomen. Dat geldt ook voor de geslachtscellen van die persoon, waardoor de genetische veranderingen bij voortplanting weer worden doorgegeven aan zijn of haar kinderen (en de kinderen van die kinderen, en alle volgende generaties). Dit wordt *kiembaanmodificatie* genoemd. De kiembaan is de naam voor alle cellen die kunnen uitgroeien tot geslachtscellen, en die dus het erfelijk DNA bevatten dat bij voortplanting wordt doorgegeven aan het nageslacht.

Wet- en regelgeving

Hoewel de CRISPR-Cas9 techniek pas in 2012 is ontdekt,³ waren er voor die tijd al andere, minder efficiënte, *genome editing* technieken beschikbaar om de kiembaan aan te passen (Maxmen & Mallet, 2015). In ethische debatten en publieke verbeelding is de mogelijkheid om de genetische eigenschappen van toekomstige personen te veranderen daarom ook al tientallen jaren voorzien. Omdat de gevolgen van het aanpassen van genetische eigenschappen van volgende generaties verstrekkend kunnen zijn, heeft dit zich vertaald in (inter)nationale wet- en regelgeving, die tussen landen overigens flink kan verschillen. In de meeste landen, waaronder Nederland en de rest van de Europese Unie, is het verboden om een zwangerschap tot stand te brengen met geslachtscellen of embryo's waarvan het erfelijk DNA is gewijzigd. Ook zijn er diverse mensenrechtenverdragen waarin genetische aanpassing van de kiembaan wordt ingeperkt (UNESCO, 1997 en Council of Europe, 1997a). Reflectie en regulering ontwikkelen zich deels internationaal, maar tegelijkertijd zijn er duidelijke verschillen in regelgeving tussen landen (Ledford, 2015). Individuele onderzoekers blijken zich bovendien soms te onttrekken aan de bestaande regelgeving en heersende consensus.

3 Zie: www.broadinstitute.org/what-broad/areas-focus/project-spotlight/crispr-timeline.

Een voorbeeld hiervan is de Chinese onderzoeker He Jiankui, die in november 2018 beweerde dat er via ivf een meisjestweeling geboren was, waarbij hij in het lab - tijdens de vroege embryonale fase - één van hun genen had aangepast (Regalado, 2018). De baby's zouden daardoor HIV-resistent zijn gemaakt.

Er zijn veel belangen en belanghebbenden rond nieuwe *genome editing* technieken om erfelijk DNA van embryo's aan te passen. Onderzoek op dit terrein kan belangrijke wetenschappelijke inzichten geven. Daarnaast zouden de technieken een welkome aanvulling zijn in de 'gereedschapskist' van de voortplantings-geneeskunde, waarin inmiddels een miljardenindustrie is ontstaan. Ook geven de technieken dragers van een ernstige, erfelijke ziekte hoop op het krijgen van een gezond kind, doordat overerving van de ziekte kan worden voorkomen.

De situatie in Nederland

In Nederland is het aanpassen van erfelijk DNA in embryo's gereguleerd in de Embryowet. Deze wet verbiedt het tot stand brengen van een zwangerschap met geslachtscellen of embryo's waarvan het DNA is gewijzigd (Embryowet art. 24 lid g) en het tot stand brengen van embryo's speciaal voor onderzoek (Embryowet art. 24 lid a). Het kabinet heeft in het regeerakkoord (Rijksoverheid, 2017) aangegeven dat er eerst een dialoog in de samenleving zal moeten plaatsvinden over belangrijke medisch-ethische kwesties, voordat besluitvorming over eventuele aanpassing van de Embryowet plaatsvindt: *"Ook is aparte aandacht nodig voor het vraagstuk van onderzoek met embryo's en de mogelijkheid DNA van embryo's te veranderen (kiembaanmodificatie)"* (Rijksoverheid, 2017 p. 18). In Nederland pleitten verschillende wetenschappelijke instituten en adviesraden (COGEM & Gezondheidsraad, 2017; COGEM, 2019a en KNAW, 2016) recent voor het opheffen van het verbod op het speciaal voor wetenschappelijk onderzoek tot stand brengen van embryo's. Dat maakt het mogelijk om een bevruchting in een laboratorium te laten plaatsvinden en - onder andere - het aanpassen van erfelijk DNA in een heel vroeg ontwikkelstadium te onderzoeken. Deze raden roepen in hun statements en rapporten ook op tot een maatschappelijke dialoog over het aanpassen van DNA van toekomstige personen door middel van kiembaanmodificatie. In een Kamerbrief uit 2018 sprak de minister van VWS de wens uit dat er een breed gevoerde discussie komt die ruimte biedt aan verschillende perspectieven en nuances (Kamerstukken II 2017/2018, 34 990, nr. 1). Met die publieke meningsvorming krijgt politieke besluitvorming houvast vanuit de samenleving.

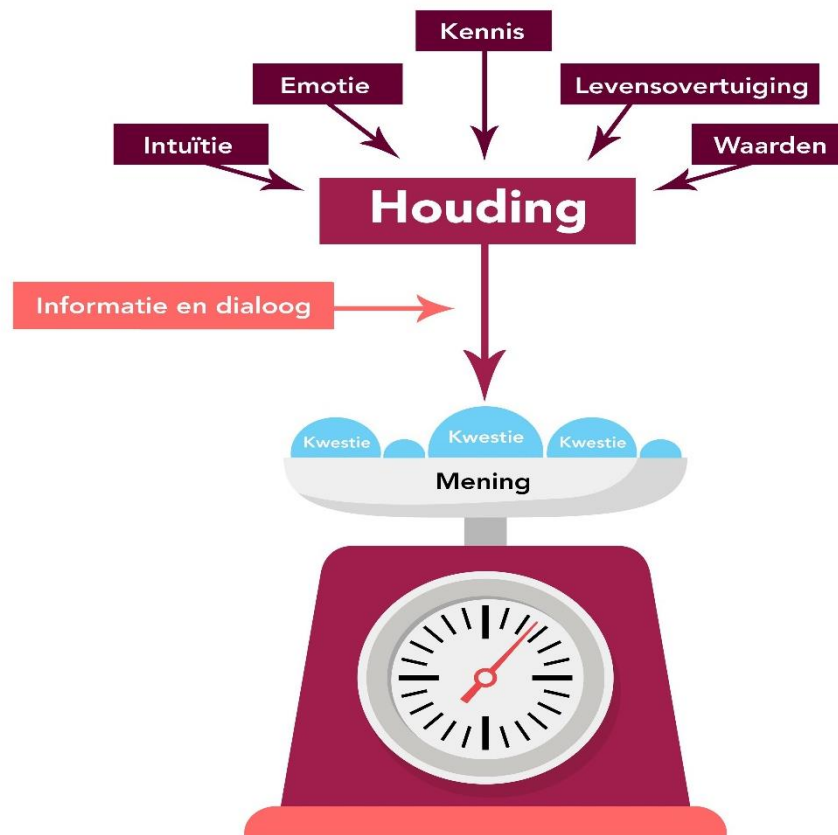
Initiatief voor maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie

Eind 2018 pakte een aantal organisaties in Nederland de handschoen op: doordrongen van de noodzaak zijn zij gezamenlijk gestart met het organiseren van een brede en zichtbare maatschappelijke dialoog over de wenselijkheid en de mogelijke toepassingen van het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's.⁴ Minister de Jonge omarmde het initiatief uit het veld en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport kende eind 2018 een subsidie toe voor het tweejarige project 'Maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie'. Het project startte begin januari 2019 en heeft als doel een brede maatschappelijke dialoog - een proces van collectieve meningsvorming - te faciliteren en stimuleren. Hiervoor moet een breed publiek worden bereikt, geïnformeerd en gestimuleerd om met elkaar in gesprek te gaan over de hoop, wensen en zorgen rond het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's, en de brede maatschappelijke gevolgen daarvan. Zie figuur 1 voor een schematische weergave van dit proces van collectieve meningsvorming.

Het huidige rapport vormt een handleiding voor de brede dialoog, op basis van ervaring en recent onderzoek van het Rathenau Instituut. De resultaten en bevindingen van de gevoerde maatschappelijke dialoog worden eind 2020 gebundeld in een eindrapport om de politieke besluitvorming en beleidsvorming te informeren. De resultaten worden ook toegankelijk gemaakt voor een breder publiek.

4 Het project is een initiatief van Erfocentrum, Erasmus MC, Rathenau Instituut, NPV Zorg voor het Leven en NEMO Kennislink. Erfocentrum is de penvoerder. Diverse andere organisaties zijn partner en verzorgen één of meerdere activiteiten in het project: Amsterdam UMC, Centrum voor Media en Gezondheid, Nederlandse Associatie voor Community Genetics and Genomics (NACGG), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP).

Figuur 1 Afwegingen van verschillende kwesties in de dialoog



Welk gewicht leggen persoonlijke afwegingen in de schaal?

Tijdens de maatschappelijke dialoog zullen mensen in gesprek met elkaar een mening vormen over het veranderen van het erfelijk DNA van mensen. Ze gaan de dialoog in met een basishouding, die wordt ingegeven door iemands kennis, intuïties, emoties, levensovertuiging en waarden. Tijdens de dialoog krijgen ze meer informatie over het onderwerp en de verschillende kwesties die daarbij spelen. Daarnaast wordt door verschillende initiatieven en activiteiten gefaciliteerd en gestimuleerd om daarover in gesprek te gaan, waardoor er uitwisseling plaatsvindt van een diversiteit aan overwegingen, argumenten, verwachtingen en perspectieven. Op die manier kan iedereen zich een mening (beginnen te) vormen. Daarbij maakt iedereen een persoonlijke afweging, afhankelijk van hoeveel gewicht de verschillende kwesties voor diegene in de schaal leggen. Bron: Rathenau Instituut

Ervaringen uit soortgelijke dialogen

De ervaring met andere maatschappelijke dialogen over nieuwe technologie in Nederland, zoals die rond nanotechnologie en kernenergie (Hanssen, Walhout & Van Est, 2008 en De Vries et al., 2015), heeft ons geleerd dat het voeren van zo'n dialoog geen eenvoudige taak is. In eerdere dialogen was vaak het uitgangspunt dat het louter informeren van burgers over kansen en risico's van het toepassen van nieuwe technologie voldoende is voor een verantwoorde introductie ervan.

Inmiddels weten we dat dit niet genoeg is voor geïnformeerde meningsvorming van burgers: zij moeten ook worden geïnformeerd over maatschappelijke aspecten van de technologie. En vaak rakelt een maatschappelijke dialoog over een bepaald vraagstuk ook andere, bestaande, vraagstukken op.

Een voorbeeld: nauw verweven met de dialoog over het aanpassen van het DNA van toekomstige personen is het speciaal tot stand brengen van menselijke embryo's (laten plaatsvinden van de bevruchting) in het laboratorium. Dit kan helpen bij het doen van onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van *genome editing* technieken in menselijke embryo's. Er is al wel onderzoek gedaan met dierenembryo's, maar deze zijn door biologische verschillen niet altijd een goed alternatief voor het verkrijgen van inzichten voor de mens. 'Restembryo's' - embryo's die overblijven na een *in vitro* fertilisatie (ivf-)behandeling en die wel voor onderzoek beschikbaar mogen worden gesteld - zijn dan al enkele dagen oud en hebben meerdere celdelingen doorgemaakt. Hierdoor zijn ze volgens wetenschappers minder geschikt voor dit soort onderzoek. Hierbij moet worden opgemerkt dat onderzoek naar het aanpassen van menselijk DNA niet de enige reden is om het speciaal tot stand brengen van menselijke embryo's voor onderzoek toe te staan. Het kan ook belangrijke inzichten geven in de ontwikkeling van het vroege embryo, vanaf het moment van bevruchting. Die kennis zou kunnen leiden tot een verbetering van ivf-behandelingen en het voorkomen van miskramen.

Door de genen van menselijke geslachtscellen of embryo's te wijzigen, inactiveren of verwijderen, kunnen wetenschappers waardevolle kennis krijgen over de rol die deze genen spelen in processen als de bevruchting van een eicel, de (afwijkende) ontwikkeling van een embryo, of het ontstaan van ziekten. De vraag of embryo's speciaal voor onderzoek tot stand mogen worden gebracht, is controversieel en al lang onderwerp van debat. De meningsvorming over het wetenschappelijke onderzoekstraject dat voorafgaat aan mogelijke toekomstige toepassing van *genome editing* technieken voor het aanpassen van erfelijk DNA in de medische praktijk, speelt dus ook een rol in de huidige maatschappelijke dialoog.⁵

Handvatten bij maatschappelijke dialoog

Het voorliggende rapport is geschreven als voorbereiding op en handleiding voor de maatschappelijke dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA van toekomstige personen (kiembaanmodificatie), die in oktober 2019 officieel van start gaat in Nederland. Het eerste deel van het rapport beschrijft onderzoek waarmee enkele handvatten ('lessen') voor het zo goed mogelijk voeren van de dialoog worden gegeven.

5 Het ministerie van VWS heeft parallel aan het project 'Maatschappelijk dialoog over kiembaanmodificatie' de opdracht gegeven om een maatschappelijke dialoog over 'speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek' te houden. Het traject van deze dialoog loopt van juni 2019 tot en met mei 2020.

Hoofdstuk 1 schetst kort de historische context, zowel van technologische ontwikkelingen als van politieke en ethische discussie, en beschrijft ook de belangrijkste internationale ontwikkelingen. Hoofdstuk 2 beschrijft onderzoek naar de publieke opinie, de beweegredenen voor bestaande regelgeving en de tot dusverre gevoerde discussie tussen allerlei belanghebbenden in de media; vooral binnen Nederland, maar ook daarbuiten. Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de maatschappelijke en ethische kwesties die spelen in het debat rond het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's en toekomstige generaties. Hoofdstuk 4 geeft aan de hand van inzichten uit de eerdere hoofdstukken tien lessen voor de maatschappelijke dialoog hierover. Het tweede deel van het rapport bevat vier techno-ethische toekomstscenario's, oftewel toekomstverkenningen. Deze zijn tot stand gekomen op basis van alle inzichten uit deel 1, een scenarioworkshop met experts en twee focusgroepen met niet-experts.⁶ Scenario's kunnen helpen bij het denken en praten over mogelijke en onzekere toekomsten, maar zijn niet bedoeld als toekomstvoorspelling. Aan de hand van de scenario's zullen techno-morele vignetten⁷ worden ontwikkeld, waarmee tijdens de dialoog het gesprek wordt aangegaan over de mogelijke maatschappelijke gevolgen van toepassing van kiembaanmodificatie.

Dit rapport dient enerzijds om de maatschappelijke dialoog over het aanpassen van DNA van embryo's en toekomstige generaties in Nederland zo goed mogelijk te voeren en daarmee inzicht te krijgen in hoe Nederlandse burgers denken over kiembaanmodificatie en de waarden en overwegingen die daarbij een rol spelen. Anderzijds dient het rapport als een overzicht van de stand van zaken van de maatschappelijke aspecten van aanpassen van erfelijk DNA bij de mens. Het fungeert daarmee ook als informatiebron voor professionals en geïnteresseerden.

6 De focusgroepen werden in juni 2019 door het RIVM uitgevoerd en worden apart door hen gerapporteerd.

7 Techno-ethische vignetten zijn korte, aansprekende scènes (bijvoorbeeld verwerkt in een animatie) die zich afspelen in de wereld van het scenario. Bijvoorbeeld vanuit het oogpunt van een stel met een kindwens. Deze vignetten kunnen in de dialoog worden gebruikt om de ethische reflectie op aanpassen van erfelijk DNA te stimuleren. Ze zullen worden gemaakt door NEMO KennisLink.

Deel 1: Onderzoek voor de lessen

1 Het aanpassen van erfelijk DNA in context

Sinds Chinese wetenschappers in 2015 een onderzoek publiceerden waarin ze probeerden om met CRISPR-Cas9 het erfelijk DNA in menselijk embryo's aan te passen in het laboratorium (Liang et al., 2015), werd het aanpassen van DNA van embryo's en toekomstige generaties (opnieuw) onderwerp van hevige discussie. Maar de politieke en ethische discussie hierover speelt al veel langer, en kent een uitgebreide historische context. Waar de ethiek soms verweten wordt achter de techniek aan te lopen, en slechts te kunnen *reageren* op technologische ontwikkelingen, wordt er in het geval van technologie voor aanpassen van erfelijk DNA al decennialang *geanticipeerd* op de mogelijkheid om de genetische aanleg van mensen gericht te veranderen (Van Est et al., 2017). Dit hoofdstuk schetst in vogelvlucht de geschiedenis van zowel de technologische ontwikkelingen die raken aan het aanpassen van de erfelijke aanleg van toekomstige generaties, als van de politieke en ethische discussie die erover is gevoerd. Het plaatst het onderwerp in een bredere context van *technology assessment* en beschrijft internationale ontwikkelingen. Tot slot geven we in dit hoofdstuk inzicht in hoe het aanpassen van de erfelijke aanleg van toekomstige generaties tot nu toe wordt *geframed* in discussies over het onderwerp.

1.1 Samenkomende technologieën

Door moderne (bio)technologie en ontwikkelingen in de digitalisering wordt het menselijk lichaam steeds meer gezien als meetbaar, analyseerbaar en maakbaar (Van Keulen & Van Est, 2018). Het aanpassen van genen van het nageslacht is onderdeel van deze trend. Sinds het gebruik van *in vitro* fertilisatie (ivf) bestaan embryo's niet meer alleen binnen het menselijk lichaam. Door een menselijke eicel in het lab – *in vitro* – te bevruchten met menselijke zaadcellen, ontstaat menselijk leven in een gecontroleerde laboratoriumomgeving. Naast dat het wensouderparen met vruchtbaarheidsproblemen een kans gaf op het krijgen van een (deels) genetisch eigen kind, maakte ivf de eerste stadia van menselijk leven voor het eerst zichtbaar en manipuleerbaar voor wetenschappers. Hierdoor werd het vroege menselijke embryo een object van mogelijke observatie, onderzoek en beoordeling (Jasanoff, 2019). Ivf-artsen beoordelen bijvoorbeeld op basis van visuele criteria de levensvatbaarheid van embryo's. Van de meest levensvatbaar geachte embryo's worden er vervolgens één of twee in de baarmoeder geplaatst. In kader 1 wordt de procedure van ivf beschreven.

Kader 1 Ivf-behandelingen

Bij een ivf-behandeling⁸ krijgt de vrouw een maand lang een hormoonbehandeling. Eerst wordt de eigen hormoonproductie onderdrukt via een injectie onder de huid of een neusspray. Na twee of drie weken wordt gestart de toediening van een follikel stimulerend hormoon (FSH), wat ervoor zorgt dat er in plaats van één eicel, zoals tijdens een normale vruchtbaarheidscyclus, meerdere eicellen gaan groeien in de eierstokken (deze eicellen groeien in eiblaasjes, ook wel follikels genoemd). Het FSH-hormoon moet dagelijks onderhuids worden toegediend via een injectiepen of –spuit. In de periode van toedienen van FSH wordt er elke dag via een inwendige echo gecontroleerd of de follikels al groot genoeg zijn. Zodra dat zo is, wordt er een ander hormoon, hCG, toegediend om de rijping en het loslaten van eicellen in de follikels te bevorderen. Binnen 36 uur worden de eicellen dan via een follikelpunctie uit de follikels gehaald. Hierbij prikt de ivf-arts met een grote naald door de vaginawand de rijpe follikels in de eierstokken aan, onder geleide van een inwendige echo. De follikels met eicellen worden vervolgens leeggezogen.

De man wordt gevraagd om voor of na de eicelpunctie zaadcellen af te staan. In het laboratorium wordt bekeken hoeveel eicellen er zijn verkregen (meestal ongeveer 5-10) en of er genoeg goed bewegende zaadcellen zijn. Deze worden vervolgens bij elkaar gebracht in een kweekbakje. De volgende dag wordt gekeken of er eicellen bevrucht zijn (de versmelting van een ei- en zaadcel waarbij het genetische materiaal van beide ouders samenkomt en er een uniek genoom ontstaat). Bevruchte eicellen die zich gaan delen worden embryo's genoemd. Na twee tot vijf dagen beoordeelt een embryoloog de kwaliteit van ieder embryo onder de microscoop, op basis van uiterlijke kenmerken. Daarna wordt er één embryo van goede kwaliteit in de baarmoeder geplaatst met behulp van een kunststof slangetje. Bij uitzondering – zoals hoge leeftijd van de vrouw of lage kwaliteit van de beschikbare embryo's - worden er soms twee embryo's geplaatst. Omdat de eigen hormoonhuishouding is onderdrukt, moet de vrouw na plaatsing van het embryo in haar baarmoeder, hCG blijven gebruiken zodat het baarmoederslijmvlies dik genoeg is. Overgebleven embryo's kunnen worden ingevroren om ze later eventueel te gebruiken voor nog een behandeling. Ze kunnen ook worden gedoneerd aan de wetenschap, of aan een paar met een kinderwens.

Als er bij twee ivf-pogingen geen bevruchting tot stand komt, kan er worden gekozen voor een ivf-behandeling gecombineerd met ICSI (Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie). Hierbij wordt één zaadcel in een kweekbakje direct in een eicel geïnjecteerd. Het gevormde embryo wordt vervolgens in de baarmoeder geplaatst.

De kans op zwangerschap is bij een ivf-behandeling zo'n 36,2% per cyclus, inclusief zwangerschappen die ontstaan uit een ingevroren embryo. In Nederland vonden er in 2017 13.991 ivf-behandelingen (inclusief ICSI) plaats, waaruit 5.067 kinderen werden geboren. In 2017 werd één op de 32 kinderen met behulp van ivf- of ICSI geboren.⁹ Uit Nederlands onderzoek is bekend dat ivf-kinderen een iets lager geboortegewicht hebben, maar op tweejarige leeftijd geen verschil in fysieke en psychologische ontwikkeling vertonen. Wel zijn ivf-behandelingen belastend voor de vrouw, en geven ze een klein risico op (mogelijk ernstige) bijwerkingen, zoals het *overstimatiesyndroom* (als gevolg van hormoonbehandelingen), een bloeding of infectie (als gevolg van de follikelpunctie).

In 2003 werd voor het eerst de volledige menselijke genetische code in kaart gebracht. Inmiddels is het vele malen sneller en goedkoper geworden om (menselijk) DNA te lezen en te analyseren, mede dankzij verbeterde *sequencing* technieken en exponentieel toenemende rekenkracht (Molteni, 2018). Dit geeft wetenschappers steeds meer kennis over de genetische grondslagen van aandoeningen. Die kennis kan worden gebruikt om embryo's - naast visueel - ook genetisch te testen op erfelijke aandoeningen, voordat ze al dan niet in de baarmoeder worden geïmplant. Dit noemt men *pre-implantatie genetische diagnostiek* (PGD; zie ook kader 2). Wensouders die weten dat ze een erfelijke aandoening hebben waarvan de ligging op het DNA (het gen) bekend is en met een test vast te stellen, of drager zijn van dat gen, kunnen in veel landen, waaronder Nederland, PGD gebruiken om een embryo te selecteren dat de aandoening niet heeft.¹⁰ Dit wordt *embryoselectie* genoemd.

8 Zie: www.freya.nl/brochures/ivf-in-vitro-fertilisatie.

9 Zie: www.degynaecoloog.nl/wp-content/uploads/2018/11/IVFlandelijk2017.pdf

10 Zie: www.pgdnederland.nl/voor-welke-aandoeningen-voor-een-lijst-met-aandoeningen-waarvoor-pgd-wordt-gebruikt.

Kader 2 Embryoselectie

Als personen met een kinderwens een ernstige erfelijke aandoening hebben of weten dat ze drager zijn van het gen dat de aandoening veroorzaakt, heb je in Nederland de optie een embryo te laten selecteren zonder het gen dat die ziekte veroorzaakt. De procedure van deze *embryoselectie* verloopt net als een ivf- of ICSI-behandeling, met als aanvulling dat bij embryoselectie, voordat een embryo wordt gekozen om in de baarmoeder te plaatsen, het DNA van de beschikbare embryo's wordt onderzocht (het wordt daarom ook wel *pre-implantatie genetische diagnostiek*, PGD, genoemd). Uit de embryo's die met ivf of ICSI tot stand zijn gebracht, worden na 3 of 4 dagen (ze bestaan dan uit ongeveer acht cellen) met een dunne naald één of twee cellen verwijderd door een klein gaatje in de schil van het embryo. Die cellen worden dan onderzocht op de aanwezigheid van het genetisch defect dat de aandoening veroorzaakt. Voordat een behandeling met embryoselectie wordt gestart, ondergaan de wensouders uitgebreid genetisch onderzoek. Ook worden de mogelijkheden met hen besproken, meestal door een klinisch geneticus. Voor zover bekend zijn er, ten opzichte van ivf en ICSI, geen extra risico's voor de moeder of het toekomstige kind verbonden aan embryoselectie. De kans op een succesvolle zwangerschap is vergelijkbaar. In 2017 startten er 497 PGD-behandelingen van 365 stellen, en zijn er 132 zwangerschappen (langer dan 3 maanden) tot stand gebracht.¹¹

Dankzij technieken om in één keer het volledige genoom te screenen, kunnen er meer erfelijke aandoeningen worden gediagnostiseerd; er kunnen zo diverse genen tegelijkertijd worden onderzocht. Om die reden is er de laatste jaren meer vraag naar PGD voor 'nieuwe indicaties', vaak zeldzame genetische aandoeningen. In die gevallen beoordeelt de werkgroep PGD Maastricht UMC+ (het enige medische centrum in Nederland waar PGD plaatsvindt), of PGD zal worden toegepast. Bij twijfel wordt de aanvraag voorgelegd aan de landelijke indicatiecommissie PGD.

11 Zie: https://heritage.azm.nl/Afbeeldingen/ebooks/PGD_Jaarverslag_2017/index.html#8.

Met de ontdekking van CRISPR-Cas9 lijkt een nieuwe mogelijkheid te ontstaan om erfelijke aandoeningen te voorkomen, door embryo's gericht genetisch aan te passen vóór ze in de baarmoeder worden geplaatst.

Met de nieuwe technieken neemt de kennis over de genetische grondslag van ziekte dus toe. In combinatie met snellere en goedkopere technieken voor genetische screening (voor én tijdens de zwangerschap; zie kader 3) en diagnostiek (waaronder PGD), kunstmatige voortplantingstechnieken (waaronder ivf) en *genome editing* technieken (waaronder CRISPR-Cas9), nemen bij bepaalde aandoeningen ook de mogelijkheden toe tot het vaststellen van dragerschap voor genetische ziekten. Het zorgt er eveneens voor dat niet-aangedane embryo's geselecteerd kunnen worden en dat in de toekomst eventueel het DNA van embryo's kan worden aangepast om de aanleg voor een aandoening te verwijderen (Van Est et al., 2017).

Kader 3 Genome editing en screening tijdens zwangerschap

Genome editing

Om het DNA van een embryo aan te passen, moet er ook buiten het lichaam een embryo tot stand worden gebracht. Dit betekent dus dat het ouderpaar een ivf-behandeling moet ondergaan. Het aanpassen van DNA vereist dat er een samenstelling van moleculen (bijvoorbeeld CRISPR-Cas9) wordt ingebracht in de kern van de cel, die het DNA op de juiste plek knipt en op de juiste manier repareert. Om de kans te vergroten dat het DNA van alle cellen van een embryo wordt aangepast, moet dit zo vroeg mogelijk in de ontwikkeling gebeuren, als het embryo uit één of enkele cellen bestaat. Na een aantal dagen, als het embryo enkele keren gedeeld is, kan net als bij PGD, een cel worden weggenomen om te controleren of het DNA in die cel succesvol is gewijzigd, en er geen ongewenste wijzigingen zijn aangebracht.

Screening tijdens zwangerschap

Ook tijdens de zwangerschap is het mogelijk om het DNA van de foetus te onderzoeken. Bij NIPT (Niet-Invasieve Prenatale Test) wordt er een beetje bloed afgenomen bij de moeder. Omdat er ook wat stukjes DNA van de placenta in het bloed van de moeder zitten, kan hiermee het DNA van de

baby worden onderzocht. In Nederland wordt NIPT alleen gebruikt om op chromosoomafwijkingen te screenen. Bij een chromosoomafwijking zijn er te veel of te weinig chromosomen, of is er iets mis met de bouw van het chromosoom. In principe wordt er gescreend op de meest voorkomende chromosoom afwijkingen (Down-, Edwards- of Patau-syndroom), maar paren kunnen ervoor kiezen om ook op zogenaamde nevenbevindingen (minder voorkomende chromosoomafwijkingen) te laten testen.

Als er aanwijzingen zijn dat de foetus een chromosoomafwijking heeft, wordt NIPT altijd gevolgd door een vlokcentest of vruchtwaterpunctie. Hierbij wordt met een grote naald via de buikholte een stukje van de placenta (vlokcentest) of een beetje vruchtwater (vruchtwaterpunctie) weggenomen. Deze testen zijn betrouwbaarder dan de NIPT-test, en worden meestal gebruikt om de aanwezigheid van een chromosoomafwijking vast te stellen. Maar het is, anders dan bij NIPT, ook mogelijk om het DNA van de foetus te testen op genetische afwijkingen. Op deze manier kan ook worden vastgesteld of een ongeboren kind een erfelijke aandoening heeft. Op dat moment is het echter niet meer mogelijk om dit te voorkomen via embryoselectie (of in de toekomst *genome editing*). Wel kan er nog worden gekozen voor zwangerschapsafbreking.

1.2 Geschiedenis, werking en toepassing van *genome editing* technologie

Al sinds de ontdekking van *recombinant*-DNA-technieken in 1972 (Jackson e.a., 1972), waarmee DNA (via een virus) kan worden ingebracht in het genoom van een bacterie, wordt er onderzoek gedaan naar technieken om het DNA van bacteriën en andere organismen zoals mensen, dieren en planten te kunnen aanpassen. De uitdaging bij *genome editing* technologie is om de gewenste wijziging aan te brengen op de juiste plaats in het DNA, en niet op andere, onbedoelde, plekken. *Genome editing* technieken bestaan daarom uit een samenstelling van moleculen: een gedeelte dat in staat moet zijn om de juiste plaats op het DNA te herkennen, en een gedeelte dat functioneert als een moleculaire schaar, die het DNA op die plaats kan doorknippen. Vervolgens wordt het DNA door de cel zelf gerepareerd.

Met de eerste generatie *genome editing* technieken¹² was het in principe ook mogelijk om op een gerichte plaats in het DNA wijzigingen aan te brengen. Deze technieken hadden echter als praktische belemmering dat voor elke locatie waar men het DNA wilde wijzigen een specifiek nieuw molecuul gemaakt moest worden (Habets, Van Hove & Van Est, 2019). De CRISPR-Cas9 techniek maakt dit een stuk eenvoudiger. De moleculaire schaar 'Cas9' kan vrijwel overal in het DNA knippen, afhankelijk van het gids-RNA (een soort moleculair navigatie-label) waar het aan gekoppeld is. Door de ontdekking van CRISPR-Cas9 is het modificeren van genen in het lab in principe sneller, gemakkelijker, goedkoper en nauwkeuriger geworden. Hierdoor is de interesse in, en discussie over, gebruik van *genome editing* om erfelijke aandoeningen te behandelen of te voorkomen bij de mens, opnieuw opgeleaid.

12 Technologieën zoals de meganucleases, zinc finger nucleases (ZFNs), en de transcription activator-like effector nucleases (TALENs).

Kader 4 Genen en ziekte

Het menselijk genoom bestaat uit slierten DNA, die onze genetische code bevatten. Deze code is verdeeld in 23 chromosomenparen, waarvan telkens één chromosoom van de vader en één van de moeder afkomstig is. De chromosomen bevatten de genen: stukken genetische code met daarop de instructie voor het maken van een eiwit. Van ieder gen zijn twee varianten (één op ieder chromosoom). Eiwitten zijn moleculen die een essentiële rol spelen in de bouw en het functioneren van menselijke cellen, waaruit ieder weefsel en orgaan van het menselijk lichaam is opgebouwd. Een defect in een gen kan de productie van het bijbehorende eiwit verstoren – en dus ook de cellulaire processen en lichaamsfuncties waarbij dit eiwit betrokken is, en zo tot een aandoening leiden. Bij recessief overervende aandoeningen ontstaat de aandoening alleen als er sprake is van een defect in beide genen van een chromosomenpaar. Als er in één van beide genen een defect is, zal de aandoening niet ontstaan, maar draagt de persoon wel op één chromosoom een defect gen. Dat defecte gen kan dan bij voortplanting worden doorgegeven, waardoor de kans bestaat dat het in latere generaties (maar alleen als een toekomstige partner ook drager is), tot ziekte leidt. Bij dominant overervende aandoeningen ontstaat de ziekte ook als er een defect is in één van beide genen. Daarom is het niet mogelijk om een gezonde drager van een dominante aandoening te zijn.

Erfelijke aandoeningen kunnen monogenetisch zijn (veroorzaakt door een afwijking in één gen), polygenetisch (veroorzaakt door een afwijking in meerdere genen), of multifactoriëel (veroorzaakt door een afwijking in meerdere genen, in combinatie met omgevingsfactoren). Afwijkingen in genen kunnen verschillen: er kan een stuk van de genetische code ontbreken, incorrect zijn, of juist teveel aanwezig zijn.

De erfelijke aandoening Cystische Fibrose (taaislijmziekte), die bij ongeveer 1500 mensen in Nederland voorkomt en waarmee ongeveer 25 kinderen per jaar worden geboren, is bijvoorbeeld een monogenetische, recessieve, aandoening.¹³ Deze ernstige erfelijke ziekte wordt veroorzaakt doordat één letter van de genetische code voor het CFTR-gen (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) incorrect is, of ontbreekt.

Dat gen bevat de instructies voor het CFTR-eiwit, dat er normaal gesproken voor zorgt dat het slijm dat lichaamcellen aanmaken dun en vloeibaar is. Door de afwijking in dit gen werkt het CFTR-eiwit niet goed, waardoor het geproduceerde slijm veel dikker (taaiër) is dan normaal. Dit verstoort allerlei lichaamsfuncties, bijvoorbeeld in de longen en het verteringsstelsel.

Een voorbeeld van een aandoening die veroorzaakt wordt doordat de genetische code van een gen juist te lang is, is de ziekte van Huntington, een dominante aandoening die bij 7 tot 10 op de 100.000 Europeanen voorkomt.¹⁴ Bij mensen met de ziekte van Huntington is het gen voor het eiwit huntingtine langer dan bij gezonde personen, omdat op het eind een stukje van die code, (CAG), te vaak herhaald wordt. Het afwijkende huntingtine-eiwit leidt onder andere tot de afbraak van neuronale cellen. Gezonde mensen hebben tussen de 6-36 CAG-herhalingen, terwijl personen met de ziekte van Huntington er meer dan 40 hebben.

Wat er voor nodig is om een afwijking in een gen te repareren, hangt af van of deze veroorzaakt wordt door ontbrekende, incorrecte of een teveel aan genetische code. Bij een teveel aan genetische code moet het betreffende stuk worden weggeknipt. Maar om ontbrekende of incorrecte genetisch code te repareren is het naast op de juiste plek het DNA door te knippen, ook nodig om op die plek het ontbrekende, correcte, stuk DNA in te voegen. Uit onderzoek in onder andere muizen blijkt dat de nauwkeurigheid, effectiviteit en efficiëntie van DNA-aanpassingen waarbij een stuk moet worden ingevoegd, een stuk lager is dan bij aanpassingen waarbij alleen een gen kapot wordt geknipt.

In het laboratorium wordt nu onderzoek gedaan met cellen naar het aanpassen van de genetische aanleg voor monogenetische ziekten. De hoop is om uiteindelijk deze genetische aanleg in een embryo te kunnen aanpassen op een precieze en veilige manier, zodat die als gezonde kinderen ter wereld kunnen komen en het defecte gen niet meer doorgeven aan hun kinderen.

13 <https://erfelijkheid.nl/ziektes/cystic-fibrosis>

14 <https://erfelijkheid.nl/ziektes/ziekte-van-huntington>

Veel aandoeningen, eigenschappen of kenmerken worden veroorzaakt door (een complex en vaak onbekend) samenspel van meerdere genen en omgevingsfactoren: ze zijn multifactorieel. De meeste psychische aandoeningen, hart- en vaatziekten, en kankers zijn multifactorieel. Daarnaast hebben veel genen een rol in de totstandkoming van meerdere aandoeningen, eigenschappen of kenmerken. Hierdoor is het niet eenvoudig om te voorspellen welke gevolgen het aanpassen van het erfelijk DNA in een embryo zal hebben voor het (lichamelijk) functioneren van de persoon die er uit zal groeien, en zijn of haar kinderen en toekomstige nakomelingen. Ook als een gen op de juiste manier is aangepast kunnen er onvoorziene (en nadelige) gevolgen zijn voor deze toekomstige personen. Hier is nog veel onderzoek voor nodig. Doordat zulke multifactoriële aandoeningen een complexe oorsprong hebben die maar deels genetisch is, kunnen ze niet zonder meer met *genome editing* aangepast worden. Wel kan in theorie de kans erop verkleind worden, door (een aantal van) de genen aan te passen waarvan bekend is dat die een rol spelen bij de ontwikkeling ervan.

Het herstellen van verschillende typen genetische defecten, vraagt ook om het maken van verschillende typen aanpassingen met *genome editing* technieken. De nauwkeurigheid, effectiviteit, en efficiëntie kunnen sterk verschillen per type aanpassing, wat invloed heeft op hoe geschikt *genome editing* technieken zijn om bepaalde genetische aandoeningen te voorkomen, of de kans erop te verkleinen (Zie bijvoorbeeld COGEM & Gezondheidsraad, 2017, of Nuffield Council on Bioethics, 2016). Dit is van belang voor de dialoog, omdat het aanpassen van erfelijk DNA in embryo's niet voor *alle* erfelijke ziekten een uitkomst biedt. Voor deze aandoeningen zal (onderzoek naar) een andere behandeling noodzakelijk zijn.

De discussie over genome editing technieken wordt gevoed door de ontwikkelingen en stand van techniek, maar overstijgt deze ook: het gaat niet om de technologie *zelf*, maar over de vraag of het gebruik ervan aanvaardbaar en wenselijk kan zijn. Onder welke voorwaarden willen we onderzoek in laboratoria (met cellen of embryo's), onderzoek met mensen (waarbij kinderen worden geboren) en toekomstige toepassingen wel of niet toestaan?

CRISPR-Cas9 is nauwkeuriger dan voorgaande *genome editing* technieken, maar de laatste jaren is ook duidelijk geworden dat de techniek niet perfect is en dat de toepassing gepaard kan gaan met significante risico's. Om de risico's te onderzoeken en oplossingen te vinden, proberen wetenschappers bijvoorbeeld *in vitro* met CRISPR-Cas9 een bepaald gen aan te passen in een dierlijk embryo, in menselijke cellen, of een (niet-levensvatbaar) menselijk embryo. Hierbij onderzoeken ze of de *genome editing* techniek op de juiste plek in het DNA de gewenste wijziging teweegbrengt (de *effectiviteit* en *efficiëntie*) en of deze vervolgens aanwezig is in alle cellen van het embryo. Het is ook van belang om te weten of er, naast de beoogde DNA aanpassing, geen andere onbedoelde aanpassingen worden gemaakt (de *nauwkeurigheid*) (Cogem & Gezondheidsraad, 2017). Zulke onbedoelde aanpassingen, *off-target mutaties*, vormen één van de belangrijkste veiligheidsrisico's van *genome editing* technologie (Nuffield Council on Bioethics, 2016, p.44). Het is aannemelijk dat er in de (nabije) toekomst nieuwe veelbelovende *genome editing* technologieën en methoden ontwikkeld zullen worden. Ook die nieuwe en betere manieren om DNA aan te passen, zullen onderzoek nodig hebben.

Gentherapie

Wanneer *genome editing* gebruikt wordt als medische behandeling, wordt dit gentherapie genoemd. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen *somatische gentherapie* en *kiembaangentherapie*, afhankelijk van de cellen waarin het DNA wordt gewijzigd. In dit rapport noemen we kiembaangentherapie 'kiembaanmodificatie': het veranderen van DNA in geslachtscellen of cellen die kunnen uitgroeien tot geslachtscellen. Dat is het erfelijk DNA dat wordt doorgegeven aan volgende generaties. Bij somatische gentherapie wordt DNA van 'normale' lichaamscellen veranderd, bijvoorbeeld in de long of lever. Het zou in theorie kunnen worden toegepast als behandeling bij taaislijmziekte (zie kader). Als in het lab het defecte gen in een longcel wordt gerepareerd, kan de cel daarna namelijk weer normaal functioneren (en dus normaal slijm produceren). Maar een belemmering bij toepassing in de praktijk is dat het menselijk lichaam uit biljoenen cellen bestaat. Voor een succesvolle behandeling van taaislijmziekte met somatische gentherapie moet dus een enorm aantal longcellen genetisch worden aangepast in het lichaam van die persoon.

Belangrijk voor de dialoog is dus het onderscheid tussen het gebruik van *genome editing* technieken in geslachtscellen of vroege embryo's - waaruit toekomstige personen groeien - of in andere cellen van bestaande personen. Bij somatische gentherapie worden alleen cellen in iemands lichaam aangepast waarvan de functie is verstoord door de genetische ziekte. Het DNA in geslachtscellen of cellen die zich tot geslachtscellen kunnen ontwikkelen, wordt niet aangepast.

De genetische aanpassingen zullen daarom niet worden doorgegeven aan eventuele kinderen. Bij kiembaanmodificatie is dit wel het geval. Als de genetische aanpassingen bijvoorbeeld worden gemaakt in geslachtscellen, een pas bevruchte eicel of embryo's van enkele dagen oud (die slechts uit een paar cellen bestaan), zullen die genetische aanpassingen aanwezig zijn in alle cellen van het individu dat uit dit embryo groeit. De aanpassingen zijn dan ook aanwezig in zijn of haar sperma- of eicellen, waardoor de DNA-aanpassingen worden doorgegeven aan zijn of haar kinderen (en al het volgende nageslacht). Het mogelijk doorgeven van aanpassingen aan volgende generaties zorgt er mede voor dat kiembaanmodificatie wordt gezien als controversieel, en al decennialang onderwerp is van ethische reflectie en discussie. De nationale dialoog die op 9 oktober start, gaat over het laatste.

1.3 Discussies over nieuwe technologieën op verschillende niveaus

Ethische of maatschappelijke discussies over nieuwe en opkomende technologie zijn zonder meer complex. De discussie over de gevolgen van het aanpassen van erfelijk DNA van de mens vormt daarin geen uitzondering. Discussies over opkomende technologie kunnen op verschillende niveaus worden gevoerd (naar Allenby & Sarewitz, 2011):

- De directe gevolgen van een enkele technologie (instrumenteel niveau).
- De manier waarop een technologie past in de maatschappelijke context en hoe het bestaande sociale en culturele structuren zal beïnvloeden.
- De inbedding van de technologie in de internationale context, en de wereldwijde gevolgen ervan.

Op het eerste niveau gaat de discussie rondom het aanpassen van het erfelijk DNA over directe gevolgen, zoals klinische voordelen en risico's, geïnformeerde toestemming, reproductieve autonomie en de eigen keuzes over voortplanting van wensouders. De wetenschappelijke (on)zekerheid over zaken als veiligheid en effectiviteit, en de vrijheid en verantwoordelijkheid van direct betrokkenen, vormen een belangrijk onderdeel van deze discussie.

Op het tweede niveau gaat de discussie over inbedding van de technologie in de maatschappij, waarbij niet alleen de gevolgen van mogelijke toepassing in de praktijk worden besproken, maar ook de bredere maatschappelijke gevolgen. Hier gaat het bijvoorbeeld om vragen als hoe de mogelijkheid tot het aanpassen van DNA van toekomstige personen zich verhoudt tot maatschappelijke waarden als gelijkheid of solidariteit, hoe de technologie past binnen bestaande wet- en regelgeving, hoe de *governance* rond het toepassen van de technologie eruit zou

moeten zien, en de manier waarop *genome editing* van embryo's de praktijk rond (en beleving van) zwangerschap en voortplanting beïnvloedt.

Op het derde niveau heeft de discussie betrekking op de wereldwijde context en de gevolgen daarvoor. De ontwikkeling, en eventuele toepassing, van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige personen aan te passen vindt immers plaats in een internationale context. Daarnaast kunnen de aangebrachte genetische aanpassingen generatie- en landgrenzen overschrijden; waardoor ze mondiale gevolgen (kunnen) hebben. Ook wordt het menselijk genoom gezien als iets dat nauw verbonden is met de identiteit, en eenheid, van de menselijke soort.¹⁵

Bij *genome editing* speelt naast deze verschillende niveaus ook de *tijdsdimensie* een rol. Vaak gaat het namelijk, naast het wijzigen van het DNA van een toekomstig kind voordat het geboren is, ook over het wijzigen van het DNA van alle (toekomstige) nakomelingen van dit kind. Toekomstige generaties kunnen te maken krijgen met onvoorziene, nadelige gevolgen van bedoelde en onbedoelde wijzigingen in het DNA. De dialoog gaat daarom niet alleen over het hier en nu, maar ook over volgende generaties en toekomstige samenlevingen.

Daarnaast speelt in discussies over nieuwe en opkomende technologie ook de houding van mensen tegenover wetenschap en technologie in het algemeen. Die houding heeft niet zozeer betrekking op de specifieke technologische toepassing in kwestie (in dit geval *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige personen aan te passen), maar speelt wel een rol in hun meningsvorming over het gebruik ervan en de gevolgen voor de samenleving. Hierbij gaat het bijvoorbeeld over hoe mensen denken over de vraag of technologische ontwikkeling te sturen is, of de introductie van nieuwe technologie de maatschappij ten goede komt of niet, en of technologie zich moet aanpassen aan bestaande waarden en normen in een samenleving, of andersom (Swierstra, 2009).

In hoofdstuk 2 en 3 laten we zien dat het betrekken van de drie niveaus van de gevolgen van kiembaanmodificatie (direct, maatschappelijk, globaal), samen met de tijdsdimensie, helpt om systematisch vast te stellen welke onderwerpen in de dialoog aan bod moeten komen en hoe dat het beste kan gebeuren.

15 UNESCO noemt het menselijk genoom 'het gemeenschappelijke erfgoed van de mensheid'.

1.4 Geschiedenis van (inter)nationale wet- en regelgeving rond kiembaanmodificatie

De discussie over het aanpassen van erfelijk DNA van de mens is al gaande sinds ver voor de ontdekking van het CRISPR-Cas9 systeem. Al decennia daarvoor werd in ethische discussies en de publieke verbeelding de mogelijkheid voorzien om menselijk DNA te modificeren, waarmee het menselijk genoom onderwerp van ontwerp wordt. Het genetisch verbeteren van mensen of de menselijke soort is historisch gezien een gevoelig onderwerp. In discussies over voortplantingstechnieken, waarmee bewust een keuze kan worden gemaakt over de genetische samenstelling van individuen of groepen, wordt regelmatig verwezen naar de eugenetische¹⁶ (onderzoeks)praktijken van de Nazi's. Vanuit hun ideeën over genetische rasverbetering, verhinderden zij specifieke bevolkingsgroepen, die in hun ogen inferieur waren, zich voort te planten, om zo de genetische samenstelling van de populatie te beïnvloeden. Tegelijkertijd is er discussie over hoe relevant de zorg over dergelijke gruwelijkheden en wanpraktijken in de hedendaagse context is, aangezien ze werden opgelegd door een autoritair regime. Zo wordt als argument aangevoerd dat dergelijke eugenetische bezwaren tegen genetische aanpassing of verbetering niet opgaan, zo lang het maar een individuele vrije keuze betreft.¹⁷ Toch is het goed om bij een dialoog bewust te zijn van dit soort gevoeligheden.

Verboden en verdragen

De discussie over het wijzigen van erfelijk DNA heeft zich vertaald in diverse (inter)nationale wet- en regelgeving, die de wereldwijde consensus weerspiegelt dat het gericht aanpassen van de genetische aanleg van toekomstige personen door middel van *genome editing* technieken, in ieder geval vooralsnog, ethisch onaanvaardbaar is.

In de meeste landen, waaronder Nederland en de rest van de Europese Unie, is het aanpassen van erfelijk DNA van de mens wettelijk verboden (Ledford, 2015). In Nederland is dat vastgelegd in de Embryowet die in 2002 werd aangenomen ten tijde van Minister Borst. Deze wet verbiedt het tot stand brengen van een zwangerschap met geslachtscellen of embryo's waarvan het DNA is gewijzigd (Embryowet art. 24 lid g) en verbiedt ook het tot stand brengen van embryo's speciaal voor onderzoek (Embryowet art. 24 lid a). Dit verbod op het tot stand brengen van embryo's belemmert ook onderzoek naar het vaststellen en verbeteren van veiligheid en effectiviteit van het aanpassen van DNA in een vroeg

¹⁶ Eugenetica is het onderzoek naar verbeteren van de genetische samenstelling van een populatie.

¹⁷ In dit verband wordt wel gesproken van *Liberale Eugenetica*.

embryo met *genome editing* technieken zoals CRISPR-Cas9. Onderzoek met embryo's is nu namelijk alleen mogelijk met embryo's die in een laboratorium van een ziekenhuis of kliniek zijn overgebleven na een ivf-behandeling.¹⁸ Deze 'restembryo's' zijn al enkele dagen oud en honderden cellen groot, en daarmee niet bruikbaar voor onderzoek naar *genome editing* technieken in menselijk embryo's (Gezondheidsraad en COGEM, 2017). Het aanbrengen van wijzingen in het erfelijke DNA van toekomstige personen en onderzoek naar technieken waarmee die wijzingen kunnen worden gemaakt in daarvoor tot stand gebrachte menselijke embryo's, zijn binnen de huidige wetgeving dus beide niet toegestaan of effectief niet mogelijk. Dit soort onderzoek kan wel worden uitgevoerd met dierlijke embryo's, maar vanwege de verschillen met menselijke embryo's geeft dit maar beperkt inzicht in de veiligheid en effectiviteit van toepassing bij mensen.

De Europese Clinical Trial Regulations (2014), die in 2019 in werking zal treden, verbiedt eveneens het aanbrengen van verandering in erfelijk DNA, door te stellen dat er geen klinisch onderzoek naar gentherapie mag worden uitgevoerd als deze resulteert in aanpassingen die worden doorgegeven aan iemands nageslacht (kiembaanmodificatie).

Naast deze verboden zijn er diverse mensenrechtenverdragen waarin genetische aanpassing van de kiembaan aan banden wordt gelegd. Zo stelt de Universele Verklaring over het Menselijk Genoom en de Mensenrechten (UNESCO, 1997) dat het menselijk genoom moet worden gezien als onderdeel van het 'erfgoed van de mensheid'. Volgens Artikel 13 van het Biogeneeskundeverdrag, opgesteld door de Raad van Europa, mag alleen ingegrepen worden in het menselijk genoom voor preventieve, diagnostische of therapeutische doeleinden, en alleen als deze veranderingen niet worden doorgegeven aan nakomelingen (Council of Europe, 1997).

In Nederland pleitte minister Edith Schippers in 2016 in de Tweede Kamer voor het reguleren in plaats van verbieden van kiembaanmodificatie (*Kamerstukken II*, 2016/17, 29323, 110). Een jaar later adviseerde ook de Gezondheidsraad voor opheffing van het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's. Hierdoor zou laboratoriumonderzoek naar *genome editing* technieken in menselijke embryo's mogelijk worden, en daarmee in de toekomst eventueel ook het toepassen van deze technieken om het DNA van toekomstige personen te wijzigen (COGEM en Gezondheidsraad, 2017). Schippers stelde een wijziging voor van de Embryowet

18 Bij ivf-behandelingen worden er meestal meerdere embryo's tot stand gebracht. De kwaliteit van deze embryo's wordt visueel beoordeeld en de 'beste' embryo wordt in de baarmoeder geplaatst. Overige embryo's kunnen worden ingevroren voor een latere poging. Wensouderparen kunnen ook kiezen om embryo's te doneren aan een ander ouderpaar met een kinderwens, om ze ter beschikking te stellen aan de wetenschap of om ze te laten vernietigen.

op drie punten,¹⁹ waaronder het opheffen van het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek naar onder andere het aanpassen van DNA in de kiembaan. De Raad van State raadde echter aan haar voorstel niet aan de Tweede Kamer te zenden. De belangrijkste reden was dat de toelichting bij dit voorstel onvoldoende inging op de 'uitgangspunten, belangen en afwegingen die, rekening houdend met de beschermwaardigheid van het embryo, aan de gemaakte keuzes ten grondslag liggen' (Raad van State, 2019, p. 3).

Tijdens de kabinetsonderhandeling in 2017 spraken de coalitieleden (VVD, D66, CDA en ChristenUnie) als voorwaarde voor het eventueel wijzigen van de Embryowet af, dat er eerst maatschappelijke dialoog heeft plaatsgevonden (Rijksoverheid, 2017). Op 4 juni 2018 was er met het huidige kabinet een rondetafel-bijeenkomst van de Tweede Kamer. De discussie spitste zich daar toe op het belang van het toestaan van het speciaal kweken van embryo's voor verbetering van ivf-technieken. Het thema kiembaanmodificatie werd in de discussie echter vermeden. Maar de snelle ontwikkelingen en oplaaiende discussie op het gebied van *genome editing* technieken zorgen er nu voor dat het urgenter wordt om de huidige wet- en regelgeving opnieuw tegen het licht te houden.

Voor Nederland is dit dus bij uitstek het moment om te starten met een nationale dialoog, waarin met behulp van de benodigde informatie en met ruimte voor diverse overwegingen op verschillende niveaus, maatschappelijke meningsvorming kan plaatsvinden. Die dialoog en de uitkomsten ervan zullen vervolgens input zijn voor de politieke besluitvorming over het genetisch aanpassen van toekomstige personen. Ook het wel of niet tot toestaan van het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek staat ter discussie.

Internationaal en wereldwijd is er eveneens reflectie en discussie over het aanpassen van erfelijk DNA, en zijn er de afgelopen jaren diverse oproepen gedaan om:

- internationale regels op te stellen voor onderzoek naar, en klinische toepassing en regulering van, kiembaanmodificatie bij mensen (de oprichting van het *World Health Organization advisory committee on Developing global standards for governance and oversight of Human Genome editing* in 2018 probeert hierin te voorzien),²⁰

19 1. Het onder strikte voorwaarde mogelijk maken om embryo's speciaal voor wetenschappelijk onderzoek naar vruchtbaarheid, kunstmatige voortplantingstechnieken en erfelijke of aangeboren aandoeningen.
2. Het verbieden van een door het inbrengen van een menselijke eicelkern in een ontkernde dierlijke eicel onstane cybride dan wel een door het inbrengen van een dierlijke eicelkern in een ontkernde menselijke eicel onstane cybride, zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in te brengen in een mens of dier.
3. Het mogelijk maken van selectie op geslacht als het kind drager zal zijn van een ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoening (en niet om de aandoening bij het kind zelf te voorkomen)

20 www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/committee-members/en.

- vorm te geven aan internationale reflectie en dialoog (bijvoorbeeld tijdens de twee 'Global summits on genome editing' in 2015 & 2018 (Olson (red), 2016 en NASEM, 2019), of het idee om een 'Global Observatory for Gene Editing' op te richten (Jasanoff & Hurlbut, 2018)),
- een tijdelijk wereldwijd verbod op reproductieve toepassing van kiembaanmodificatie te overwegen, totdat voldoende nationale en internationale reflectie heeft plaatsgevonden (zie bijvoorbeeld Lander e.a., 2019).

1.5 Het belang van een brede discussie

Oog voor maatschappelijke waarden

Verschillende auteurs van wetenschappelijke of opinieartikelen wijzen er op dat de discussie over het gericht aanpassen van genetische eigenschappen van toekomstige personen en hoe we daar als samenleving mee om willen gaan, vooral wordt gevoerd door biomedische experts; net als bij andere opkomende biotechnologie (zie bijvoorbeeld Van Beers, 2019 en Jasanoff et al., 2015). Hierdoor wordt de discussie teruggebracht tot technisch-wetenschappelijke kwesties zoals de klinische risico's en voordelen (het eerste niveau, zie paragraaf 1.3). Reflectie over de gevolgen voor sociale relaties, maatschappelijke verhoudingen of publieke waarden (niveau 2) kan daardoor naar de achtergrond verdwijnen. Volgens Jasanoff en collega's bieden ingrijpende technologieën als CRISPR-Cas9 niet alleen mogelijkheden om onze levens te verbeteren, maar vormen ze ook onze verwachtingen, en uiteindelijk onze beleving, van hoe een leven geleefd zou moeten worden (Jasanoff et al., 2015, p.25).²¹ De discussie over kiembaanmodificatie (zowel de techniek zelf als de toepassing ervan voor het aanpassen van erfelijk DNA) gaat, kortom, dus ook over hoe we de toekomst van onze samenleving willen vormgeven. Reflectie daarop vraagt om meer dan de inbreng van wetenschappelijke en medische experts; er is ook deelname en inbreng nodig van diverse individuen, groepen en perspectieven.

1.6 Samengevat: uitgangspunten voor een maatschappelijke dialoog

Met het mogelijk maken van maatschappelijke dialogen over het aanpassen van erfelijk DNA van de mens en over het speciaal tot stand brengen van embryo's, komt minister de Jonge de afspraken uit het regeerakkoord na. Daarmee wordt

21 'Science and technology not only improve lives but shape our expectations, and eventually our experiences, of how lives ought to be lived'.

voor burgers ruimte gecreëerd om zich een mening te vormen en te participeren in het besluitvormingsproces rond een thema waarin wetenschappelijke, medische, maatschappelijke en ethische kwesties nauw met elkaar verbonden zijn.

Eén van de uitdagingen bij het vormgeven van een maatschappelijke dialoog, is hoe we zinvol een nationale discussie kunnen voeren over de wenselijkheid van het gericht aanpassen van het DNA van toekomstige personen met behulp van *genome editing* technologie. In dit eerste hoofdstuk lieten we zien dat de discussie zich daarbij afspeelt op verschillende niveaus: het technisch-wetenschappelijke, het maatschappelijke en het globale niveau. Ook de tijdsdimensie moet in het oog worden gehouden: de kwesties spelen niet alleen in het hier en nu, maar gaan ook over volgende generaties en toekomstige samenlevingen. Tegelijkertijd speelt de dialoog zich af tegen een achtergrond van verschillende contexten: historische, politieke, ethische, maatschappelijke en internationale contexten. Ook beïnvloedt de algemene houding die mensen hebben tegenover wetenschap en technologie hoe ze denken over het aanpassen van erfelijk DNA in de mens. Daarnaast lopen er door het vraagstuk andere kwesties, zoals het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek, en vraagstukken rond verwante biomedische technologie die allemaal de meetbaarheid, analyseerbaarheid en maakbaarheid van menselijk leven vergroten. Het gericht aanpassen van erfelijk DNA is daarin een volgende stap die (omdat veranderingen worden doorgegeven aan alle volgende generaties) nieuwe ethische en maatschappelijke kwesties oproept.

Uitgangspunt voor de maatschappelijke dialoog is dat op alle niveaus ruimte moet zijn voor een veelzijdigheid aan perspectieven, overwegingen en expertise, die recht doet aan de diversiteit in Nederland. Dit betekent dat vele, diverse groepen en belanghebbenden betrokken moeten worden. Nog belangrijker is dat deelnemers aan de dialoog niet slechts standpunten innemen ten opzichte van elkaar, maar met elkaar in gesprek gaan over onderliggende waarden en overwegingen, om zo in dialoog met elkaar hun mening te kunnen vormen. In de komende hoofdstukken zullen we uiteenzetten hoe dit volgens ons het beste kan gebeuren. Op die manier kan er in Nederland een vruchtbare dialoog ontstaan die een voorbeeld is voor, en aansluiting vindt bij, de internationale discussie, en als input kan dienen voor regelgeving waarin de zorg voor en bescherming van huidige en toekomstige generaties centraal staat.

2 De discussie tot nu toe

Met de opkomst van CRISPR-Cas9, de daaraan gekoppelde retoriek van eenvoud, precisie en veiligheid, en de belofte dat ernstige, erfelijke aandoeningen kunnen worden voorkomen of zelfs uitgebannen, staan de bestaande morele en regelgevende kaders rond het gericht aanpassen van het DNA van toekomstige personen, opnieuw ter discussie. Want voor het eerst wordt het mogelijk geacht dat deze experimentele techniek in de mens toegepast en gebruikt kan worden om de genetische aanleg voor bepaalde erfelijke ziekten weg te nemen in een embryo, waardoor een gezond kind geboren kan worden.

Aanpak

In dit hoofdstuk beschrijven we allereerst de motivatie achter de wet- en regelgeving: we bestudeerden de beweegredenen achter de (verbods)bepalingen rondom het aanpassen van genetische eigenschappen die worden doorgegeven aan het nageslacht. Daarnaast analyseerden we de discussie die de afgelopen jaren in de Nederlandse kranten is gevoerd over kiembaanmodificatie (zowel de technologie die het aanpassen van DNA in embryo's mogelijk maakt als de mogelijke toepassingen daarvan). Ook beschrijven we resultaten van onderzoek naar de publieke opinie over kiembaanmodificatie, in Nederland en daarbuiten.

2.1 Motivatie achter bepalingen in wet- en regelgeving

Zoals in hoofdstuk 1 al ter sprake kwam, is binnen de huidige wet- en regelgeving het aanbrengen van wijzigingen in het erfelijk DNA van nageslacht niet toegestaan. Onderzoek naar methoden waarmee die wijzigingen kunnen worden gemaakt, gebeurt wel in dieren, menselijke cellen of zogenaamde restembryo's, maar er mogen geen menselijke embryo's voor tot stand worden gebracht. Deze paragraaf beschrijft welke waarden en overwegingen onder de nationale en internationale verbodsbepalingen liggen.

2.1.1 Nationale regelgeving

Uit de memorie van toelichting bij de Embryowet blijkt dat het verbod op klinische toepassing van kiembaanmodificatie gebaseerd is op zowel pragmatische (veiligheid en effectiviteit) als ethische overwegingen (Kamerstukken II, 2000/2001, 27 423, nr. 3, pp. 45-46). Zo stelt de wetgever dat de technieken waarmee DNA

kan worden aangepast, op dat moment niet ver genoeg gevorderd waren om gericht veranderingen in het genoom van nakomelingen te kunnen aanbrengen. Tegelijkertijd houdt de wetgever er rekening mee dat dit in de toekomst wel mogelijk wordt, en benadrukt dat dit alsnog ethische vragen oproept, zowel op het niveau van het individu als van de gehele menselijke soort. Bijvoorbeeld de vraag of het gericht ingrijpen in de genetische aanleg van een toekomstig mens in strijd of juist in lijn is met de waardigheid van een individu. Of de vraag wat de gevolgen zijn voor de natuurlijke verscheidenheid en evolutie van de mensheid, en hoeveel risico daarbij genomen mag worden. Voordat het gericht aanpassen van het genoom van toekomstige personen wordt toegestaan, is volgens de memorie van toelichting meer reflectie op deze vragen nodig.²² De wetgever sluit niet uit dat dit in de toekomst in sommige gevallen ethisch aanvaardbaar (of wenselijk) kan zijn, nadat ethische reflectie heeft plaatsgevonden en er sprake is van voldoende vooruitgang in *genome editing* technologie en de veilige en effectieve toepassing ervan. Om die reden is gekozen voor een tijdelijke verbodsbepaling, die per koninklijk besluit kan worden opgeheven.²³

Een dergelijke combinatie van pragmatische en ethische overwegingen ligt ook ten grondslag aan het verbod op het speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's. Voor de wetgever is het principe van respect voor menselijk leven het basale uitgangspunt bij het beoordelen van wetenschappelijk onderzoek met embryo's. De memorie van toelichting stelt dat zowel onderzoek met restembryo's die overblijven na ivf-behandeling, als onderzoek met speciaal daarvoor tot stand gebrachte embryo's, inbreuk doen op dit principe, maar in verschillende mate. Onderzoek met restembryo's is in de Embryowet wel toegestaan omdat het verloren gaan van die embryo's wordt gerechtvaardigd door het feit dat er bij (veel) ivf-behandelingen wél leven ontstaat.

Het speciaal voor wetenschappelijk onderzoek tot stand brengen van embryo's vormt echter een verdere inbreuk op het principe van respect voor menselijk leven, omdat deze embryo's niet tot stand worden gebracht om een nieuw leven te verwekken. In dat laatste geval worden embryo's, met behulp van een zaad- en eiceldonor, tot stand gebracht met als enig doel de wetenschappelijke kennis te vermeerderen.

De memorie van toelichting stelt dat een dergelijke inbreuk alleen gerechtvaardigd kan zijn, als het wetenschappelijke onderzoek zwaarwegende waarden dient.²⁴

22 In de memorie van toelichting wordt benadrukt dat deze principiële vragen beantwoord moeten zijn, voordat er genome editing technieken zijn ontwikkeld die klinische toepassing van kiembaanmodificatie technisch mogelijk maken.

23 Voor het opheffen van dit verbod is dus geen wetswijziging nodig die door de Tweede en Eerste Kamer moet worden goedgekeurd.

24 De memorie van toelichting noemt onderzoek naar het verbeteren van Ivf-behandelingen als voorbeeld.

Naast respect voor menselijk leven en medisch nut, moeten volgens de memorie ook de internationale en maatschappelijke opvattingen worden meegewogen.

Toen de Embryowet werd opgesteld was het draagvlak in Nederland smal. Ook in de internationale wetgeving gold bijna overal een algeheel verbod op het speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's. Daarom is in de Embryowet ook een (tijdelijk) verbod opgenomen.

2.1.2 Internationale regelgeving en verdragen

De verbodsbepalingen in internationale regelgeving gaan ervan uit dat het aanpassen van het erfelijke genoom van toekomstige personen raakt aan individuele en collectieve waarden, rechten en belangen. Het toelichtende rapport (Council of Europe, 1997b)²⁵ bij het Biogeneeskunde­verdrag van de Raad van Europa (Council of Europe, 1997a) laat zien dat het verbod op het aanpassen van het genoom van toekomstige personen beoogt om *eugenetische* praktijken te voorkomen. Volgens dit rapport is de 'ultieme angst' dat ontwikkelingen op het gebied van genetica leiden tot het gericht aanpassen van het menselijke genoom om daarmee individuen of hele groepen met bepaalde eigenschappen voort te brengen (artikel 13).²⁶ Hierbij is de angst dat wanneer we gericht gaan ingrijpen in het genoom van toekomstige personen, de menselijke *reproductie* zal veranderen in de *productie* van mensen.

Volgens de verklaring van UNESCO over het genoom en de mensenrechten (1997) ligt het menselijk genoom ten grondslag aan 'de fundamentele eenheid van alle leden van de menselijke familie, en de erkenning van hun inherente waardigheid en diversiteit'.²⁷ Daarom zou volgens hen het genoom in symbolische zin moeten worden gezien als het 'erfgoed van de mensheid'. De bio-ethische commissie van UNESCO pleit daarom (ook in 2015 nog) voor een voorlopig verbod op ingrepen in de menselijke kiembaan, en roept op om 'alle mogelijke gevolgen voor mensenrechten en fundamentele vrijheden als ook de toekomst van de mensheid zelf te overdenken' (IBC, 2015).

25 *Explanatory report*

26 "The progress of science, in particular in knowledge of the human genome and its application, has raised very positive perspectives, but also questions and even great fears. Whilst developments in this field may lead to great benefit for humanity, misuse of these developments may endanger not only the individual but the species itself. The ultimate fear is of intentional modification of the human genome so as to produce individuals or entire groups endowed with particular characteristics and required qualities" (Artikel 13).

27 "The human genome underlies the fundamental unity of all members of the human family, as well as the recognition of their inherent dignity and diversity."

2.1.3 Samengevat: een mix van pragmatische en principiële overwegingen

De Nederlandse en Europese beperkingen en verboden op het gebied van onderzoek met embryo's en kiembaanmodificatie zijn dus gestoeld op een mix van pragmatische en ethische overwegingen. De belangrijkste pragmatische overweging was dat met de toenmalige stand van (*genome editing*) technologie, het veilig en effectief aanpassen van het DNA van toekomstige personen nog niet mogelijk is. Maar uit de toelichtingsrapporten blijkt dat de wet- en regelgeving niet alleen op pragmatische overwegingen, maar ook op diverse ethische overwegingen gebaseerd is. Die laatste overwegingen anticiperen er juist op dat er ooit technieken beschikbaar zullen zijn die het veilig en effectief aanpassen van DNA van toekomstige personen mogelijk maken. Vanuit die mogelijkheid is er daarom aandacht voor de ethische kanten. Want het gericht aanpassen van het genoom van toekomstige personen roept vragen op over de rechten, vrijheid, waardigheid en identiteit van individu, samenleving en de gehele menselijke soort. En het speciaal voor onderzoek tot stand brengen van embryo's roept vragen op over respect voor, en instrumentalisering van, menselijk leven.

Van pragmatische naar ethische discussie

Met de ontwikkeling van nieuwe *genome editing* technieken zoals CRISPR-Cas9 lijkt het waarschijnlijk dat er in de nabije toekomst technieken beschikbaar komen die het veilig en effectief aanpassen van DNA van toekomstige personen mogelijk maken. Hierdoor zullen de pragmatische argumenten voor de huidige verbodsbepalingen steeds minder gewicht in de schaal leggen. Voor verschillende partijen in Nederland, zoals de KNAW (2016) en de Gezondheidsraad (2017), is dit een reden om te adviseren dat de Nederlandse wetgeving (op termijn) wordt herzien. Op korte termijn betekent dat het verbod op het tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek opheffen, om daarmee onder andere laboratoriumonderzoek te kunnen doen naar het genetisch aanpassen van toekomstige personen, en naar de technieken die dit mogelijk maken. De partijen roepen daarnaast op, in lijn met het kabinet, tot het voeren van maatschappelijke dialoog over de ethische vragen die erbij spelen. Als uit deze maatschappelijke dialoog blijkt dat er vanuit het Nederlandse publiek genoeg steun is, en als uit laboratoriumonderzoek blijkt dat dit voldoende veilig en effectief genoeg kan, pleiten ze ervoor om het absolute verbod op het aanpassen van DNA in embryo's los te laten. Sommige toepassingen, zoals het voorkomen van bepaalde ernstige erfelijke aandoeningen, zouden dan onder strikte voorwaarden worden toegestaan. De maatschappelijke dialoog zou, op basis van de motivatie die in de toelichtingsrapporten bij de (inter)nationale regelgeving wordt gegeven, niet alleen moeten gaan over de veiligheid, effectiviteit en risico's van de huidige technieken.

Ook vragen over de rechten, vrijheid, waardigheid en identiteit van individu, samenleving en de gehele menselijke soort moeten aan bod komen.

2.2 De (publieke) discussie over kiembaanmodificatie

Methode

Om de huidige discussie in het publieke domein in kaart te brengen, hebben we gezocht in de digitale krantendatabase NexisLexis (www.lexisnexis.nl) met de zoektermen 'kiembaan(gen)modificatie' (32 recente artikelen) en 'CRISPR' in combinatie met 'embryo' (159 artikelen). Uit die resultaten is een selectie gemaakt, verspreid over jaren (2015- februari 2019) en kranten (FD, Trouw, NRC/NRC.next, Volkskrant, Reformatorisch Dagblad, Nederlands Dagblad). Daarbij is gestreefd naar een variatie aan achtergrond-, nieuws- en opiniestukken. Daarnaast hebben we in online archieven van de Groene Amsterdammer, Elsevier, De Correspondent en Vrij Nederland gezocht met dezelfde zoektermen ('kiembaan(gen)modificatie' en 'CRISPR' in combinatie met 'embryo'). Vanaf 1 januari 2019 hebben we de kranten, tijdschriften en online bronnen bijgehouden voor relevante publicaties over het onderwerp, met behulp van dezelfde zoektermen en aanverwante termen zoals 'knippen en plakken in DNA' en 'designerbaby's'. Bij het doornemen van deze artikelen hebben we gezocht naar de perspectieven die werden geuit, de argumenten die er bij werden gegeven, principes die werden aangehaald en verwante thema's die werden genoemd.²⁸ Naast krantenartikelen is er ook gezocht naar andere bronnen zoals verslagen van publieke bijeenkomsten over het onderwerp en documentaires op de Nederlandse televisie.

Uit de geraadpleegde krantenartikelen blijkt dat kiembaanmodificatie in de belangstelling staat, en regelmatig (opnieuw) onderwerp van discussie is. In de krantenartikelen worden vooral de medische voordelen en risico's besproken. Maar ook de bredere gevolgen voor individu, samenleving en de mensheid als geheel komen aan bod. Het laat zien dat er verschillend wordt gedacht over wanneer het gericht aanpassen van het DNA van een toekomstig persoon aanvaardbaar is, en welke overwegingen daarbij een rol spelen. In de volgende paragraaf bespreken we een aantal onderwerpen die naar ons inzicht duidelijk in de geraadpleegde krantenartikelen en andere bronnen naar voren komen.

28 Zie de lijst van geraadpleegde krantenartikelen.

2.2.1 Nut en noodzaak van kiembaanmodificatie

Een veelbesproken onderwerp binnen de geraadpleegde artikelen zijn de mogelijke medische voordelen en risico's van het aanpassen van erfelijk DNA. Veel auteurs wijzen op de voordelen die het aanpassen van erfelijk DNA kan hebben voor wensouders en hun toekomstige kinderen. Hierbij wordt vaak genoemd dat het een hoop leed, veroorzaakt door ziektes, kan voorkomen, en dat het in de toekomst zelfs kan leiden tot het 'uitbannen van afschuwelijke aangeboren ziekten als taaislijmziekte of Huntington' (Keulemans, 2015). Ook wordt besproken dat het wensouders die een erfelijke aandoening hebben of drager zijn, de optie geeft een ziekmakend gen niet door te geven aan hun nageslacht. Dat *genome editing* van embryo's mogelijk ingezet kan worden als medische interventie om ziekte en leed te voorkomen, pleit er volgens veel auteurs voor om de mogelijkheden daartoe verder te onderzoeken, en het op termijn in de praktijk te gaan toepassen.

De krantenartikelen laten ook zien dat veel auteurs bedenkingen en twijfels hebben over de waarschijnlijkheid dat het daadwerkelijk mogelijk zal worden om genen in een embryo zo aan te passen, dat een erfelijke aandoening niet wordt doorgegeven. Ze twijfelen ook over de vraag of dit kan zonder dat er (onbedoelde) schadelijke effecten optreden. Vaak wijzen ze op de wetenschappelijk-technische problemen die nog bestaan. Zoals de complexiteit van de relatie tussen genen en de eigenschappen en kenmerken waarvoor ze coderen. Ziektes en gewenste eigenschappen worden vaak beïnvloed door veel verschillende genen, in combinatie met omgevingsfactoren. Daarnaast heeft een enkel gen vaak een meervoudige rol. Het aanpassen daarvan zal dan effect hebben op verschillende eigenschappen, kenmerken of processen. Door die complexiteit is het enerzijds moeilijk om de juiste combinatie van genen te vinden die het gewenste resultaat zullen hebben. Anderzijds is het moeilijk om te voorspellen welk effect genetische aanpassingen uiteindelijk zullen hebben. Dit geldt zowel voor de bedoelde aanpassingen, als voor onbedoelde *off-target mutaties* (zie hoofdstuk 1).

Auteurs die pleiten voor het toelaten van (onderzoek naar) technieken waarmee genen in embryo's kunnen worden aangepast, erkennen veelal ook de complexiteit en risico's ervan. Voor hen is dit echter geen reden om het volledig te verbieden - de risico's van dergelijke *frontier science* zijn immers altijd onzeker (bijvoorbeeld Bredenoord in: De Rek, 2016). Wel zien ze het als reden om behoedzaam voorwaarts te gaan, en voorwaarden te formuleren voor:

- *Wanneer* de techniek verantwoord toegepast kan worden: pas als na uitgebreid vooronderzoek blijkt dat het voldoende veilig en effectief is.
- *Waarvoor* het mag worden toegepast: 'vooral nog alleen bij genmutaties met een sterke invloed op het ontstaan van ernstige ziekten' (De Wert, 2016).
- *Hoe* het gereguleerd moet worden.

Een veelgenoemde bedenking bij het toepassen van *genome editing* technieken in embryo's om genetische aandoeningen te voorkomen, is dat er al een alternatief bestaat. Binnen de huidige wetgeving kunnen wensouders met embryoselectie voorkomen dat bepaalde ziekmakende genen worden doorgegeven aan het nageslacht, zonder dat het genoom van het embryo zelf wordt gewijzigd (zie kadertekst 2 op pagina 23). Volgens veel auteurs is de toegevoegde waarde van kiembaanmodificatie ten opzichte van de huidige mogelijkheden daarom beperkt (bijvoorbeeld Santen & Hes, 2019; zie ook Van Gils, 2019). Het komt maar zelden voor dat embryoselectie niet mogelijk is (omdat er geen 'gezonde' embryo's zijn om uit te kiezen), en het aanpassen van het genoom de enige optie is om een gezond, genetisch eigen kind te krijgen. Wel wordt als voordeel genoemd dat het aanpassen van het genoom toekomstige kinderen niet alleen kan behoeden voor het hebben van de ziekte, maar ook voor dragerschap van die ziekte. Zij zullen dan ook niet het risico lopen dat ze het ziekmakende gen aan hun kinderen doorgeven.

2.2.2 Brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid

Volgens sommige auteurs roept de mogelijkheid om het genoom van toekomstige personen en generaties aan te passen zorgen en vragen op die niet in termen van directe risico's en voordelen te vangen zijn. Zij wijzen er bijvoorbeeld op dat als ouders verregaand kunnen beslissen over de genen van hun kinderen, menselijke reproductie verandert in *productie van mensen*, waardoor het (juridische) onderscheid tussen persoon en zaak kan vervallen (zie bijvoorbeeld: Pesser, 2017, Van Beers, 2018a). Dit is een belangrijk onderscheid in het juridisch en ethisch denken, dat is gestoeld op de intrinsieke waarde van het individu. Het wegvallen van dit onderscheid kan grote gevolgen hebben, bijvoorbeeld als ouders een kind krijgen met andere eigenschappen dan ze hebben 'besteld'. Kunnen ze dan iemand aansprakelijk stellen, net zoals bedrijven aansprakelijk zijn voor het product dat ze afleveren? Wereldwijd zijn er verschillende voorbeelden van zulke 'wrongful birth' of 'wrongful life' zaken (zie hiervoor: Van Beers in: Vaessen, 2017).

Ook wordt erop gewezen dat het gericht aanpassen van het menselijk genoom ingrijpende gevolgen kan hebben voor maatschappelijke verhoudingen. Ten eerste in verband met de beschikbaarheid en betaalbaarheid van de behandeling. Als deze alleen toegankelijk is voor mensen die het kunnen betalen, kunnen bestaande sociaaleconomische verschillen ook tot uiting komen in de genen van personen, en daardoor worden versterkt. In andere artikelen uiten verschillende auteurs of geïnterviewden de zorg dat dit de relatie tussen ouders en kinderen diepgaand kan veranderen.

Het kan ook leiden tot stigmatisering van mensen met erfelijke aandoeningen, het recht van kinderen op een open toekomst schaden, of de vrijheid van wensouders juist verkleinen als het een maatschappelijke norm wordt om erfelijke eigenschappen van toekomstige kinderen te veranderen (zie bijvoorbeeld Geesink, 2017; Mulder, 2018; Keulemans, 2015 en Boon, 2016).

Daarnaast zijn er auteurs die erop wijzen dat menselijk DNA niet zomaar biologisch materiaal is, maar ook een belangrijke waarde heeft omdat het nauw verweven is met onze identiteit als individu en menselijke soort (dit is een belangrijk uitgangspunt bij de verklaring van UNESCO over het genoom en de mensenrechten, zie ook Van Beers in: Vaessen, 2017, en Herzberger, 2018). De relatie tussen het menselijk genoom en identiteit is echter onderwerp van veel discussie. Sommige mensen vinden dat een begrip als 'genetische identiteit' onterecht veronderstelt dat de menselijke identiteit volledig vastligt in het DNA. Zij stellen dat de identiteit van een individu maar deels wordt beïnvloed door vastliggende genetische eigenschappen, en juist iets is dat mensen zelf construeren – en dat dus dynamischer is (zie bijvoorbeeld Smalbrugge in: Van Houten, 2019). Vanuit een dynamisch identiteitsbegrip hangt identiteit sterk af van zaken als iemands zelfbeeld of sociale context, en hoeft het maken van aanpassingen in het DNA niet zondermeer iemands identiteit aan te tasten.

Vanuit christelijke hoek wordt er ook geschreven over de gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid, waarbij we verschillende perspectieven zien. Voor sommige auteurs hangt de waardigheid van het leven samen met het christelijk geloof dat "alle mensen kinderen zijn van dezelfde Goddelijke Vader" (Seldenrijk, 2019). Zij zien ons DNA als het enige dat alle mensen gemeen hebben en het moet daarom beschermd worden tegen aanpassingen. Voor anderen is de mogelijkheid om ziektes, en daarmee leed, te voorkomen juist in lijn met het christelijke geloof, omdat Jezus Christus zich ook bezighield met genezen (Smalbrugge in: Van Houten, 2019).

2.2.3 Overeenkomsten met eerdere discussies

In de discussie over het gericht aanpassen van erfelijk DNA van toekomstige personen worden dus verschillende typen argumenten, zorgen en overwegingen opgevoerd. Sommige gaan over de nut en noodzaak ervan, en centreren zich rondom de specifieke technologie en de directe gevolgen daarvan. Andere gaan over de brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid, en centreren zich rond ethische principes of waarden als waardigheid en solidariteit.

Auteurs verschillen van mening over hoe relevant en belangrijk deze verschillende typen argumenten zijn, en welk gewicht ze in de schaal leggen. Onderdeel van de discussie over de wenselijkheid van het toepassen van *genome editing* technieken om de genen van toekomstige mensen aan te passen is daarom ook de (vaak impliciete) vraag of dit eigenlijk nieuwe ethische kwesties met zich meebrengt. Voorstanders van het toelaten van (onderzoek naar) deze technieken wijzen vaak op gelijkenissen tussen deze technieken en:

- al bestaande medische interventies, zoals embryoselectie, waarmee er ook gekozen kan worden voor een embryo met een bepaald genetisch profiel,
- natuurlijke processen, zoals het spontaan optreden van mutaties in de kiembaan, of
- historische ontwikkelingen, zoals dat voortplantingstechnologie altijd eerst morele weerstand oproept, maar vervolgens breed wordt geaccepteerd (zoals bijvoorbeeld bij ivf).

Hiermee beargumenteren ze dat de *technologische mogelijkheden* om gericht genetische aanpassingen te maken weliswaar revolutionair en nieuw zijn, maar dat de *toepassingen* die ermee worden beoogd in moreel opzicht niet nieuw zijn. Het helpt slechts om geaccepteerde doelen, zoals het voorkomen dat erfelijke aandoeningen worden doorgegeven aan het nageslacht, beter te kunnen realiseren. Dit staat dus haaks op de argumenten en overwegingen aan het begin van deze paragraaf, waarin gesteld wordt dat het aanpassen van het genoom van toekomstige kinderen, en de techniek die dat mogelijk maakt, wel degelijk (nieuwe) ethische vragen oproept. De bestudeerde artikelen laten zien dat er nog een hoop onenigheid is over wat er nu precies op het spel staat.

2.2.4 Onderscheid tussen wenselijke en onwenselijke toepassingen

Als het gaat om welke aanpassingen in het DNA van nageslacht wel of niet moeten worden toegestaan, lijkt er een brede consensus te zijn. Vrijwel alle auteurs wijzen het gebruik van kiembaanmodificatie voor genetische mensverbetering af – bijvoorbeeld om intelligentie of oogkleur te beïnvloeden. Wel blijkt dat ze het niet altijd eens zijn over wat dit precies betekent voor de aanvaardbaarheid van het aanpassen van het genoom van toekomstige kinderen. Vaak wijzen auteurs erop dat een onderscheid tussen medische toepassingen en verbeteringstoepassingen (het onderscheid tussen 'mensen beter maken' en 'betere mensen maken') moeilijk te maken is (Pessers, 2017, Van Beers, 2018b). Het begrip 'ziekte' is moeilijk af te bakenen en is afhankelijk van heersende normen en waarden, die ook steeds weer kunnen verschuiven. Zij stellen daarom dat strikte regulering een illusie is, en waarschuwen voor het gevaar van een hellend vlak richting mensverbetering.

Auteurs die ingrijpen in het DNA van embryo's zien als een mogelijk waardevolle medische interventie, zijn vaak niet onder de indruk van dat 'hellend vlak' argument. Zij stellen dat een hellend vlak wel degelijk voorkomen kan worden met regulering en toezicht, en hebben vertrouwen in het regulerend vermogen van wetenschap en samenleving (Repping in: Engels, 2018, De Wert & Dondorp, 2016 en Bredenoord in: De Rek, 2016). Daarnaast wijzen ze vaak op de complexiteit van genetica om te beargumenteren dat zorgen over mensverbetering en angstbeelden zoals de 'designerbaby', niet realistisch zijn (Boon, 2016 en Van Gils, 2018).

2.2.5 De discussie over onderzoek met embryo's

Zoals in hoofdstuk 1 wordt beschreven, stellen wetenschappers dat het voor het onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van technieken waarmee erfelijk DNA kan worden aangepast, uiteindelijk nodig is om speciaal voor onderzoek tot stand gebrachte embryo's te gebruiken. Hierdoor is de embryodiscussie nauw verweven met de discussie rond kiembaanmodificatie. In hoofdstuk 3 gaan we verder in op de ethische kwesties die gepaard gaan met embryo-onderzoek. In deze paragraaf kijken we naar welke vragen die deeldiscussie over embryo-onderzoek met zich meebrengt in de publieke discussie in kranten.

In de geraadpleegde krantenartikelen spreken sommige auteurs bijvoorbeeld de hoop uit dat het gebruik van *genome editing* technieken om genen in embryo's aan te passen, in de toekomst mogelijk kan leiden tot minder vernietiging van menselijke embryo's dan in de huidige praktijk met embryoselectie het geval is. In theorie zou er bij succesvolle toepassing van *genome editing* technieken om het erfelijk DNA aan te passen slechts één embryo tot stand hoeven te worden gebracht. De gewenste genetische aanpassing wordt dan in dat embryo aangebracht, waardoor er dus geen restembryo's over zullen blijven. Hier staat tegenover dat tijdens de fase van preklinisch onderzoek mogelijk juist meer embryo's moeten worden gecreëerd en vernietigd (Jochemsen in: Boon, 2016).

Zulke ideeën roepen mede de vraag op in hoeverre het mogelijk is om de veiligheid en effectiviteit te onderzoeken van technieken waarmee aanpassingen in het DNA van embryo's kunnen worden gemaakt, zonder dat hiervoor menselijke embryo's gemaakt of vernietigd worden. Een alternatief kan bijvoorbeeld zijn om eerst uitgebreid onderzoek te doen op embryo's van dieren (en primaten), op synthetische embryo's (structuren van menselijke stamcellen die bepaalde eigenschappen van embryo's lijken te hebben) of door de genetische aanpassingen al te maken in (voorlopers van) geslachtscellen (Jochemsen in: Nederlands

Dagblad, 2017). Kennis over zulke alternatieven speelt dus een rol in de publieke discussie.

2.2.6 Complexiteit van de internationale context

In de bestudeerde krantenartikelen wordt er regelmatig op gewezen dat de ontwikkeling en toepassing van technieken als *genome editing* niet of moeilijk kunnen worden tegengehouden (zie bijvoorbeeld Repping in: Koelewijn & Weeda, 2019). In sommige artikelen is deze gedachte expliciet aanwezig, zoals in de frase 'De genbaby's komen er heus wel' (Keulemans, 2018, Mastenbroek en Repping, 2018). Maar vaak ook wijzen auteurs op de competitieve, internationale context waarbinnen moderne biotechnologie zich ontwikkelt, en de moeilijk te reguleren mondiale markt waarop deze beschikbaar komt (zie bijvoorbeeld: de Wert & Dondorp, 2018). Ze noemen regelmatig het risico van 'medisch toerisme': zelfs als de regelgeving in Nederland het blijft verbieden om aanpassingen te maken in het genoom van toekomstige kinderen, kunnen stellen afreizen naar een land waar dit wel is toegestaan.

Opvallend is dat deze constatering meestal geen oproep is tot morele berusting. Het is juist een oproep aan politiek en maatschappij om tijdig te reflecteren op de nieuwe technologische mogelijkheden tot het aanpassen van genen van nageslacht, en de voorwaarden waaronder dit in Nederland verantwoord kan worden toegestaan (zie bijvoorbeeld: De Wert & Dondorp, 2018; Santen & Hes, 2019 en Cornel, Smalbrugge & Haselberg, 2019).

Daarbij wijzen sommige auteurs op de uitzonderingspositie die Nederland heeft op het gebied van voortplantingsgeneeskunde. In Nederland zijn voortplantingsbehandelingen onderdeel van de reguliere zorg. In sommige landen, zoals de Verenigde Staten en Spanje, kunnen stellen die gebruik willen maken van ivf en andere vruchtbaarheidsbehandelingen ook naar privéklinieken. Dat heeft in die landen een levendige 'ivf-industrie' gecreëerd, waarin klinieken allerlei behandelingen aanbieden die niet bewezen effectief zijn, met de belofte dat dit de kans op het krijgen van een baby zal verhogen (Stelling, 2018). Ook Nederlandse wensouders kunnen bij buitenlandse privéklinieken terecht. Voor sommige auteurs is dit een extra reden om onderzoek in Nederland toe te staan en te stimuleren. Ten eerste omdat dit ervoor zorgt dat er onafhankelijke en kwalitatief hoogwaardige informatie beschikbaar komt over de veiligheid en effectiviteit van behandelingen die in het buitenland worden aangeboden. Hiermee kunnen Nederlandse zorgprofessionals hun patiënten beter informeren over het klinische nut en risico's van die behandelingen. Ten tweede omdat daarmee aansluiting kan worden

gezocht bij internationale beroepsgroepen, waardoor Nederlandse wetenschappers en zorgprofessionals praktijken in het buitenland ter discussie kunnen stellen.

2.2.7 Samengevat: weinig overeenstemming in publieke discussie

In het kort: ook in de kranten worden de aanvaardbaarheid en wenselijkheid van kiembaanmodificatie opnieuw ter discussie gesteld als gevolg van de ontwikkeling van nieuwe *genome editing* technieken zoals CRISPR-Cas9. In deze discussie zien we twee benaderingen terug. In de eerste benadering staan de directe gevolgen (de 'nut en noodzaak') van de technieken centraal en ziet men ingrijpen in het DNA van toekomstige personen daarom als een potentieel waardevolle medische interventie om ernstige erfelijke aandoeningen te voorkomen. Vanuit dat perspectief is het vooral belangrijk dat de veiligheid en effectiviteit van de technieken gewaarborgd is, en dat toepassing ervan in de praktijk goed wordt gereguleerd. Vanuit deze benadering wordt er vaak voor gepleit om laboratoriumonderzoek mogelijk te maken met speciaal daarvoor tot stand gebrachte menselijke embryo's, om daarmee de veiligheid en effectiviteit van de *genome editing* technieken te kunnen vaststellen en verbeteren.

In de andere benadering staan de brede gevolgen van het gericht aanpassen van het menselijk genoom voor individu, maatschappij en mensheid centraal. Vanuit die benadering wordt er dan ook vooral gewaarschuwd voor de kans dat reproductie overgaat in *productie* van kinderen en dat het gericht ingrijpen in iemands genoom, gevolgen heeft die nog niet te overzien zijn. Die gevolgen hebben ook betrekking op de waardigheid, integriteit en identiteit van toekomstige generaties, en de samenleving waarin zij straks leven.

Bijna alle auteurs zijn het erover eens dat het nodig is om een maatschappelijke dialoog te voeren. Er bestaat echter onenigheid over de vraag wat er precies op het spel staat en waarover de dialoog dus (vooral) zou moeten gaan.

- Voor sommigen gaat het vooral om het ontwikkelen en introduceren van een veilige en effectieve methode om het overerven van genetische aandoeningen te voorkomen. Zij vinden vooral de medische voordelen, risico's en regulering belangrijk en hebben minder oog voor de fundamentele bezwaren of de brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid. Wel erkennen ze dat het op basis van biologische criteria moeilijk is vast te stellen welke aanpassingen wel of niet wenselijk zijn, of in welke mate de risico's aanvaardbaar zijn. Daarom zou dit in een brede dialoog moeten worden vastgesteld (Bijvoorbeeld: Santen & Hes, 2019).

- Voor anderen staan er fundamentele waarden op het spel en zijn de brede gevolgen voor toekomstige generaties niet te overzien. Zij vinden de eerste benadering vaak te beperkt. Als alleen praktische vraagstukken en risico's worden besproken, raken fundamentele vraagstukken naar de achtergrond. Deze zouden volgens hen juist centraal moeten staan in de dialoog (Van Bodegom & Vos, 2017; Geesink, 2017; Van Beers, 2018a&b).

Over die vraagstukken worden vaak impliciet standpunten ingenomen, die van invloed zijn op hoe iemand denkt over waar de dialoog wel en niet over zou moeten gaan, en welke argumenten en stemmen daarin zeggenschap hebben. Het is daarom van belang dat ook die impliciete overwegingen een plaats krijgen in de dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA.

2.3 Publieksonderzoek naar het aanpassen van erfelijk DNA

2.3.1 Publieksonderzoek in Nederland

In de afgelopen jaren is er een aantal onderzoeken gedaan waarin Nederlandse burgers werd gevraagd naar hun mening over het aanpassen van genetische eigenschappen van volgende generaties. Twee van deze onderzoeken waren uitgebreide publieksonderzoeken naar de opvattingen van burgers over genetische modificatie. Bij de een werden focusgroepen (vier groepen van acht deelnemers) gecombineerd met een enquête onder 1031 respondenten (COGEM, 2019b). Bij het andere onderzoek werden opvattingen over moderne biotechnologie via een online onderzoeksplatform verzameld, waarop 150 deelnemers meer dan 3500 berichten plaatsten (Wouters & Rerimassie, 2017). In die onderzoeken werden veel meer onderwerpen besproken, maar werden er ook enkele vragen gesteld over kiembaanmodificatie: het aanpassen van erfelijk DNA van de mens. Ook zijn er twee online surveys uitgevoerd. In het eerste onderzoek (Van Dijk & Luitwieler, 2019) kwamen de respondenten uit de christelijke achterban van de NPV, het Lindeboom instituut en het Reformatorisch Dagblad (2101 respondenten, hierna 'christelijke bevolking' genoemd), en de algemene Nederlandse bevolking (een representatieve groep bestaande uit 512 respondenten van 18 jaar en ouder). In het kader van embryo-onderzoek werd hen gevraagd naar hun bekendheid met, en mening over, het aanpassen van erfelijk DNA van mensen.

De Kennis van Nu, een programma over wetenschap en technologie op de publieke omroep, vroeg in 2016 hun publiek (1013 respondenten) naar hun mening over

verschillende vormen van genetische modificatie bij mensen, van gentherapie bij volwassenen tot het aanpassen van genetische eigenschappen van een embryo om ervoor te zorgen dat een kind intelligenter zal zijn (Van der Lente, 2016; Hendriks et al., 2016).

Deze publieksonderzoeken naar de houding ten opzichte van verschillende toepassingen van kiembaanmodificatie laten zien dat deelnemers het aanpassen van de genen van toekomstige personen vaak niet principieel afkeuren. Wat vooral bepaalt of ze het aanvaardbaar vinden, is met welk doel deze aanpassingen worden gemaakt (COGEM, 2019b; Wouters & Rerimassie, 2017; Hendriks et al., 2016). Bij toepassingen die gericht zijn op het voorkomen van ziekte oordeelt meer dan de helft positief: 59% (Wouters & Rerimassie, 2017) of 66% (Hendriks et al., 2016). Ongeveer de helft van het algemene Nederlandse publiek vindt het genetisch aanpassen van embryo's om ernstige erfelijke ziektes te voorkomen een goede reden om embryo-onderzoek te doen (Van Dijk & Luitwieler, 2019). Onder de christelijke bevolking is dat 10% (Van Dijk & Luitwieler, 2019).

Het percentage deelnemers dat het gebruik van kiembaanmodificatie accepteert om de kans op ziekte te verkleinen (in plaats van voorkomen), of om bepaalde gewenste eigenschappen te verbeteren, is een stuk lager (30% voor HIV-resistentie en 16% voor hogere intelligentie, Hendriks et al., 2016). Slecht 9% van de Nederlandse bevolking vindt embryo-onderzoek geoorloofd om "embryo's te kunnen kweken met gewenste eigenschappen", en onder de christelijke achterban van de NPV, het Lindeboom instituut en het Reformatorisch Dagblad is dit 2% (Van Dijk & Luitwieler, 2019).

Het onderscheid tussen genezen en verbeteren is voor de meeste deelnemers dus relevant in de beoordeling van de aanvaardbaarheid. Dat geldt ook voor het onderscheid tussen het voorkomen van ziekte en het verkleinen van de kans erop. Voor de meerderheid van de ondervraagde deelnemers zijn verbeterings-toepassingen een stap te ver, al zijn er in het publieksonderzoek ook aanwijzingen dat er een groep is die daar anders over denkt. Een belangrijke zorg die in de publieksonderzoeken wordt geuit is dat dit soort biotechnologie alleen beschikbaar zal zijn voor rijke mensen. Ook de angst voor het onbekende en onvoorspelbare speelt een grote rol in hoe deelnemers dergelijke technologie beoordelen (Wouters & Rerimassie, 2017). Voor biotechnologie in het algemeen geldt dat de commerciële belangen of wetenschappelijke nieuwsgierigheid worden gezien als een bedreiging voor het verantwoord gebruik ervan (Wouters & Rerimassie, 2017; COGEM, 2019). De besproken publieksonderzoeken geven een algemeen beeld van de houding van deelnemers over verschillende toepassingen van het veranderen van het DNA van toekomstige personen. Toch kan uit deze onderzoeken maar beperkt worden afgeleid hoe er in Nederland precies over dat thema wordt gedacht.

Veel van deze onderzoeken gaan namelijk niet primair over het aanpassen van erfelijk DNA bij mensen, of maken gebruik van niet-representatieve steekproeven.²⁹ In een aantal andere landen is wel uitgebreider publieksonderzoek gedaan.

2.3.2 Publieksonderzoek in het buitenland

In België is in 2017 een enquête uitgevoerd onder 1000 Vlamingen, met een representatieve verdeling qua leeftijd en geslacht (De Cleene, 2017). Uit deze enquête blijkt dat 61% het een eng idee vindt dat genen veranderd kunnen worden, dat 68% vindt dat “de mens een stukje eigenheid verliest wanneer zijn/haar genen veranderd worden” en dat 51% bang is voor onvoorziene negatieve gevolgen van DNA-aanpassingen. Ook in België is de steun voor het aanpassen van erfelijke genetische eigenschappen om ernstige ziektes te voorkomen groter (86%) dan voor mensverbetering door wetenschappers (29%) of het kiezen voor eigenschappen bij een embryo door ouders (3%). Als niet wordt vermeld dat aanpassingen worden doorgegeven aan het nageslacht is de acceptatie groter: 95% gaat dan akkoord met het wijzigen van erfelijke eigenschappen om ziekten te voorkomen, 38% om de mens te verbeteren door wetenschappers en 9% om eigenschappen in een embryo te laten kiezen door ouders. Of erfelijke aanpassingen blijven doorspelen in toekomstige generaties blijkt dus van invloed op de mate van acceptatie.

In het Verenigd Koninkrijk is in 2017 een uitgebreid onderzoek gedaan naar de publieke opinie over mogelijke toepassingen van genetische technologie, in mensen, dieren en planten (Van Mil, Hopkins & Kinsella, 2017). In dit onderzoek werd publieksdialoog gecombineerd met een survey (met een representatieve steekproef van 2061 deelnemers). Er waren twee rondes publieksdialoog, waarin een groep van 26-29 deelnemers in gesprek ging over toepassingen bij de mens. Wanneer de deelnemers hun mening moesten geven over een casus waarin genetische aanpassingen werden gemaakt om een erfelijke aandoening te voorkomen, was in totaal 76% van de survey respondenten positief, terwijl dat bij verbeteringstoepassingen 15% was. Bezwaren die in de dialoogsessies werden genoemd, zijn de kans op (verdere) tweedeling in de samenleving, en de (on)wenselijkheid van een samenleving waarin iedereen perfect is.

In de VS zijn in de afgelopen drie decennia verschillende surveys gehouden over verwante thema's. Deze zijn in 2016 samengevat (Blendon et al., 2016). Hieruit blijkt dat een minderheid akkoord gaat met het aanpassen van genetische eigenschappen van nageslacht als daarmee ernstige erfelijke aandoeningen

29 Dit houdt in dat de deelnemers aan die onderzoeken geen afspiegeling zijn van de Nederlandse samenleving.

worden voorkomen (26%-46%). De acceptatie is nog lager als het gaat om aanpassingen om intelligentie, fysieke eigenschappen of uiterlijk (8%-28%) te beïnvloeden. Bijna de helft (49%) van de Amerikanen zou het aanpassen van genetische eigenschappen van hun nageslacht overwegen als dat de gezondheid van hun kinderen ten goede komt. Die resultaten zijn vergelijkbaar met de uitkomsten van een survey die werd uitgevoerd in Australië: de acceptatie van het aanpassen van genen in embryo's hangt ook daarin af van de toepassing en is groter voor toepassingen die de gezondheid van nageslacht bevorderen dan voor verbeteringstoepassingen (Critchley, 2019).

De besproken binnen- en buitenlandse publieksonderzoeken bestaan voornamelijk uit enquêtes: vragenlijsten die door deelnemers worden beantwoord, vaak naar aanleiding van beperkte informatie of een casus. Uit de enquêtes komt een zichtbaar patroon naar voren. Het aanpassen van genetische eigenschappen van nageslacht wordt controversieel gevonden en de acceptatie hangt af van de beoogde toepassing. Het voorkomen van ernstige erfelijke aandoeningen wordt vaker gezien als een geaccepteerde toepassing dan mensverbetering. Dit patroon laat echter de meer genuanceerde overwegingen buiten beschouwing. In focusgroepen komen die wel naar voren komen: dit zijn vormen van publieksonderzoek waarbij deelnemers met elkaar in gesprek gaan, en langer de tijd hebben om hun mening te vormen. In die gesprekken komen overwegingen naar voren zoals (onvoorziene) risico's, de mogelijke impact op de samenleving, de rechtvaardige verdeling van de voor- en nadelen, en op welke manier begrijpelijke informatie beschikbaar wordt gemaakt, zodat wensouders in de toekomst een geïnformeerde keuze kunnen maken (zie bijvoorbeeld in Van Mil, Hopkins & Kinsella, 2017). Om een breed publiek een geïnformeerde mening te laten vormen is daarom betrokkenheid bij het onderwerp nodig, evenals uitleg over directe en sociale gevolgen en een maatschappelijke dialoog waarin argumenten van anderen kunnen worden meegewogen.

2.4 Conclusie: van smalle discussie naar brede maatschappelijke dialoog

In de publieke discussie in de Nederlandse kranten blijken vooral experts aan het woord, zoals wetenschappers, medische professionals, ethici en juristen, die daarbij diverse argumenten aandragen. Soms komen ook patiënten en vertegenwoordigers van patiënten aan het woord. De stem van het bredere publiek is deels wel vertegenwoordigd in het publieksonderzoek dat in Nederland is uitgevoerd, maar het merendeel van deze onderzoeken bestaat uit enquêtes, waarbij deelnemers niet met elkaar in gesprek hebben kunnen gaan.

Hoewel de inzichten uit de krantenartikelen en publieksonderzoeken wel bijdragen aan een beeld van de maatschappelijke overwegingen, is er tot nu toe in Nederland nog geen sprake van een *brede maatschappelijke dialoog*: een proces van collectieve meningsvorming waarin diverse perspectieven en overwegingen worden uitgewisseld, en het brede publiek betrokken en gestimuleerd wordt om een eigen mening te vormen.

Het Rathenau Instituut heeft jarenlange ervaring met maatschappelijke dialogen over (opkomende) technologie die een grote impact kan hebben op individuen, groepen, praktijken, sociale structuren en collectieve waarden.³⁰ Uit die eerdere dialogen weten we dat focusgroepen en paneldiscussies het mogelijk maken om burgers op kleine schaal een publieke stem te geven, maar dat een maatschappelijke dialoog erop gericht is om juist een breed publiek te informeren en betrekken bij een complex thema. Daarbij is het van belang dat er niet alleen informatie wordt gegeven over de technologie, en waarvoor die kan worden gebruikt. Geïnformeerde meningsvorming betekent ook dat burgers gestimuleerd worden om na te denken over de brede maatschappelijke gevolgen, en daar in dialoog met elkaar op te reflecteren. Uit eerdere maatschappelijke dialogen, zoals de dialoog over nanotechnologie (Hanssen, Walhout en Van Est 2008), hebben we geleerd dat burgers bij vraagstukken rondom complexe technologie de mogelijkheid moeten krijgen om zich te informeren over maatschappelijke en ethische kwesties, zoals de mogelijke gevolgen voor individu en samenleving, en voor huidige en toekomstige generaties. In de maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie, het aanpassen van het genoom van toekomstige mensen en de technieken die dat mogelijk maken, moet er dus aandacht zijn voor het goed doordenken van hoe dit de samenleving en verschillende praktijken kan veranderen. En wie er de voor- en nadelen van zal ondervinden. Dit vraagt om een *andere* rol van medisch-wetenschappelijke experts in de discussie: niet alleen als *zender* van informatie, maar ook als *deelnemer*. Ook is de inbreng van diverse perspectieven en verschillende vormen van expertise van belang.

Een belangrijke bouwsteen van een maatschappelijke dialoog is het in kaart brengen van de verschillende maatschappelijke en ethische kwesties die een rol (kunnen) spelen. In het volgende hoofdstuk geven we een overzicht van verschillende kwesties die spelen rond het aanpassen van het genoom van toekomstige personen. Samen met de techno-morele toekomstscenario's (zie deel 2 van dit rapport), kunnen die een aanzet geven voor het doordenken van de brede maatschappelijke gevolgen van kiembaanmodificatie.

30 Zie bijvoorbeeld de dialogen over nanotechnologie (Hanssen, Walhout, van Est, 2008); synthetische biologie (Rerimassie & Stemerding, 2012); kernafval (de Vries et al, 2015); de energietransitie (van Est, Waes, de Vries, 2016); geothermie (Smink 2017); of het combineren van menselijk en dierlijk celmateriaal (van Baalen, Gouman & Verhoef, 2019).

3 Maatschappelijke en ethische kwesties bij aanpassing erfelijk DNA

In hoofdstuk 2 beschreven we de overwegingen bij de verschillende verbodsbepalingen en gaven we een overzicht van publieke discussie, met name die in kranten en tijdschriften, over het aanpassen van erfelijk DNA in embryo's of geslachtscellen. Op basis van die informatie concluderen we dat er (nog) geen sprake is van een brede maatschappelijke dialoog. In dit hoofdstuk maken we systematisch inzichtelijk welke ethische en maatschappelijke kwesties een rol (moeten) spelen in de dialoog over de vraag of het gericht aanpassen van genen van toekomstige personen aanvaardbaar is, en zo ja: voor welke doeleinden. Op basis van de literatuur en gegevens die we in hoofdstuk 2 bespraken, zien we dat de meningen in deze discussie verdeeld zijn. Een deel van de mensen vindt het gericht aanpassen van de genen van toekomstige personen altijd onacceptabel, op basis van principiële bezwaren, ongeacht het onderzoeksdoel of de mogelijke medische toepassingen. Voor veel anderen is de vraag of het gericht aanpassen van genen van toekomstige personen aanvaardbaar is nauw verweven met andere overwegingen, zoals de mogelijke medische voordelen of de maatschappelijke gevolgen. In de discussie blijven veel van deze kwesties, en de verschillende standpunten daarover, soms impliciet. Ze spelen op de achtergrond mee van de argumenten, bezwaren en claims die mensen expliciet geven. Het overzicht van maatschappelijke en ethische kwesties dat in dit hoofdstuk wordt gegeven, kan helpen om ze expliciet te maken, zodat ze in de nog te voeren dialoog onderwerp van gesprek kunnen zijn.

Aanpak

Om zicht te krijgen op de ethische en maatschappelijke kwesties die relevant zijn voor het voeren van een dialoog over de aanvaardbaarheid van het aanpassen van (erfelijk) DNA in embryo's of geslachtscellen, hebben we vooral gebruik gemaakt van rapporten van binnen- en buitenlandse advies- en ethiekraden die dit onderwerp behandelen. Daarnaast hebben we 14 interviews gehouden met vertegenwoordigers van groepen en partijen die betrokken zijn of belang hebben bij de maatschappelijke dialoog over dat onderwerp: wetenschappers, zorgprofessionals, patiëntvertegenwoordigers en andere belanghebbenden.³¹

31 Zie Bijlage 1 voor de lijst met geïnterviewden.

In de interviews hebben we vragen gesteld over een drietal thema's:

- De visie op *genome editing* technologie voor het gericht aanpassen van erfelijk DNA van toekomstige personen (kiembaanmodificatie). Welke verwachtingen, zorgen en hoop spelen een rol? Welke uitdagingen en kansen zijn van belang? Hoe zou beleid rond deze techniek er volgens u uit moeten zien?
- De visie op de dialoog. Wat zijn belangrijke stakeholders in de dialoog? Hoe kunnen wij ze bereiken? Welke onderwerpen moeten worden besproken en hoe kunnen wij dit het beste doen?
- Verwachtingen voor de toekomst van het gericht aanpassen van erfelijk DNA van toekomstige personen. Wat is volgens u een realistisch toekomstbeeld voor deze technologie, voor hoe deze wordt gebruikt in de praktijk en hoe ziet u de brede maatschappelijke gevolgen?

3.1 Kwesties in drie domeinen

Zoals eerder uitgelegd in hoofdstuk 1, zijn er drie niveaus waarop discussies over complexe technologie, en ook over kiembaanmodificatie, worden gevoerd: de *technologie zelf* (instrumentele niveau), bijvoorbeeld de veiligheid en verwachte toepassingsmogelijkheden ervan; de *inbedding van de technologie* in de maatschappij, waarbij niet alleen de gevolgen voor bijvoorbeeld de voortplantingspraktijk worden besproken, maar ook bredere maatschappelijke gevolgen, zoals solidariteit met zieken; en tot slot de *globale context*, bijvoorbeeld de internationale verschillen in wetgeving wat betreft ruimte voor onderzoek of toepassing. Nadenken en praten over kwesties op al deze niveaus helpt mensen een geïnformeerde mening te laten vormen over aanpassen van erfelijk DNA in embryo's (kiembaanmodificatie).

Toch kan de discussie niet simpelweg systematisch op die niveaus worden gevoerd. Omdat er nog veel onzeker is over de wetenschappelijk-technologische en (internationale) maatschappelijke ontwikkelingen, is er veel verwarring over wat er nu precies ter discussie staat, wie dat raakt en wie er over mee mag praten. Hebben we het over een techniek die alleen wordt gebruikt in het lab, over een mogelijke medische interventie die moet worden onderzocht of gaat het om de vraag waarvoor we de techniek gaan gebruiken en welke gevolgen dat heeft voor de praktijk van voortplanting en de samenleving? Moeten we ons beperken tot Nederland of ook over de landsgrenzen denken? Om dat inzichtelijk te krijgen, maken we in dit hoofdstuk onderscheid tussen drie domeinen waarin ethische en maatschappelijke kwesties over het gericht aanpassen van erfelijk DNA in embryo's en geslachtcellen zich voordoen:

1. Het domein van onderzoek in het laboratorium
2. Het domein van onderzoek met mensen
3. Het domein van toepassing in de praktijk

Hoewel deze domeinen met elkaar verweven zijn, vertegenwoordigen ze geen opeenvolgende stappen of niveaus. Wel kunnen dilemma's die zich afspelen in het eerste domein het meest actuele karakter hebben. Wetenschappers die in het laboratorium willen werken aan *genome editing* technieken om het DNA van embryo's aan te passen, hebben immers nu al met deze discussie te maken, terwijl de dilemma's die in het derde domein spelen, betrekking hebben op toekomstige generaties. Daarom gaat het onderwerp ons allemaal aan. Met de indeling in drie thema's willen we helder maken dat rond kiembaanmodificatie binnen elk van de drie domeinen verschillende maatschappelijke en ethische kwesties spelen. Tegelijkertijd willen we benadrukken dat deze kwesties met elkaar verweven zijn: het al dan niet wenselijk achten van preklinisch onderzoek naar *genome editing* technieken in het lab hangt bijvoorbeeld af van inschattingen over de kansen, risico's en maatschappelijke gevolgen van klinische toepassingen. En het al dan niet aanvaardbaar vinden van klinisch onderzoek waarbij mensen met een aanpassing in hun erfelijk DNA worden geboren, kan bijvoorbeeld afhankelijk zijn van resultaten uit preklinisch onderzoek. De vragen *of* en *voor welke doeleinden* kiembaanmodificatie wenselijk is, hangen dus nauw met elkaar samen, wat het betrekken van alle niveaus van belang maakt.

3.2 Domein van onderzoek in het laboratorium

Wetenschappers in verschillende laboratoria over de hele wereld doen onderzoek met en naar *genome editing* technieken waarmee het (erfelijk) DNA kan worden aangepast. Naast het verbeteren van deze technieken of het ontwikkelen van nieuwe *genome editing* technieken, proberen onderzoekers te bepalen hoe goed deze technieken genen kunnen verwijderen of repareren die een bepaalde ziekte veroorzaken. Hierbij proberen ze de veiligheid en effectiviteit van deze technieken in kaart te brengen. Voor de dialoog is het niet zozeer van belang om te weten hoe *genome editing* technieken zoals CRISPR-Cas9 werken, maar wel wat onderzoek met en naar deze technieken inhoudt. Hierbij valt te denken aan de mogelijkheden en beperkingen van laboratoriumonderzoek voor het vaststellen van de veiligheid en effectiviteit van kiembaanmodificatie. Maar ook: wat is ervoor nodig om dit onderzoek te kunnen doen? Daarbij is met name het wel of niet gebruiken van menselijke (rest)embryo's in het laboratoriumonderzoek van belang.

3.2.1 Overwegingen rond het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek

De discussie over laboratoriumonderzoek naar kiembaanmodificatie bij de mens is onlosmakelijk verbonden met die over onderzoek met embryo's. Een breed gedragen opvatting onder wetenschappers is namelijk dat, om adequaat onderzoek te kunnen doen naar kiembaanmodificatie in het laboratorium, het noodzakelijk is om onderzoek te doen met menselijke embryo's die speciaal daarvoor tot stand zijn gebracht (zie bijvoorbeeld COGEM & Gezondheidsraad, 2017). In de huidige Embryowet is dit verboden, zoals uitgelegd in hoofdstuk 1. De aanvaardbaarheid van het onderzoek naar *genome editing technieken* om het DNA van embryo's en geslachtscellen aan te passen hangt ook af van de aanvaardbaarheid van het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek. Daarom is het belangrijk om ook de visies op dat vraagstuk te betrekken.

Over onderzoek met embryo's zal verschillend worden gedacht, afhankelijk van de visie op een aantal zaken. Ten eerste speelt de vraag naar de morele status van embryonaal leven, de beschermwaardigheid die het op basis daarvan verdient, en de beperkingen en voorwaarden die dus gesteld moeten worden aan onderzoek waarbij embryo's worden gebruikt en uiteindelijk verloren gaan. Ten tweede speelt de vraag of het acceptabel is om embryo's speciaal voor onderzoek tot stand te brengen. Deels valt dit samen met de vraag naar beschermwaardigheid, want door het opheffen van het verbod op het voor onderzoek tot stand brengen van embryo's zullen er namelijk meer ontstaan en worden vernietigd. Maar het roept ook de vraag op of het voor onderzoek tot stand brengen van embryo's (potentieel) menselijk leven te veel reduceert tot een middel ('instrumentalisering'). Deze embryo's worden namelijk niet tot stand gebracht om uit te groeien tot mens (zoals wel het geval is bij restembryo's, die overblijven na een vruchtbaarheidsbehandeling met ivf), maar puur om te dienen als onderzoeksmateriaal. Ten derde is het de vraag of zulke bezwaren op grond van de beschermwaardigheid en instrumentalisering van embryo's een effectief verbod rechtvaardigen op onderzoek naar kiembaanmodificatie bij de mens, als je het afweegt tegen de potentiële voordelen van mogelijke toepassing van kiembaanmodificatie in de praktijk. En wanneer embryo's voor onderzoek tot stand gebracht gaan worden, zullen er bovendien ook meer gedoneerde ei- en zaadcellen nodig zijn. Het doneren van eicellen is belastend voor vrouwen en gaat gepaard met gezondheidsrisico's; dus ook die factor moet dan in overweging worden genomen.

Verwevenheid van beide discussies

Het is dus noodzakelijk dat er bij de maatschappelijke dialoog aandacht wordt besteed aan de vraag of onderzoek naar *genome editing* technieken voor het aanpassen van het DNA van embryo's en geslachtscellen gerechtvaardigd is, als

dit betekent dat embryo's speciaal voor dat onderzoek tot stand moeten worden gebracht. Los van de dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA in de mens, is het dus van belang om te praten over het tot stand brengen van menselijke embryo's voor onderzoek, de verschillende opvattingen die daar over bestaan, en de waarden en overwegingen die daaraan ten grondslag liggen. Het ministerie van VWS heeft parallel aan het project 'Maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie' de opdracht gegeven aan advies- en communicatiebureau Schuttelaar & Partners om een maatschappelijke dialoog over het 'speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek' te houden, met het oog op diverse onderzoeksdoeleinden (denk aan inzichten in de vroege embryonale ontwikkeling of het verbeteren van ivf-behandelingen). Het traject van die dialoog loopt van juni 2019 tot en met mei 2020. Die maatschappelijke dialoog kan dus ook de discussie over kiembaanmodificatie verder uitdiepen. Voor discussies over kiembaanmodificatie is het van belang om duidelijk te maken hoe beide onderwerpen met elkaar samenhangen, en welke vraagstukken, kwesties en overwegingen thuishoren in welke van de twee dialogen.

3.2.2 Veiligheid en effectiviteit van onderzoek in het lab

Wereldwijd is er brede consensus dat *genome editing* technieken voldoende veilig en effectief moeten zijn voordat ze klinisch mogen worden toegepast – en dat op dit moment nog niet aan deze minimale eis wordt voldaan (zie bijvoorbeeld: German Ethics Council, 2019, of Brokowski, 2018).³² Nationaal en internationaal stellen diverse groepen experts en adviesorganen daarom dat eerst meer preklinisch onderzoek nodig is om de veiligheid en effectiviteit van *genome editing* technieken vast te stellen en te verbeteren, voordat eventueel besloten wordt deze toe te passen. Dit werd al eerder uitgelegd in paragraaf 1.2.

Onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van het aanpassen van menselijk DNA in het laboratorium richt zich dus op het vaststellen en verbeteren van eigenschappen van *genome editing* technieken waarvan *bekend* is dat ze essentieel zijn voor het veilig en succesvol klinisch toepassen van kiembaanmodificatie. De langetermijnevolgen en -risico's voor personen bij wie genetische aanpassingen zijn gemaakt, kunnen echter niet in het laboratorium worden getoetst, of op basis daarvan worden voorspeld. De menselijke genetica is hiervoor te complex: veel eigenschappen en processen worden aangestuurd door een groot aantal genen (en vaak ook omgevingsfactoren) en veel genen zijn bij meerdere processen betrokken.

³² Nota Bene: een voldoende mate van veiligheid en effectiviteit is een minimale voorwaarde voor ethisch aanvaardbare toepassing. Dit betekent niet dat wanneer aan die voorwaarde is voldaan, toepassing ook ethisch aanvaardbaar is.

Door deze complexiteit is het nauwelijks mogelijk om te voorspellen welk effect het wijzigen van een bepaald gen zal hebben. Dat kan alleen onderzocht worden door embryo's met aangepast DNA te plaatsen in een baarmoeder, ze te laten uitgroeien tot baby's en vervolgens te zien opgroeien tot volwassenen.

Met onderzoek in het laboratorium kan dus worden vastgesteld of *genome editing* technieken *effectief*, *efficiënt* en *nauwkeurig* zijn, maar niet wat de precieze effecten van een genetische aanpassing van een embryo zijn op de (volwassen) mens dat daaruit groeit. De onzekerheid over de effecten en risico's van het gericht aanpassen van het DNA van toekomstige personen kan dus maar deels worden weggenomen door onderzoek te doen in het laboratorium. In de maatschappelijke dialoog is het van belang dat het duidelijk is welke aspecten van veiligheid en effectiviteit wel door middel van laboratoriumonderzoek kunnen worden onderzocht, en welke niet. Dit geeft ook een scherper beeld van wat wetenschappers bedoelen als ze zeggen dat de techniek nog niet kan worden toegepast op embryo's waar baby's uit zullen groeien, omdat de techniek nog niet 'bewezen veilig en effectief' is. Ook maakt het inzichtelijk welke onzekerheden er zullen blijven bestaan op het moment dat klinisch onderzoek met mensen wordt overwogen.

3.2.3 Samengevat: de dialoog gaat ook over onderzoek in het lab

In de maatschappelijke dialoog wordt vaak al snel gesproken over de (on)wenselijkheid van het gericht aanpassen van het DNA van toekomstige personen voor bepaalde doelen. In deze paragraaf hebben we laten zien dat aanvaardbaarheid ook verband houdt met kwesties en onzekerheden die spelen in het domein van laboratoriumonderzoek. Voor de maatschappelijke dialoog is het daarom van belang dat duidelijk wordt:

- welke wetenschappelijk-technologische vragen er openstaan over het gebruik van *genome editing* technieken om het DNA in menselijk embryo's aan te passen en wat er voor nodig is om deze te beantwoorden,
- wat onderzoek naar deze technieken en de toepassing daarvan in het laboratorium precies inhoudt, en welke mogelijkheden, beperkingen en onzekerheden er bestaan bij het vaststellen van veiligheid en effectiviteit met laboratoriumonderzoek,
- en dat laboratoriumonderzoek naar *genome editing* technieken om het DNA in menselijk embryo's aan te passen onlosmakelijk verbonden is met (de discussie over) het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek.

3.3 Domein van onderzoek met mensen

In paragraaf 3.2 hebben we laten zien dat de veiligheid en effectiviteit van het gericht aanpassen van het DNA van toekomstige personen maar tot op zekere hoogte vastgesteld kunnen worden in het laboratorium. Langetermijneffecten en risico's kunnen alleen worden onderzocht door een zwangerschap tot stand te brengen met in het laboratorium aangepaste embryo's, en daar een kind uit geboren te laten worden. Dit brengt specifieke ethische kwesties en overwegingen met zich mee.

3.3.1 Onzekere risico's afwegen tegen onzekere voordelen

Onderzoek naar *genome editing* technieken om het DNA in embryo's of geslachtscellen aan te passen in het laboratorium is in veel opzichten anders dan klinisch onderzoek naar het aanpassen van de genen van toekomstige mensen. Voor onderzoek in het laboratorium worden embryo's gebruikt die niet ouder (mogen) worden dan 14 dagen. Ook worden ze niet gebruikt om een zwangerschap tot stand te brengen. De effecten van het aanpassen van DNA kunnen dus alleen worden onderzocht in enkele cellen, tot aan de eerste ontwikkelingen van het embryo. In paragraaf 3.2 lieten we zien dat hiermee maar een beperkt deel van de veiligheid en effectiviteit kan worden onderzocht.

Om een vollediger beeld van veiligheid en effectiviteit te krijgen zullen er wel experimenten moeten worden gedaan waarbij kinderen geboren worden uit een embryo waarvan het DNA met *genome editing* is aangepast. Deze kinderen zullen mogelijk de bedoelde voordelige effecten, maar ook de mogelijk onbedoelde nadelige effecten ondervinden. Dit roept de vraag op wat wetenschappers allemaal in het laboratorium moeten hebben onderzocht en vastgesteld, voordat we vinden dat de techniek veilig kan worden uitgetest in klinische settings. Verder speelt de vraag van de afweging van de mogelijke risico's van klinisch onderzoek waarbij kinderen worden geboren tegenover de mogelijke voordelen.³³ Welke *criteria* spelen daarbij een rol, wie moet hierover *zeggenschap* hebben, en hoe kunnen we omgaan met het feit dat de (toekomstige) persoon wiens erfelijk DNA wordt gewijzigd hierin geen stem heeft? Verschillende betrokken partijen kunnen

33 Verschillende (internationale) adviesrapporten hebben voorwaarden opgesteld waaraan volgens hen ten minste voldaan moet worden voordat die stap gemaakt kan worden. Bijvoorbeeld dat de zorgen rondom veiligheid, en onzekerheid over de werkzaamheid, *voldoende* moeten zijn weggenomen door basaal en preklinisch onderzoek (German Ethics Council 2019). Bij het doen van klinisch onderzoek waarbij kinderen worden geboren moeten de verhouding tussen de (mogelijke) voordelen en risico's voor die toekomstige kinderen *redelijk* zijn (NASEM, 2017). Deze voorwaarden zijn niet erg precies geformuleerd en kunnen verschillend worden geïnterpreteerd door verschillende betrokkenen. In de dialoog is het belangrijk dat wordt besproken *wat* het voldoende wegnemen van zorgen en onzekerheid betekent en *wanneer* we vinden dat de verhouding tussen de voordelen en risico's redelijk is.

verschillende opvattingen hebben over wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's, afhankelijk van hun overtuigingen en belangen. Daarnaast zal bij het afwegen van de voordelen en risico's altijd veel onzekerheid bestaan over de waarschijnlijkheid en omvang van onbedoelde nadelige effecten.

Voor de maatschappelijke dialoog is het daarom van belang dat het duidelijk is dat deze afweging op enig moment zal moeten worden gemaakt. Er moet worden gesproken over de mate van onzekerheid die wordt geaccepteerd bij deze beslissing, welke waarden, overwegingen en belangen hierbij relevant zijn, en wie daarin zeggenschap heeft.

3.3.2 Overwegingen bij voorzorgsmaatregelen

Bij kiembaanmodificatie verschilt het onderzoek van dat van andere medische interventies bij mensen doordat aanpassingen in het DNA blijvend en onomkeerbaar zijn, en worden doorgegeven aan toekomstige generaties. Onbedoelde effecten van het gericht aanpassen van DNA in embryo's waar kinderen uitgroeien, kunnen dus grote gevolgen hebben; niet alleen voor de persoon wiens DNA is aangepast, maar ook voor al zijn of haar nageslacht, en voor de menselijke soort als geheel.³⁴

Wat betreft het domein van kiembaanonderzoek met mensen bestaan verschillende voorzorgsmaatregelen om de kans op schadelijke, onbedoelde effecten te verkleinen (zie bijvoorbeeld Gyngell et al., 2017). Voor en tijdens de zwangerschap, en bij het genetisch aangepaste kind kan op verschillende manieren worden getest op onbedoelde schadelijke effecten van het aanpassen van het genoom. Dit roept de vraag op welke maatregelen genomen kunnen worden als zulke effecten aan het licht komen. Deze vraag kan in alle fases (voor, tijdens en na de zwangerschap) tot dilemma's leiden. Als in een embryo al voor de zwangerschap enkele onbedoelde, *off-target*, mutaties zijn vastgesteld waarvan onduidelijk is wat het effect zal zijn – wordt het dan in de baarmoeder geplaatst? Wat als de (biologische) ouders en artsen hierover van mening verschillen? Of wat als er tijdens de zwangerschap bij de foetus wordt vastgesteld dat er ongewild toch mutaties in een heel ander gen aanwezig zijn, en de enige mogelijkheid tot het voorkomen van de (mogelijke) schadelijke gevolgen is om het kind niet geboren te laten worden?

34 Doordat kiembaanmodificatie doorwerkt in volgende generaties, kan het ook gevolgen hebben voor de menselijke soort als geheel. Bijvoorbeeld als dit leidt tot een verlies van waardevolle genetische diversiteit. Genetische diversiteit is de motor van de evolutie en biedt een beschermende werking op soortniveau. Hierbij speelt een dilemma tussen individuele en collectieve belangen. Als iedereen op individueel niveau optimale gezondheid nastreeft, en dit leidt tot minder genetische diversiteit, kan de menselijke soort als geheel hierdoor minder 'gezond' worden.

Of wanneer bij een kind van wie het genoom is gewijzigd op zekere leeftijd ernstige gezondheidsproblemen optreden: kan dan worden vastgesteld dat dit door de *genome editing* van het embryo is veroorzaakt? En in het geval dat dit laatste aannemelijk is, is het de vraag of dit kind zich dan later (zonder gebruik te maken van voortplantingstechnologie) mag voortplanten, met het oog op de gezondheid van zijn/haar kinderen en generaties daarna. De vraag rondom de verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid voor schadelijke, onbedoelde, effecten, is in het geval van het aanpassen van het erfelijk DNA van toekomstige personen complex, omdat deze mogelijk pas op latere leeftijd, of zelfs in volgende generaties, aan het licht kunnen komen. Tegen die tijd kunnen de artsen, (wens)ouders of wetenschappers die ervoor kozen om het erfelijk DNA te wijzigen, oud of overleden zijn.

Veel van de mogelijke voorzorgsmaatregelen zijn belastend voor de kinderen die worden geboren in het klinisch onderzoek, hun ouders, de onderzoekers en andere betrokkenen. Een belangrijke vraag in de maatschappelijke dialoog is daarom hoe vorm kan worden gegeven aan de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen in het onderzoek waarbij genetisch aangepaste kinderen worden geboren. Vanwege het onomkeerbare en ingrijpende karakter van het gericht aanpassen van de genen van kinderen worden vaak strenge eisen gesteld aan de veiligheid ervan, en wordt tot voorzorg opgeroepen. Voor de maatschappelijke dialoog is het van belang dat er wordt nagedacht over hoe veiligheid en voorzorg er in dit geval uit moeten zien, welke dilemma's hierbij kunnen optreden, en wat de wenselijkheid en uitvoerbaarheid van de mogelijke veiligheids- en voorzorgsmaatregelen is.

3.3.3 Onderzoek in een internationale context

Het wetenschappelijk onderzoek naar *genome editing* technologie als CRISPR-Cas9 vindt plaats in een internationale context. Dit kan de ontwikkeling van de wetenschap bevorderen: wetenschappers bouwen voort op elkaars onderzoeksresultaten en werken samen in internationale onderzoeksgroepen. Tegelijkertijd is deze globale context ook competitief. Landen, wetenschappers en onderzoeksgroepen concurreren met elkaar om de eerste te zijn met wetenschappelijke doorbraken of het patenteren daarvan. Zo is er sinds de ontwikkeling van CRISPR-CAS9 in de Verenigde Staten een nog steeds voortdurende patentenstrijd gaande tussen het Broad Institute en de Universiteit van Berkeley (zie bijvoorbeeld Ledford, 2016). Ook kan de concurrentie eraan bijdragen dat wetenschappers bestaande regels of consensus aan hun laars lappen, zoals de Chinese onderzoeker die tegen de internationale richtlijnen en consensus in, het erfelijk DNA van embryo's aanpaste, waaruit twee baby's geboren werden.

Per land verschilt ook de wet- en regelgeving over welk wetenschappelijk onderzoek wel en niet is toegestaan, en welke voorwaarden eraan worden gesteld, zoals ook het geval is rond het aanpassen van erfelijk DNA (Ledford, 2015). Die verschillen kunnen leiden tot *ethics dumping* en *moral free riding*. Bij *ethics dumping* omzeilen onderzoekers beperkingen of verboden die in eigen land gelden rond bepaald onderzoek (bijvoorbeeld omdat het gezien wordt als risicovol of ethisch problematisch), door uit te wijken naar andere landen waar geen, of minder strikte, regelgeving is.

In het geval van *moral free riding* verbiedt een land bepaald risicovol of ethisch controversieel onderzoek, terwijl het wel gebruik maakt en profiteert van de resultaten ervan. In de context van het aanpassen van erfelijk DNA roept het vragen op als in Nederland besloten wordt dat laboratoriumonderzoek of onderzoek met mensen te risicovol of ethisch problematisch is, maar het in sommige andere landen wel wordt toegestaan. Is het in dat geval aanvaardbaar om toch gebruik te maken van behandelingen die op basis van dat buitenlandse onderzoek worden ontwikkeld?

3.3.4 Samengevat: de dialoog over kiembaanmodificatie moet ook gaan over onderzoek naar het aanpassen van het DNA van toekomstige personen

De vraag of en wanneer het aanpassen van DNA van toekomstige personen aanvaardbaar is, kan niet los worden gezien van het onderzoekstraject dat voorafgaat aan het ontwikkelen van deze toepassingen. Een onvermijdelijk onderdeel van dit onderzoekstraject is dat er kinderen met aangepast DNA moeten worden geboren om inzicht te krijgen in de risico's en langetermijneffecten. Voor de maatschappelijke dialoog is het daarom van belang dat duidelijk wordt:

- dat op een bepaald moment de afweging moet worden gemaakt om al dan niet onderzoek te doen waarbij kinderen met aangepast DNA worden geboren;
- dat het gaat om een complexe afweging waarbij (onzekere en deels onbekende) risico's en voordelen voor het toekomstige kind – en zijn of haar nageslacht, moeten worden meegewogen. Dat geldt ook voor de voordelen voor wensouders die hiermee mogelijk een genetisch eigen, gezond kind krijgen;
- dat hoe die afweging gemaakt wordt, afhankelijk kan zijn van verschillende overtuigingen en belangen, en het ook niet vaststaat wie daarin zeggenschap zou moeten hebben;

- dat de mogelijke veiligheids- en voorzorgsmaatregelen in het domein van onderzoek met mensen belastend kunnen zijn, en ethische vragen oproepen;
- dat onderzoek zich afspeelt in een internationale context.

3.4 Domein van toepassing in de praktijk

In paragraaf 3.2 en 3.3 hebben we verschillende kwesties besproken die spelen in het domein van onderzoek in het laboratorium of met mensen. In deze paragraaf bespreken we de kwesties die spelen in het domein van toepassing in de (voortplantings)praktijk. Deze kwesties gaan over de gevolgen van kiembaanmodificatie voor individuen, samenleving en de mensheid als geheel. Dit zijn bijvoorbeeld vragen over de gevolgen van het aanpassen van het DNA van toekomstige personen voor de maatschappelijke verhoudingen, de toekomst van voortplanting, identiteit en menselijke waardigheid.

3.4.1 Interpretatie van termen rondom kiembaanmodificatie

Een mogelijke reden voor het toestaan of onderzoeken van kiembaanmodificatie die in ieder rapport en advies wordt genoemd, is de mogelijkheid om ernstige, erfelijke aandoeningen te voorkomen door de erfelijke aanleg daarvoor weg te nemen uit het genoom van een embryo dat kan uitgroeien tot een kind. Die mogelijkheid kan voordelen bieden op individueel en collectief niveau. Het geeft wensouders de kans bepaalde erfelijke ziektes niet door te geven aan hun kinderen. Daardoor zullen de betreffende aandoeningen minder voorkomen, wat voordelen heeft voor de volksgezondheid en mogelijk ook voor de zorgkosten.

Maar termen als 'behandelen' of 'voorkomen' van ziekte zijn in het geval van kiembaanmodificatie minder eenduidig dan bij 'gewone' medische behandelingen (Nuffield, 2018). Het gaat hier namelijk over toekomstige personen die nog niet bestaan, en misschien wel nooit zullen bestaan, afhankelijk van het beschikbaar en succesvol zijn van *genome editing* technieken om het embryo aan te passen (Nuffield, 2018, p. 71).³⁵ Kiembaanmodificatie 'voorkomt' dus niet een erfelijke ernstige ziekte *bij* een kind, maar voorkomt dat er een kind met deze erfelijke ziekte wordt geboren. De 'behandeling' vindt dus niet primair plaats bij het toekomstige

35 'We have to take care when applying categories such as 'therapy' and 'enhancement' (and also prevention) to the anticipation of people who do not yet (and may never) exist. What we are talking about is bringing about people with these characteristics, not changing the characteristics of people who already exist. The fact that they will exist at all may, in fact, depend on whether the intervention is permitted' (Nuffield, 2018, p.71).

kind, maar bij de wensouders die door de techniek een (extra) kans krijgen op een genetisch eigen, gezond kind (Nuffield, 2018, p. 26).

Het feit dat termen als 'behandelen' en 'voorkomen' voor kiembaanmodificatie niet eenduidig zijn, maakt ook dat het moeilijk is om vast te stellen voor wie het toepassen van *genome editing* technieken voor het wijzigen van het DNA van toekomstige kinderen precies voordelen oplevert. Het geeft wensouders met (aanleg voor) een erfelijke ziekte de kans om een genetisch eigen, gezond kind te krijgen, emancipeert ze ten opzichte van hun ziekmakende genen, en vergroot zo hun reproductieve opties en autonomie. Minder eenduidig is de vraag of, en in hoeverre, het genetisch aangepaste kind dat geboren wordt zonder ziekte, ook profiteert van de aanpassingen in zijn of haar DNA. Dit betekent dat in de dialoog zorgvuldig moet worden omgegaan met het gebruik van gangbare medische termen als 'behandelen, voorkomen en wegnemen' van ziekte. Het betekent ook dat het gesprek moet gaan over de omvang, aard en legitimiteit van de voordelen van kiembaanmodificatie, en op wie die voordelen betrekking hebben.

3.4.2 Belang van voorkennis over eigen genetische aanleg

De mogelijkheid om met *genome editing* technieken te voorkomen dat bepaalde ziekten worden doorgegeven aan het nageslacht, betekent in de praktijk niet dat alle gevallen van die ziekten kunnen worden voorkomen. Voorkennis van het bestaan van genetische aanleg voor een aandoening is namelijk een belangrijke voorwaarde om te kunnen kiezen voor het aanpassen van het DNA van een toekomstig kind (Nuffield Council on Bioethics, 2016, p.45). Wensouders moeten weten dat zij een genetische aanleg hebben voor een erfelijke aandoening bij de keuze om af te zien van een natuurlijke zwangerschap. Een ivf-traject zal immers (voorlopig) onderdeel moeten uitmaken van de procedure van het genetisch aanpassen van het toekomstige kind. Sommige wensouders hebben die genetische voorkennis omdat zij zelf een erfelijke aandoening hebben. Andere, niet-zieke wensouders, kunnen op basis van hun familiegeschiedenis weten dat ze (mogelijk) drager zijn. Daarnaast zijn er diagnostische- en screeningstests die informatie geven over dragerschap en genetische risico's. In kader 5 wordt het belang van voorkennis verder toegelicht.

Kader 5 Kennis over dragerschap

Bij 1 op de 150 niet-zieke stellen zijn man en vrouw genetisch drager voor dezelfde recessieve aandoening, zonder dat ze dat weten.³⁶ Voor Cystische Fibrosis (CF, taaislijmziekte, een recessieve erfelijke aandoening) bijvoorbeeld geldt dat naar schatting 1 op de 30 Nederlanders drager is van een afwijking in het CFTR-gen. Als een kind van beide ouders een afwijkend gen erft, dan heeft het CF. Als het maar één afwijkend CF-gen erft, dan is het kind een gezonde drager. Stellen bij wie man en vrouw beiden drager zijn van een recessieve aandoening hebben dus 25% kans dat hun toekomstig kind die aandoening zal hebben, een kans van 50% dat het (net als zichzelf) de aandoening niet heeft, maar wel drager is, en een kans van 25% dat het de aandoening niet heeft, en ook geen drager is. In de praktijk hebben wensouders lang niet altijd voorkennis over dit dragerschap, en ontdekken ze vaak pas dat ze drager zijn van een aandoening ná de geboorte van een kind dat deze aandoening heeft, of tijdens de zwangerschap door middel van een prenatale genetische test (zoals de vlokkentest). Pas bij een eventuele volgende zwangerschap kan dan gekozen worden voor embryoselectie of het aanpassen van het erfelijk DNA in embryo's (hetgeen nu nog niet kan) om zo overerving te voorkomen. In beide gevallen is een ivf-traject nodig. Als ze kiezen voor een 'natuurlijke' zwangerschap is de kans op een niet-ziek kind 75% (met 50% kans dat het kind wel drager is van de aandoening). Om uit te kunnen sluiten dat bij de eerste zwangerschap beide ouders het defecte gen aan hun kind doorgeven, zullen niet-zieke stellen dus een dragerschapstest moeten doen om voorkennis te verkrijgen.

Een aanzienlijk deel van de erfelijke aandoeningen wordt veroorzaakt door spontane mutaties in het DNA: mutaties die niet al vastlagen in het erfelijk materiaal van de ouders, maar spontaan zijn ontstaan tijdens de (vroege) embryonale ontwikkeling.³⁷ In die gevallen kan er geen sprake zijn van voorkennis en is kiembaanmodificatie geen optie.

36 Zie: <https://erfelijkheid.nl/kinderwens/loop-ik-kans-om-drager-te-zijn>

37 Een persoon met een erfelijke aandoening die het gevolg is van spontane mutaties heeft die dus niet geërfd van zijn ouders, maar kan deze wel doorgeven aan zijn of haar nageslacht.

In hoeverre erfelijke aandoeningen in toekomstige personen voorkomen kunnen worden door hun genetische aanleg voor de aandoeningen te wijzigen, is dus afhankelijk van verschillende factoren, waaronder:

- het aanbod, de bekostiging en de toegankelijkheid van genetische tests
- het aanbod, de bekostiging en de toegankelijkheid van de procedure van *genome editing* van het embryo
- de keuzes van wensouders om hier al dan niet gebruik van te maken.

In de dialoog is het daarom belangrijk dat mensen in gesprek gaan over die factoren rondom de praktijk en procedure van het toepassen van *genome editing* om het DNA van een toekomstig kind aan te passen, en op welke manier deze een rol spelen bij (de planning van) een zwangerschap.

3.4.3 Onzekerheid over genetische aanpassingen met *genome editing* technieken

Erfelijke aandoeningen worden door verschillende typen genetische defecten veroorzaakt of beïnvloed (zie het kader in paragraaf 1.3). Sommige ziektes worden veroorzaakt door een verandering in één enkel gen, maar veel vaker vinden ziektes hun oorsprong in fouten in meerdere genen, in combinatie met omgevingsfactoren. Het herstellen van verschillende typen genetische defecten vraagt dus ook om het maken van verschillende soorten aanpassingen met *genome editing* technieken. De nauwkeurigheid, effectiviteit en efficiëntie kunnen per type aanpassing sterk verschillen en die verschillen zijn van invloed op hoe geschikt *genome editing* technieken zijn om bepaalde genetische aandoeningen te voorkomen, of de kans erop te verkleinen (zie bijvoorbeeld COGEM & Gezondheidsraad, 2017, of Nuffield Council on Bioethics, 2016).

Voor ieder type aanpassing bestaat nog onzekerheid over de mogelijkheid tot daadwerkelijke toepassing, en ook de kans op slagen varieert per toepassing sterk. In de meeste wetenschappelijke rapporten wordt het gericht aanbrengen van een enkele genetische aanpassing als een technisch realistisch optie gezien, maar is er twijfel over de mogelijkheid van het maken van meerdere aanpassingen tegelijk. De mate waarin genetische eigenschappen en aandoeningen met *genome editing* technieken kunnen worden beïnvloed, is bovendien sterk afhankelijk van de beschikbare kennis van genetica. Om gericht aanpassingen te maken met *genome editing* technieken moet in de eerste plaats bekend zijn welke genen aangepast moeten worden. Dit vraagt om kennis over welke (combinatie van) genen bijdragen aan het tot stand komen van welke aandoeningen, eigenschappen of kenmerken.

Alternatieven voor genetische aanpassing

Uit publieksonderzoek blijkt dat de aanvaardbaarheid van het aanpassen van het DNA van toekomstige personen voor veel mensen afhangt van welke veranderingen er worden gemaakt en met welk doel (zie hoofdstuk 2.3). Om die reden is het belangrijk dat in de maatschappelijke dialoog aandacht is voor de vraag in hoeverre genetische eigenschappen met *genome editing* technieken kunnen worden beïnvloed. Welke technologische barrières zijn er nog voordat dit (eventueel) mogelijk zal zijn? Welke eigenschappen kunnen mogelijk wel of niet worden beïnvloed met kiembaanmodificatie? Er spelen dus verschillende overwegingen bij de keuze tussen het aanpassen van DNA van embryo's en de alternatieven.

Een vraag die in discussies over kiembaanmodificatie veel naar voren komt, is wat de meerwaarde ervan is ten opzichte van bestaande alternatieven waarmee wensouders met (dragerschap voor) een erfelijke aandoening een genetisch gezond kind kunnen krijgen. Zo wordt embryoselectie vaak genoemd als bestaand alternatief om ernstige erfelijke ziektes te voorkomen (zie kader 2, pag. 23).

In de vraag naar de meerwaarde van het aanpassen van DNA van een embryo ten opzichte van embryoselectie wordt vaak onderscheid gemaakt tussen:

- gevallen waarbij het aanpassen van DNA de enige optie is om een gezond, genetisch eigen, kind te krijgen, omdat embryoselectie geen mogelijkheid is.
- gevallen waarbij het aanpassen van DNA en embryoselectie beide mogelijk zijn, en het de vraag is welke optie de voorkeur verdient.

Er zijn maar weinig gevallen waarin kiembaanmodificatie wensouders met aanleg voor een erfelijke ziekte wel de kans biedt om een genetisch eigen, gezond kind te krijgen, maar embryoselectie niet (zie bijvoorbeeld: COGEM & Gezondheidsraad, 2017).³⁸ Omdat die situaties zeldzaam zijn, is het de vraag hoe het beschikbare onderzoeksgeld rechtvaardig verdeeld moet worden: hoeveel onderzoeksgeld mag besteed worden aan het ontwikkelen van *genome editing* technologie om het erfelijk DNA van toekomstige kinderen aan te passen, als de omvang van de groep wensouders die hier gebruik van zal maken beperkt is? De discussie wordt anders wanneer het technisch mogelijk zou worden om meer dan één genetische aanpassing te doen in het DNA van een embryo.

38 Dit is bijvoorbeeld het geval als de embryo's die met de geslachtscellen van de wensouders kunnen worden gecreëerd, altijd allemaal de betreffende ziekte zullen hebben. Bijvoorbeeld wanneer wensouders allebei een recessief overervende aandoening hebben (zoals taaislijmziekte). Of als één van beiden homozygoot is (twee identieke kopieën van een gen heeft) voor een dominant overervende aandoening zoals Huntington.

In dat geval zou kiembaanmodificatie wel een meerwaarde kunnen hebben ten opzichte van embryoselectie, omdat met kiembaanmodificatie dan het risico op polygenetische en multifactoriële aandoeningen verkleind kan worden.³⁹

In gevallen waarbij embryoselectie en kiembaanmodificatie in theorie hetzelfde doel kunnen bereiken (namelijk wensouders de kans geven op een genetisch eigen, gezond kind), is er niet zonder meer een antwoord op de vraag welke optie de voorkeur heeft. Daarbij kunnen diverse overwegingen een rol spelen, zoals:

- Wetenschappelijk-technische overwegingen over de verwachte slagingskans van embryoselectie (gezien het aantal en de kwaliteit van de beschikbare eicellen), in vergelijking met die van het aanpassen van DNA van een embryo (gezien de specifieke aanpassing die in het DNA moet worden gemaakt).
- De vraag of er een moreel relevant verschil is tussen het selecteren of wijzigen van het DNA van toekomstige kinderen.
- Of bij de benodigde procedure voor het aanpassen van het DNA van een embryo geen of minder embryo's verloren zullen gaan dan bij embryoselectie.
- De vraag of het aanpassen van DNA van een embryo aanvullende voordelen heeft voor toekomstige generaties, omdat die aanpassing de kans vergroot dat ook dragerschap kan worden voorkomen.
- Hoe dergelijke voordelen opwegen tegen de (extra) risico's op bijvoorbeeld *off-target* effecten.
- De onomkeerbaarheid van de veranderingen die worden aangebracht in het erfelijk DNA van mensen, en het feit dat deze aan alle volgende generaties worden doorgegeven.

Dit zijn stuk voor stuk complexe, morele afwegingen, waarbij bovendien een grote mate van onzekerheid bestaat over de veiligheid en slagingskans van toekomstige behandelingen.

Op dit moment is embryoselectie het meest direct voorstelbare alternatief voor kiembaanmodificatie. Er wordt echter ook vooruitgang geboekt met het ontwikkelen van betere behandelingen en zorg voor bestaande patiënten met een erfelijke aandoening, waardoor hun levensverwachting en kwaliteit van leven kunnen toenemen. Daarnaast wordt de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar somatische gentherapie, waarbij aanpassingen worden gemaakt in het DNA van lichaamscellen (die niet worden doorgegeven aan het nageslacht).

39 Bij embryoselectie wordt er gekozen uit embryo's waarvan het genoom door natuurlijke recombinatie is ontstaan. Naarmate er op de aanwezigheid van meerdere gewenste genvarianten wordt geselecteerd, wordt de kans kleiner dat er een embryo bij zit dat al die gewenste varianten bezit. Door het DNA van een embryo gericht te wijzigen, kan dus een embryo tot stand worden gebracht met een genoom dat realistisch gezien nooit door natuurlijke recombinatie had kunnen ontstaan.

Als somatische gentherapie het mogelijk maakt om bepaalde erfelijke aandoeningen te behandelen of genezen in een eenmaal geboren kind, zou dit een reëel alternatief kunnen zijn voor het aanpassen van DNA in een embryo, waarbij ook de gevolgen van de overerving van deze aandoeningen geminimaliseerd kunnen worden.⁴⁰

De afweging tussen het aanpassen van de genen van een toekomstig kind en bestaande (of toekomstige) alternatieven,⁴¹ hangt dus samen met diverse onderliggende overwegingen. Mensen kunnen daardoor verschillende opvattingen hebben over de meerwaarde van de mogelijkheid om DNA van embryo's aan te passen, en over het nut en de noodzaak ervan. De vraag naar de meerwaarde van het aanpassen van DNA van embryo's ten opzichte van alternatieven, en de waarden en overwegingen die daarbij een rol spelen, moeten daarom onderdeel zijn van de dialoog.

3.4.4 Het onderscheid tussen wenselijke en onwenselijke toepassingen van kiembaanmodificatie

Technieken voor kiembaanmodificatie roepen de vraag op wat we wel en niet willen en mogen aanpassen in het DNA van toekomstige kinderen en generaties. Ook staat ter discussie welke criteria daarbij van belang zijn, en wie daarover zou moeten beslissen in concrete gevallen. Voor verschillende soorten toepassingen kunnen daarbij ook verschillende overwegingen een rol spelen.

Met moderne *genome editing* technieken kan in principe op iedere plek in het DNA worden geknipt; er kunnen dus veel erfelijke eigenschappen worden beïnvloed. Afhankelijk van het doel waarvoor het DNA van toekomstige personen wordt aangepast, kan onderscheid worden gemaakt tussen verschillende soorten toepassingen. Veel wetenschappelijke en ethische rapporten maken daarbij onderstaand (of een vergelijkbaar) onderscheid:

- Het voorkomen van het erfelijk doorgeven van ernstige (mono)genetische aandoeningen. Hierbij wordt de ziekte veroorzaakt door een afwijking in een enkel gen (zoals de ziekte van Tay-Sachs of taaislijmziekte).

40 Voor succesvolle somatische gentherapie moet het DNA van een groot aantal lichaamscellen tegelijk worden gewijzigd. De afgelopen jaren is er op dit gebied vooral vooruitgang geboekt in het behandelen van bloed- en immuunziekten, omdat het bij die aandoeningen mogelijk is om in het lab (dus buiten het lichaam) grote aantallen genetisch aangepaste cellen te kweken. Daarbij worden stamcellen uit het beenmerg afgenomen (dit zijn de cellen waaruit rode en witte bloedcellen worden gevormd). Nadat de cellen genetisch aangepast zijn, worden ze aangezet om te gaan delen, waardoor grote hoeveelheden gezonde cellen ontstaan die vervolgens bij de patiënt kunnen worden ingebracht om zijn of haar zieke (niet genetisch aangepaste) bloed- of immuuncellen te vervangen.

41 Inclusief het alternatief om geen kinderen te krijgen, een niet (volledig) genetisch eigen kind te krijgen, of de kans op een kind met een ernstige genetische aandoening voor lief te nemen.

- Het voorkomen van het erfelijk doorgeven van minder ernstige (mono)genetische aandoeningen, die minder levensbedreigend zijn (zoals aangeboren doofheid).
- Het verkleinen van de kans op aandoeningen die deels een genetische oorzaak hebben (zoals diabetes of Alzheimer).
- Het aanbrengen van aanpassingen die in de toekomstige persoon leiden tot verbetering van bepaalde eigenschappen of kenmerken (zoals uiterlijk, intelligentie of sportprestaties). Dit wordt ook wel mensverbetering of *enhancement* genoemd.⁴²

Een dergelijke categorisering maakt dus onderscheid tussen medische en niet-medische toepassingen. Binnen de medische toepassing wordt er vervolgens onderscheid gemaakt tussen ernstige en minder ernstige aandoeningen, en tussen het verkleinen van de kans dat iemand een ziekte krijgt of het voorkomen daarvan. Tegelijkertijd wordt bij het gebruiken van een dergelijke indeling stevast benadrukt dat er geen helder onderscheid is tussen medische en niet-medische toepassingen, tussen normale natuurlijke variatie en afwijkende ziekte, of tussen ernstige en niet-ernstige aandoeningen (zie ook kader 6).

Ook ligt niet vast hoe een cultuur of samenleving afbakent wat als ziekte wordt beschouwd, en wat (dus) behandeld kan of moet worden. Die grenzen worden continu opnieuw getrokken (Danish Council on Ethics, 2016, p6).⁴³

Veel mensen vinden de toepassing van het aanpassen van DNA om het doorgeven van ernstige genetische defecten aan eigen kinderen te voorkomen meer aanvaardbaar dan toepassingen die gericht zijn op *enhancement*, zo blijkt uit publieksonderzoek (zie paragraaf 2.4). Ook stellen wetenschappelijke en ethische rapporten en adviezen doorgaans dat er sterkere argumenten zijn voor toepassingen gericht op het voorkomen van geboortes van kinderen met ernstige erfelijke ziekten, dan voor verbeteringstoepassing. Verbeteringstoepassingen roepen diverse ethische vragen en bedenkingen op (zie bijvoorbeeld German Ethics Council, 2019, p. 23,24)

42 In theorie is het ook mogelijk om genetische varianten in te brengen die normaal niet in het menselijk genoom voorkomen.

43 "Sometimes it is difficult to draw a sharp line between diseases and the outer limits of normal. Consider this: Is it a disease having protruding ears or being very short? While this is debatable, we nonetheless treat both conditions in hospitals. The boundaries of disease are not fixed. They are continuously being drawn and redrawn in different cultures with different opportunities for treatment."

Kader 6 Onderscheid in toepassingen is niet eenduidig

Een voorbeeld van een aandoening waarbij het moeilijk is een strikt onderscheid te maken tussen medische en niet-medische behandeling is *schisis* (hazenlip). Dit is een aangeboren afwijking waarbij de ernst en behandel mogelijkheden sterk kunnen variëren. Dit hangt af van de precieze situatie: is er enkel een spleet in de bovenlip of loopt deze door tot het gehemelte, de huid, of de kaak? Waar het voorkomen van een spleet in de bovenlip met name cosmetisch is, zal het voorkomen van een kaakspleet tot het medisch domein (kunnen) behoren, omdat een dergelijke spleet ernstige gevolgen kan hebben voor iemands gezondheid.

Een ander voorbeeld uit de voortplantingspraktijk is de Amerikaanse ivf-kliniek 'Genomic Prediction'. Zij bieden een embryoselectie-procedure aan waarbij op basis van een genetische screening wordt vastgesteld of het embryo een hoog risico heeft op 'intellectuele invaliditeit'. Op hun website stellen ze expliciet dat het niet mogelijk is een embryo te selecteren met een grotere kans op hoge intelligentie, omdat ze alleen screenen op risico's voor aandoeningen. Dit is voor hen een manier om onderscheid te maken tussen wenselijke toepassingen, gericht op het voorkomen van een (verhoogde kans op een) aandoening, en onwenselijke toepassingen: niet-medische toepassingen gericht op het selecteren van gewenste eigenschappen. De term 'intellectuele invaliditeit' veronderstelt dat er een duidelijke ondergrens is waarbij normale natuurlijke variatie in intelligentie overgaat in een aandoening. Dit zou het voorkomen of behandelen ervan rechtvaardigen. Die grens is echter moeilijk te stellen. In hoeverre zij echt alleen selecteren op mogelijke 'aandoeningen' lijkt dus de vraag.

Zo speelt bij verbeteringstoepassingen bijvoorbeeld de overweging dat de verhouding tussen voordelen en risico's bij mensverbetering vaak ongunstiger is, omdat de medische noodzaak ontbreekt. Ook spelen rond verbeteringstoepassingen meer zorgen vanuit ethische principes, zoals respect voor menselijke waardigheid en autonomie. Bijvoorbeeld wanneer ouders hun (toekomstig) kind dusdanig aanpassen dat het meer aanleg heeft voor het ontwikkelen van bepaalde eigenschappen of persoonlijkheidskenmerken, die hun eigen wensen en doelen als ouders dienen.

Dit kan de waardigheid en vrijheid van het kind aantasten, omdat het verregaand wordt geïnstrumentaliseerd: het kind wordt een product van de wensen van zijn of haar ouders, en wordt daardoor belemmerd om in vrijheid de eigen levensdoelen te bepalen en na te streven. Tegelijkertijd is er discussie (mogelijk) over de vraag of iedere vorm van genetische verbetering de waardigheid en vrijheid schendt, of dat er ook genetische verbeteringen mogelijk zijn die toekomstige personen juist kunnen helpen om bepaalde eigen levensdoelen te bereiken (zie bijvoorbeeld German Ethics Council, 2019 p. 23/24, of Savulescu & Bostrom, 2009).

Een andere zorg is dat een toenemend gebruik van genetische verbeteringstoepassingen verregaandere gevolgen kan hebben voor het karakter van, en de verhoudingen binnen, de samenleving. Dit zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot toenemende ongelijkheid wanneer alleen sommige bevoorrechte groepen toegang hebben tot dergelijke verbeteringen. Ook kunnen hierdoor (machts)verhoudingen verschuiven tussen de huidige generatie die beslissingen neemt over genetische eigenschappen, en de toekomstige generaties die genetisch worden veranderd. Het karakter van een democratische samenleving als een samenleving van leden met gelijke rechten en plichten kan zo worden aangetast.

Maar ook binnen een generatie kunnen de verhoudingen onder druk komen te staan. Hoe zit het bijvoorbeeld met de verhouding tussen wel en niet genetisch aangepaste broers of zussen binnen één gezin? Of de vraag wie er binnen een gezin beslist welke genetische eigenschappen meer of minder gewenst zijn, en welke ingrepen geoorloofd zijn om die tot stand te brengen of te voorkomen? In sommige landen is de voorkeur voor een jongetje bijvoorbeeld zo groot dat vrouwen soms worden gedwongen om abortus te plegen als ze in verwachting zijn van een meisje. De beschikbaarheid van een techniek om genetische eigenschappen aan te passen, zou kunnen leiden tot nieuwe vormen van drang en dwang rondom zwangerschap en voortplanting.

Tot slot kan het concept 'natuurlijkheid' een rol spelen in de beoordeling van verbeteringstoepassingen. Waar het voorkomen van erfelijke aandoeningen juist gericht is op het herstellen van een genetisch defect naar de natuurlijke (oorspronkelijke) variant, bijvoorbeeld bij de ziekte van Huntington (zie paragraaf 1.2), kunnen verbeteringstoepassingen gericht zijn op het afwijken van de natuurlijke situatie of variatie.

Er is dus een brede consensus over het feit dat de aanvaardbaarheid en wenselijkheid van kiembaanmodificatie afhankelijk zijn van het doel waarvoor de genetische aanpassingen worden gemaakt, en dat er een moreel relevant onderscheid is tussen medische- en verbeteringstoepassingen.

Toch is het in de praktijk moeilijk om een duidelijke grens te trekken tussen wenselijke en onwenselijke toepassingen. Deels komt dit doordat gangbare onderscheiden zoals dat tussen normale variatie en ziekte, of tussen medisch en niet-medisch, maar beperkt als richtsnoer kunnen dienen. Ook gaat het vaak over een 'kans op een aandoening' in plaats van een al bestaande ziekte. Bovendien kunnen bij het beoordelen van de aanvaardbaarheid en wenselijkheid ook diverse overwegingen, waarden en argumenten een rol spelen. Om daar in de maatschappelijke discussie adequaat mee om te gaan, is het goed om het gesprek niet te richten op het vaststellen van welke (categorieën van) toepassingen wel en niet wenselijk zijn, maar in plaats daarvan in gesprek te gaan over de waarden, overwegingen en argumenten die bij de afweging een rol spelen, of zouden moeten spelen.

3.4.5 Overwegingen bij ethische principes en concepten zoals menselijke waardigheid en identiteit

Naast de biologische en medische gevolgen van het ingrijpen in het DNA van een toekomstig persoon, speelt ook de vraag naar de gevolgen voor zijn of haar identiteit, rechten en waardigheid. Een belangrijke vraag is of de menselijke waardigheid, en de belangen en rechten van een individu – zoals het recht op een open toekomst – in het geding komen als zijn of haar genoom door het gebruik van *genome editing* technieken onderwerp wordt van gericht ontwerp.

In discussies over het gericht aanpassen van genen van toekomstige personen en de wet- en regelgeving daarover, wordt vaak gerefereerd aan begrippen als 'recht op een open toekomst', 'identiteit' en 'menselijke waardigheid'. Hoewel deze concepten en ethische principes een belangrijke rol spelen, zijn het geen eenduidige concepten in het nadenken over het gericht aanpassen van toekomstige personen. Ze worden vaak verschillend geïnterpreteerd en uitgelegd. Zo werpt de memorie van toelichting bij de Embryowet de vraag op of respect voor de waardigheid van een individu betekent dat iemand het recht heeft om een genetisch patroon te erven dat niet is veranderd door gericht menselijk ingrijpen, of dat het betekent dat het aanpassen van iemands DNA om te voorkomen dat hij of zij een erfelijke aandoening erft, juist in lijn is met dat beginsel (Kamerstukken II, 2000/2001, 27 423, nr. 3, p.45). De Gezondheidsraad is hierin van mening dat het wegnemen van een ernstige (belemmerende) ziekte iemands waardigheid, en zijn recht op een open toekomst juist dient. Hetzelfde geldt voor de waardigheid van wensouders, die de optie krijgen om een ernstige erfelijke aandoening niet door te geven aan hun nageslacht (zie bijvoorbeeld CoGEM & Gezondheidsraad, 2017).

Van Beers daarentegen stelt dat deze zienswijze slechts de individuele dimensie van menselijke waardigheid benadrukt (de bescherming van individuele vrijheidsrechten), terwijl menselijke waardigheid ook een collectieve dimensie heeft (de bescherming van onze menselijkheid, die ten grondslag ligt aan deze rechten) (Van Beers, 2019). De verboden en beperkingen die in mensenrechtenverdragen zijn opgenomen over het ingrijpen in het menselijk genoom, zijn eveneens juist gericht op het beschermen van de collectieve dimensie van menselijke waardigheid.

Identiteit

Het idee dat DNA nauw verweven is met onze identiteit wordt breed gedragen. Voorbeelden hiervan zijn zelfs te vinden in ons dagelijks taalgebruik, bijvoorbeeld wanneer DNA wordt beschreven als de 'blauwdruk voor het leven', of in marketingslogans als "goede service zit in ons DNA". Ook is dit idee terug te vinden in (inter)nationale wetgeving, verordeningen en verdragen. Zoals de Universele Verklaring over het menselijk genoom en de mensenrechten (UNESCO, 1997), waarin staat dat het menselijk genoom ten grondslag ligt aan de fundamentele eenheid van de mensheid (artikel 1). In de Europese wetgeving rond klinisch onderzoek is een verbodsbepaling opgenomen op proeven 'die leiden tot modificatie van de kiembaan van proefpersonen en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon' (Verordening (EU) 536/2014, artikel 90).

Tegelijkertijd is de precieze relatie tussen het menselijk genoom en identiteit onderwerp van veel discussie. Een reden voor kritiek op het begrip 'genetische identiteit' is dat het onterecht veronderstelt dat de menselijke identiteit volledig vastligt in het DNA.⁴⁴ Volgens de Duitse ethiekraad is het daarom belangrijk om te reflecteren op de vraag welke rol het genoom speelt, zowel feitelijk als symbolisch, in ons nadenken over wat het betekent mens te zijn. Zonder te bezwijken voor vereenvoudigde vooronderstellingen, zoals aan de ene kant het idee dat identiteit volledig vastligt in het DNA, of aan de andere kant het idee dat het genoom slechts een willekeurig onderdeel is van een biologisch systeem (German Ethics Council, 2016, p.5).⁴⁵

De Nuffield Council on Bioethics spreekt in dit verband van psychosociale identiteit. Binnen dat identiteitsbegrip is identiteit veel meer afhankelijk van hoe een individu, binnen zijn sociale context, zijn identiteit begrijpt en vormgeeft (Nuffield Council on Bioethics, 2018).

44 Een dergelijke visie op identiteit wordt wel genetisch determinisme, of genetisch essentialisme genoemd.

45 "A question of special relevance in this context is the role which the genome assumes both de facto and symbolically in the understanding of being human – without either succumbing to the simplifying assumptions of genetic determinism or qualifying the genome as a random biological system component."

Vanuit dit identiteitsbegrip moet bij de vraag naar de impact van het aanpassen van iemands DNA op zijn of haar identiteit veel meer worden gekeken naar de gevolgen hiervan voor de psychosociale context waarin iemand zijn identiteit beleeft en vormgeeft. Juist omdat het gericht aanpassen van het genoom van een toekomstig persoon invloed kan hebben op iemands unieke belichaming (en de ervaring daarvan),⁴⁶ op sociale relaties (zoals de ouder-kind relatie), en op maatschappelijke verhoudingen, blijft de vraag naar de gevolgen van de aanpassingen voor identiteit relevant.

In de maatschappelijke dialoog is het daarom belangrijk om in gesprek te gaan over de manier waarop begrippen als menselijke waardigheid en identiteit zich precies verhouden tot (ingrijpen in) het menselijk genoom. Rond de vraag of het aanpassen van het DNA van toekomstige personen ook een inbreuk op de menselijk waardigheid en identiteit is, of kan zijn, moet er aandacht zijn voor zowel individuele als collectieve overwegingen. Bij individuele overwegingen gaat het dan over de gevolgen voor direct betrokkenen, hun vrijheidsrechten en waardigheid. Wat betreft de collectieve overwegingen moet gesproken worden over de gevolgen ervan voor sociale relaties, maatschappelijke verhoudingen en ons mens-zijn.

3.4.6 De impact op toekomstige generaties

In de maatschappelijke dialoog is het perspectief van direct betrokkenen belangrijk en dient dan ook uitdrukkelijk gehoord te worden. Dit perspectief gaat soms echter voorbij aan het feit dat het aanpassen van DNA van toekomstige personen (nog) niet te overziene gevolgen kan hebben voor hele generaties; voor hun gezondheid, waardigheid, identiteit, en de samenleving waarin zij leven.

Instemming

In de medische zorg is *geïnformeerde instemming* een belangrijk principe dat de autonomie van patiënten waarborgt: een medische interventie mag doorgaans alleen worden verricht als een patiënt daarmee *instemt*, op basis van een vrije, *geïnformeerde*, afweging.⁴⁷ Bij *genome editing* om het DNA van een embryo aan te passen, en andere voortplantingstechnologie die betrekking heeft op toekomstige personen, is zulke instemming per definitie niet mogelijk. In situaties waarin geïnformeerde instemming niet mogelijk is, wordt vaak het criterium van *veronderstelde consent* gehanteerd. Medisch ingrijpen kan dan gerechtvaardigd worden als er redelijkerwijs van uit kan worden gegaan dat een toekomstig persoon hiermee zou instemmen.

46 Zie ook: Nuffield Council on Bioethics, 2018.

47 Hier kunnen uitzonderingen op zijn. Bijvoorbeeld in noodsituaties, of wanneer een patiënt niet wilsbekwaam is, of als niet ingrijpen acuut gevaar oplevert voor de volksgezondheid.

De vraag is hoe geïnformeerde instemming zich verhoudt tot de mogelijke toepassingen van *genome editing* om het DNA van embryo's aan te passen (zie ook 3.3.5).

Vanuit het oogpunt van toekomstige generaties is het onduidelijk wat de reikwijdte van veronderstelde instemming is. Want de genetische aanpassingen die met één kiembaaninterventie worden gemaakt, worden vervolgens doorgegeven aan al het nageslacht.

Sociale diversiteit

Doordat het aanpassen van erfelijke eigenschappen doorwerkt in volgende generaties, kan het ook gevolgen hebben voor de menselijke soort als geheel. Bijvoorbeeld wanneer het leidt tot het verlies van genetische diversiteit. Of wanneer aangepaste genen zich onbedoeld door de genenpool verspreiden. Genetische diversiteit is de motor van de evolutie en biedt een beschermende werking op soortniveau. Hierbij speelt een dilemma tussen individuele en collectieve waarden. Als iedereen op individueel niveau streeft naar optimale gezondheid, en dit leidt tot minder genetische diversiteit, kan de menselijke soort als geheel daardoor minder 'gezond' worden. Dit speelt niet alleen op biologisch, maar ook op sociaal niveau. Leidt een maatschappij vol 'betere mensen', ook tot een betere samenleving? Dat is maar de vraag. Of, en in welke mate, het genetisch aanpassen van toekomstige personen zal kunnen leiden tot een verlies van genetische en sociale diversiteit, is afhankelijk van de redenen waarvoor, en op welke schaal, het wordt toegepast.

Omdat de gevolgen van het aanpassen van het genoom van mensen betrekking kunnen hebben op toekomstige personen, én op toekomstige generaties en de menselijke soort als geheel, gaat het onderwerp iedereen aan. Voor de maatschappelijke dialoog betekent dit dat er veel aandacht zal moeten zijn voor het bereiken, betrekken en luisteren naar zo veel mogelijk mensen. Daarnaast is het van belang om een manier te vinden om ook de stem van toekomstige generaties in de dialoog te vertegenwoordigen.

3.4.7 Aandacht voor brede maatschappelijke en sociale gevolgen

Naast gevolgen voor direct betrokkenen en de mogelijke impact van het aanpassen van DNA op de toekomstige generaties, is het van belang om de mogelijke brede maatschappelijke gevolgen van kiembaanmodificatie te bespreken. De precieze gevolgen zijn nog onzeker, maar de geschiedenis leert dat technologie vaak brede maatschappelijke gevolgen heeft, en dat techniek en moraal elkaar wederzijds beïnvloeden. Zo had de introductie van de anticonceptiepil niet alleen invloed op de emancipatie van vrouwen – door hen meer zeggenschap te geven over het wel of

niet zwanger willen worden – maar ook op de seksuele moraal. De introductie van anticonceptie maakte het mogelijk om seksualiteit los te koppelen van voortplanting, waardoor seks ook meer geaccepteerd werd voor andere doeleinden en ook homoseksualiteit anders beoordeeld wordt (Kundina & Verbeek, 2019).

Genome editing om het DNA van toekomstige personen gericht aan te passen is geen neutrale technologie en zal bij (overwegingen over) toepassing op termijn daarom ook normen en waarden beïnvloeden. De aanwezigheid en beschikbaarheid van de mogelijkheid tot ingrijpen in het DNA van toekomstige generaties, zal gevolgen hebben voor hoe individu en maatschappij aankijken tegen zwangerschap, voortplanting, ziekte en gezondheid - en de daarmee verbonden normen en waarden. Dus ook als toepassing ervan medisch-technisch gezien succesvol was (als de gewenste aanpassing in het DNA is aangebracht, de erfelijke aandoening niet optreedt, en er geen onbedoelde aanpassingen zijn gemaakt), kan de introductie van de technologie onbedoelde gevolgen hebben op maatschappelijk niveau. Hoewel dergelijke brede maatschappelijke gevolgen moeilijk te voorspellen zijn, is het van belang om deze wel te verkennen en bespreekbaar te maken in de maatschappelijke dialoog. Techno-morele toekomstscenario's kunnen hier een rol in spelen (zie deel 2 van dit rapport). Zulke scenario's leggen morele en maatschappelijke dilemma's en veranderende waardepatronen bloot. Daardoor worden ze bespreekbaar en kunnen ze helpen bij het inleven in mogelijke toekomstige situaties. In de rest van deze paragraaf gaan we kort in op de mogelijke gevolgen van kiembaanmodificatie voor maatschappelijke en sociale verhoudingen.

Ongelijkheid

Eén zorg bij de mogelijkheid om het DNA van toekomstige kinderen gericht aan te passen is dat het bestaande sociaaleconomische ongelijkheid verder kan versterken en nieuwe vormen van ongelijkheid met zich meebrengt (zie bijvoorbeeld Olson (red.), 2016). Bijvoorbeeld als vooral mensen met een hogere sociaaleconomische status profiteren van de voordelen, omdat zij de weg naar gespecialiseerde voortplantingsbehandelingen beter kunnen vinden. Zij zouden misschien ook eerder de mogelijkheid kunnen hebben om naar het buitenland te reizen voor bepaalde medische of verbeteringstoepassingen, die in Nederland niet beschikbaar zijn.⁴⁸ Ook de internationale context bepaalt dus in hoeverre deze ongelijkheid zal optreden. De voorsprong die deze kinderen door hun sociaaleconomische status mogelijk toch al hebben, wordt dan verder versterkt doordat zij ook een genetische voorsprong krijgen op hun leeftijdsgenootjes. Dit zou tot nieuwe sociale of genetische klassen kunnen leiden.

⁴⁸ Dit heet ook wel 'medisch toerisme'. Van andere technieken binnen de voortplantingsgeneeskunde, zoals eiceldonatie en (commercieel) draagmoederschap, is bekend dat ze vaak nadelige gevolgen kunnen hebben voor de minder welgestelde bevolking in de landen waarnaar wordt afgereisd (zie bijvoorbeeld Verhoef, 2019).

Aan de andere kant zouden *genome editing* technieken juist bewust kunnen worden ingezet als poging om bestaande ongelijkheid te verminderen, bijvoorbeeld door bepaalde ingrepen juist beschikbaar te maken voor wensouders met een lagere sociaaleconomische status. Hoe groot de gevolgen voor de sociale ongelijkheid zijn als het aanpassen van DNA van toekomstige kinderen mogelijk wordt (gemaakt), is - deels - afhankelijk van de redenen waarvoor, de (globale) schaal en de manier waarop deze techniek beschikbaar zal worden gemaakt.

Zorgen over stigmatisering

Een andere zorg is de mogelijke stigmatisering van mensen met een aandoening, wanneer er een interventie beschikbaar komt die het overerven van een genetische aandoening kan voorkomen. Die zorg geldt ook voor kinderen die vervolgens toch met die aandoening worden geboren. Als zulke interventies op zo'n schaal worden toegepast dat het een significante invloed heeft op het aantal mensen met een bepaalde aandoening binnen de maatschappij, heeft dit invloed op de gemeenschappen van deze mensen. Ze verliezen dan bijvoorbeeld lotgenoten. Ook kan toegenomen aandacht voor het voorkomen van een erfelijke aandoening gevolgen hebben voor de kwaliteit en beschikbaarheid van zorg en andere faciliteiten voor deze mensen. Als er minder mensen zijn met een bepaalde genetische aandoening, kan dit gevolgen hebben voor de zichtbaarheid van, vertrouwdheid met, en sociale acceptatie van mensen met die aandoening (Nuffield Council on Bioethics, 2018, p.84).

Zelfs als de interventie niet op zo'n grote schaal wordt ingezet dat het een merkbaar effect heeft op het aantal mensen met een (bepaalde) aandoening, geeft het ter beschikking stellen van *genome editing* om (de kans op) bepaalde erfelijke aandoeningen of eigenschappen te voorkomen, volgens sommigen een negatieve houding weer tegenover bepaalde aandoeningen (Nuffield Council on Bioethics, 2018, p.84). Het bevestigt de onwenselijkheid en voorkombaarheid van zulke aandoeningen. Dit heeft mogelijk impact op hoe de maatschappij aankijkt tegen, en omgaat met, mensen met bepaalde genetische aandoeningen of eigenschappen, hun ouders, of wensouders met een verhoogd genetisch risico.

Bij het bespreken van de maatschappelijke gevolgen van het genetisch aanpassen van toekomstige personen, speelt het perspectief van mensen met een erfelijke aandoening een belangrijke rol. Daarbij moet worden opgemerkt dat groepen van patiëntvertegenwoordigers heterogeen zijn, net als de ziektes die ze vertegenwoordigen. Zowel tussen als binnen verschillende groepen van mensen met een erfelijke aandoening, zal de houding ten opzichte van kiembaanmodificatie verschillen. Het is belangrijk om niet te veronderstellen dat alle personen binnen de groep 'mensen met een erfelijke aandoening' het leven met hun aandoening op

dezelfde manier ervaren, en dezelfde houding hebben ten opzichte van de mogelijkheid te voorkomen dat deze aan het nageslacht wordt doorgegeven. Hoe groot de impact van een erfelijke aandoening op de kwaliteit van leven is, en in welke mate personen de aandoening zien als onderdeel van hun identiteit, kan sterk verschillen. Zowel per aandoening, als per persoon. Vaak zit er ook een spanning in de houding van patiëntvertegenwoordigers. Ze vechten hard om 'hun' ziekte uit te bannen, maar strijden tegelijkertijd voor sociale acceptatie ervan. Net als iedereen willen zij volwaardig kunnen meedoen in de omgeving en samenleving (Olson (red.), 2016, p.4).

Zorgen over stigmatisering spelen niet alleen rond het al dan niet hebben van een erfelijke ziekte, maar bijvoorbeeld ook rond (etnische) uiterlijke kenmerken. Etnische minderheden zouden het DNA van hun kinderen kunnen aanpassen om hun uiterlijk beter te laten aansluiten bij die van de meerderheid. Dit kan de zichtbaarheid en acceptatie van mensen die er 'anders' uitzien, net als die van mensen met een aandoening of beperking, onder druk zetten.

Verschuivende maatschappelijke en sociale waarden en normen

De mogelijkheid om in te grijpen in erfelijke eigenschappen en aandoeningen kan gevolgen hebben voor maatschappelijke en sociale normen: zoals over ziekte en gezondheid, en welke aandoeningen en imperfecties voorkomen mogen worden. Dit kan van invloed zijn op wat als normale/gebruikelijke keuzes rond voortplanting worden gezien. Ook kunnen bepaalde (maatschappelijke) verwachtingen ontstaan (Nuffield Council on Bioethics, 2018, p.80). Hoewel kiembaanmodificatie wensouders nieuwe vrijheden geeft op het gebied van voortplanting, is de zorg dat er dwingende maatschappelijke verwachtingen kunnen ontstaan om daar ook gebruik van te maken. De vrijheid van wensouders neemt daardoor juist af. Wat zullen bijvoorbeeld de consequenties zijn als ouders ervoor kiezen een kind geboren te laten worden met een ernstige erfelijke aandoening die voorkomen had kunnen worden met *genome editing* van het embryo? Wordt de medische zorg die dit kind nodig heeft wel uit collectieve middelen vergoed? En in hoeverre zullen toekomstige kinderen het hun ouders (kunnen) verwijten als zij geboren worden met een aandoening die met *genome editing* voorkomen had kunnen worden?

Deze voorbeelden laten zien dat de mogelijkheid om in te grijpen in het DNA van toekomstige personen dus diverse brede maatschappelijke gevolgen heeft. Onder meer voor maatschappelijke en sociale verhoudingen, waarbij zorgen spelen rond stigmatisering en ongelijkheid. Maar ook voor de praktijk, waarden en normen rondom zwangerschap, voortplanting, en gezondheid en ziekte in het algemeen. In de maatschappelijke dialoog moet dus niet alleen aandacht zijn voor de vraag of individuele toepassingen van kiembaanmodificatie wel of niet aanvaardbaar zijn, maar moeten ook deze brede maatschappelijke gevolgen worden verkend.

3.4.8 Samengevat: de rol van brede maatschappelijke gevolgen in de dialoog over kiembaanmodificatie

De gevolgen van het toepassen van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige personen aan te passen zijn onzeker en onvoorspelbaar. Ze hangen in grote mate af van welke toepassingen beschikbaar komen en op welke manier. Daarover is nu nog veel onbekend. De grote uitdaging voor de maatschappelijke dialoog ligt in het overzien van de gevolgen voor individu, samenleving en de menselijke soort, en voor verschillende praktijken zoals de voortplantingspraktijk. Het is daarom van belang dat de volgende onzekerheden en verwarringen in de dialoog worden verkend:

- Gangbare termen als 'behandelen, voorkomen, wegnemen' van ziekte zijn niet eenduidig in de context van kiembaanmodificatie, omdat het over nog niet-bestaande personen en hun nageslacht gaat. Dat maakt het onduidelijk welke voor- en nadelen het aanpassen van DNA van toekomstige kinderen precies met zich meebrengt en voor wie.
- Hoe gaat de praktijk rond het aanpassen van genen van mensen eruitzien? Om in de praktijk gebruik te kunnen maken van *genome editing* moeten mensen voorkennis hebben over de eigen genetische aanleg, bijvoorbeeld via dragerschapstesten. Ook vereist het (vooralsnog) een ivf-traject.
- Het is nog onzeker welke aanpassingen er in de toekomst gemaakt kunnen worden met *genome editing* technieken. Dit hangt samen met biologische zaken en technologische obstakels, maar ook met de praktische haalbaarheid en wenselijkheid van bijvoorbeeld uitgebreide screening van wensouders en embryo's, inclusief de capaciteit voor ivf.
- De meerwaarde van het aanpassen van DNA van embryo's ten opzichte van alternatieven als embryoselectie, zal verschillend worden geïnterpreteerd door experts en belanghebbenden, en hangt af van onderliggende overwegingen.
- Het onderscheid tussen wenselijke en onwenselijke toepassingen is moeilijk te maken. In plaats daarvan kan er worden gesproken over welke waarden en overwegingen ten grondslag liggen aan het maken van zo'n onderscheid.
- In discussies rond het aanpassen van DNA komen abstracte principes, zoals identiteit en menselijke waardigheid, naar boven. Deze hebben vaak een lange traditie in het debat over het genetisch aanpassen van (toekomstige) personen. In de dialoog moet worden verkend wat zulke begrippen betekenen in de context van het aanpassen van het menselijke genoom.
- Gevolgen voor toekomstige generaties moeten in de dialoog aandacht krijgen.
- Sociaal-maatschappelijke gevolgen van kiembaanmodificatie, zoals stigmatisering, ongelijkheid en veranderende normen en waarden rond gezondheid, ziekte en solidariteit, moeten een plek krijgen in de discussie.

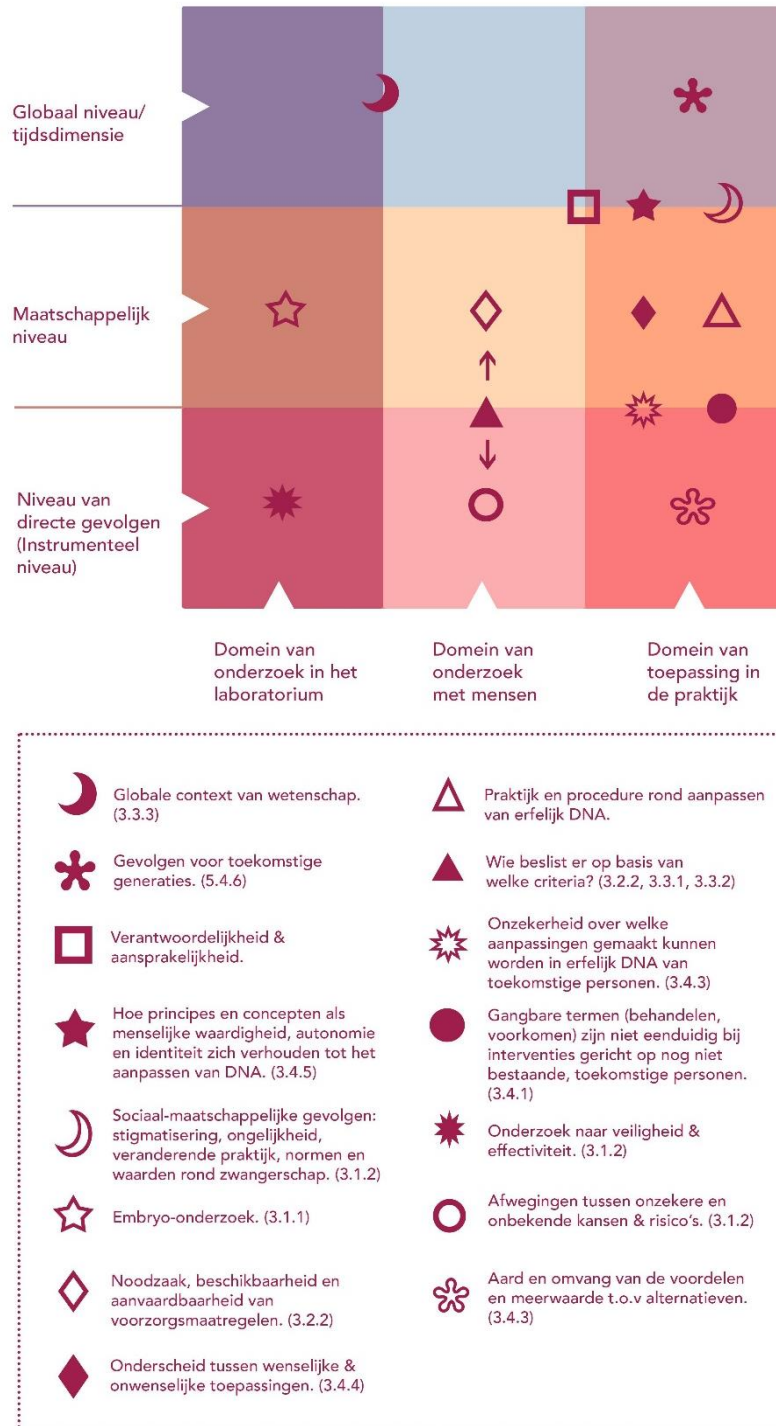
Ondanks de complexiteit is het een belangrijke uitdaging van de maatschappelijke dialoog om over de genoemde aspecten toch een vruchtbaar gesprek te voeren. Techno-morele toekomstscenario's, zoals beschreven in hoofdstuk 5 van dit rapport, kunnen daar bij helpen.

3.5 Conclusie: dialoog met veel lagen en dimensies

Het overzicht van ethische en maatschappelijke kwesties dat we in dit hoofdstuk gaven, laat zien dat er nog veel onzekerheid is over wetenschappelijk-technologische ontwikkelingen en over de gevolgen ervan voor individu en samenleving. Die onzekerheden zijn niet eenvoudig weg te nemen en vragen om zorgvuldige verkenning in een maatschappelijke dialoog. De besproken kwesties geven onder andere inzicht in welke thema's in die dialoog aan bod moeten komen, en wie daarbij betrokken moeten worden. In figuur 2 staan alle besproken kwesties op een rij.

Voor een systematisch overzicht van alle maatschappelijke en ethische kwesties, hebben we deze opgedeeld in drie domeinen: het domein van *onderzoek in het laboratorium*, het domein van *onderzoek met mensen* en het domein van *toepassingen*. Voor de dialoog is het van belang dat kwesties uit elk domein aan bod komen. Voor ieder domein geldt weer dat kwesties, overwegingen en vraagstukken zich afspelen op elk van de drie niveaus die wij in paragraaf 1.3 bespraken (de directe gevolgen, de inbedding ervan in de maatschappij en brede maatschappelijke gevolgen, en de internationale context). Vaak spelen zowel individueel als collectief georiënteerde overwegingen een rol.

Figuur 2 Discussie over technologie op verschillende niveaus en domeinen



Bron: Rathenau Instituut

In het domein van *onderzoek in het laboratorium* is het voor de dialoog niet zozeer van belang hoe specifieke *genome editing* technieken werken, maar wel hoe en op welke manier kan worden vastgesteld of de technieken veilig en effectief zijn. Wanneer kunnen we precies spreken van veilig en effectief, en welke wetenschappelijk-technologische obstakels moeten worden overkomen? Dit zijn overwegingen op het niveau van de technologie zelf, het *instrumentele niveau*. Vaak wordt gedacht dat voor laboratoriumonderzoek naar toepassing van *genome editing* technieken om het erfelijk DNA van de mens aan te passen, ook het speciaal maken van menselijke embryo's voor onderzoek noodzakelijk is. Wat betekent dit dan voor het vraagstuk rond het speciaal maken van embryo's voor onderzoek, de beschermwaardigheid van het prille leven en de zaad- en eiceldonoren die hierbij betrokken zijn? De overwegingen rond dit vraagstuk spelen zich af op het niveau van *maatschappelijke inbedding*. Wat vinden wij als maatschappij aanvaardbaar wat de handelingen met menselijke embryo's betreft? Tot slot is onderzoek naar *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige personen aan te passen niet gebonden aan landsgrenzen. Het onderzoek speelt zich af in laboratoria over de hele wereld en onderzoekers wisselen onderzoeksresultaten uit via internationale *journals* en conferenties. Ook de internationale context is daarom een belangrijke factor in de dialoog.

In het domein van *onderzoek met mensen* zijn ook kwesties op alle drie de niveaus van belang. Het onderzoek zelf is in eerste instantie gericht op het vaststellen van de langetermijneffecten en effectiviteit van de techniek. De techniek kan echter ook gevolgen hebben voor de menselijke soort als geheel, omdat het onvermijdelijk is dat hierbij kinderen worden geboren waarvan het erfelijk DNA is aangepast, en dat deze aanpassingen worden doorgegeven aan al hun nageslacht. Ook spelen er vragen over wat we voor klinisch onderzoek (als samenleving) acceptabele risico's of voorzorgsmaatregelen vinden. Binnen dat domein speelt de tijdsdimensie een rol, omdat onbedoelde en mogelijk schadelijke gevolgen voor toekomstige personen en generaties pas op de lange termijn aan het licht zullen komen.

Het domein van *toepassingen in de praktijk* gaat op het *niveau van de technologie* over welke toepassingen wel of niet mogelijk zijn, hoe we deze kunnen beoordelen en bespreken, en wat de mogelijke alternatieven zijn. Maar de vragen naar de wenselijkheid van deze toepassingen en de maatschappelijke gevolgen ervan (die we in paragraaf 3.4 beschrijven), spelen zich af op het niveau van de *maatschappij*. Tot slot kan ook het *globale niveau* niet buiten beschouwing worden gelaten. Zo wordt er vaak al gewezen op medisch toerisme. Maar ook veel ethische principes die in de discussie worden aangehaald, zoals menselijke waardigheid en identiteit, hebben betrekking op de mensheid als geheel.

Tot slot

In dit hoofdstuk gaven we een overzicht van de ethische en maatschappelijke kwesties die spelen rond kiembaanmodificatie. We laten zien dat de kwesties drie domeinen bestrijken, en dat de kwesties binnen elk domein zich weer afspelen op verschillende niveaus. Daarbij zijn er zowel individueel als collectief georiënteerde overwegingen. Dit maakt de dialoog complex en omvangrijk. In hoofdstuk 4 geven we een aantal aanbevelingen over de inhoud en de vorm van de dialoog. In een tiental lessen laten we zien hoe je deze complexe dialoog zo goed mogelijk kunt voeren.

4 Lessen voor de maatschappelijke dialoog

Het aanpassen van genetische eigenschappen van toekomstige kinderen en generaties gaat iedereen aan. Daarom wordt er in Nederland vanaf oktober 2019 een extra impuls gegeven aan de lopende discussie, om er in de maatschappij breed over te kunnen spreken. Een aantal organisaties in Nederland, waaronder het Rathenau Instituut, heeft hiervoor het initiatief genomen en het ministerie van VWS subsidieert het project 'Maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie'. Het project begon in januari 2019 en heeft als doel om een brede maatschappelijke dialoog - een proces van collectieve meningsvorming - te faciliteren en stimuleren. Hiervoor moet een breed publiek worden bereikt, geïnformeerd en gestimuleerd om met elkaar in gesprek te gaan over de hoop, wensen en zorgen rond kiembaanmodificatie, en de brede maatschappelijke gevolgen ervan. Het huidige rapport vormt een handleiding voor die brede dialoog. De resultaten en bevindingen van de gevoerde maatschappelijke dialoog worden eind 2020 gebundeld in een eindrapport, waarmee de politieke besluitvorming en beleidsvorming kunnen worden geïnformeerd. De resultaten worden ook toegankelijk gemaakt voor een breed publiek.

Zoals uitgelegd in hoofdstuk 1 is het gesprek over aanpassing van DNA van toekomstige personen niet nieuw, maar om verschillende redenen is een brede dialoog nu urgent en relevant:

- Het onderwerp is actueel: wereldwijd werd geschokt gereageerd op de geboorte van de Chinese tweelingzusjes Lulu en Nana, van wie het erfelijk DNA met CRISPR-Cas9 was aangepast. Zowel nationaal als internationaal is het onderwerp van veel discussie. Afgelopen jaren zijn er over dit onderwerp diverse adviezen, rapporten en statements uitgebracht en veel artikelen verschenen in kranten en tijdschriften, zie hoofdstuk 2 en 3. Ook vonden er een groot aantal symposia, congressen of andere publieksevenementen plaats.
- De dialoog moet breder worden gevoerd: we concluderen op basis van hoofdstuk 2 dat er nog geen sprake is van een *brede* maatschappelijke dialoog. We horen tot nog toe vooral de mening van experts en opiniemakers. Ook wordt de discussie veelal teruggebracht tot technisch-wetenschappelijke kwesties. Er is minder aandacht voor de precieze mogelijkheden, kansen, risico's, onzekerheden en brede maatschappelijke gevolgen, terwijl die een belangrijke rol spelen. Het is een complex en controversieel onderwerp, waarbij veel maatschappelijke en ethische kwesties spelen die niet altijd expliciet worden (zie hoofdstuk 3).

- Er is (opnieuw) discussie over de huidige wet- en regelgeving, en de motivatie daarachter. Het onderwerp raakt dus aan concrete politieke en beleidsmatige vraagstukken. Zoals de vraag over het wel of niet aanpassen van de Embryowet.
- Vanuit de politiek is er een duidelijke wens om een maatschappelijke dialoog over dit onderwerp te voeren, en het huidige kabinet wil de resultaten daarvan ook meewegen in de politieke besluitvorming (Rijksoverheid, 2017 pp. 17,18)

Kortom: de *timing* voor een brede dialoog in Nederland is goed en er is draagvlak voor. Maar hoe kan de dialoog goed gevoerd worden? Daar gaan we in dit hoofdstuk op in, aan de hand van tien lessen.

4.1 Voorwaarden voor een maatschappelijke dialoog

Het Rathenau Instituut heeft jarenlange ervaring met maatschappelijke dialogen over (opkomende) technologie die grote impact kan hebben op individuen, groepen, praktijken, maatschappelijke en sociale verhoudingen en collectieve waarden.⁴⁹ Op basis van die ervaring beschrijven we in dit hoofdstuk eerst algemene randvoorwaarden voor het voeren van een brede maatschappelijke dialoog. We sluiten dit hoofdstuk vervolgens af met tien specifieke lessen voor de dialoog over kiembaanmodificatie: het aanpassen van het DNA van toekomstige personen.

Publieke betrokkenheid

Een belangrijk doel van een maatschappelijke dialoog is het stimuleren van het publiek om een mening te vormen over een complex, voor velen nog onbekend, onderwerp. Hiervoor is het noodzakelijk dat burgers worden bereikt en betrokken, de kans krijgen zich te informeren, een mening te vormen en perspectieven en argumenten uit te wisselen. Voor kiembaanmodificatie geldt dat de discussie tot nu toe vooral plaatsvindt tussen experts. Het brede publiek is hierbij nog weinig betrokken. Wel zijn er in Nederland en daarbuiten enkele publieksonderzoeken gedaan. Hoewel zulk publieksonderzoek een waardevol beeld kan geven van de houding van het brede publiek, is er geen sprake van collectieve meningsvorming.

Informatie over brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid

Voor het vormen van een geïnformeerde mening over vraagstukken rond complexe technologie, moeten burgers de mogelijkheid krijgen zich te informeren. Hierbij gaat het niet alleen om informatie rondom technologische details over hoe de *genome*

49 Zie bijvoorbeeld de dialogen over nanotechnologie (Hanssen, Walhout, Van Est, 2008); synthetische biologie (Rerimassie & Stemmerding, 2012); kernafval (de Vries et al., 2015); de energietransitie (Van Est, Waes, De Vries, 2016); geothermie (Smink et al., 2017); of het combineren van menselijk en dierlijk celmateriaal (Van Baalen, Gouman & Verhoef, 2019).

editing technologie werkt of waarvoor deze gebruikt zou kunnen worden. Burgers moeten ook geïnformeerd worden over de stand van zaken en realistische issues die de techniek met zich meebrengt, en de mogelijke gevolgen voor henzelf of anderen, de samenleving als geheel en voor huidige en toekomstige generaties; zodat ze daarop kunnen reflecteren. In een maatschappelijke dialoog moet er dus aandacht zijn voor het zorgvuldig, gezamenlijk doordenken van de brede maatschappelijke gevolgen van het introduceren van technieken waarmee erfelijke eigenschappen van toekomstige personen kunnen worden aangepast. Waarbij er ook aandacht moet zijn voor wie daar de voor- en nadelen van kunnen ondervinden. In hoofdstuk 3 gaven we al een overzicht van de vragen, kwesties en onzekerheden waarvan burgers op de hoogte moeten worden gebracht. Op basis van zulke informatie kunnen burgers een goede afweging maken over de wenselijkheid van het aanpassen van het erfelijk DNA van toekomstige kinderen en generaties. Door met die informatie techno-morele toekomstscenario's en vignettes (bijvoorbeeld animaties) te maken (zie tweede deel van dit rapport), zal het makkelijker worden om te reflecteren op die kwesties.

Helderheid over onderwerp van de discussie

In hoofdstuk 2 hebben we beschreven dat er geen overeenstemming is over wat er precies op het spel staat bij kiembaanmodificatie: de ontwikkeling van nieuwe medische behandelingen waarmee veel leed voorkomen kan worden, of de toekomst, waardigheid en identiteit van maatschappij en mensheid; of misschien wel allebei.

Door dat gebrek aan overeenstemming bestaat er ook (impliciete) onenigheid over waar de dialoog over zou moeten gaan, en over welke vragen, argumenten en overwegingen wel en niet in de discussie thuishoren. Voor sommigen staat het grotendeels vast dat het genetisch aanpassen van toekomstige personen in beginsel aanvaardbaar kan zijn, waardoor het in de dialoog vooral zou moeten gaan over *onder welke voorwaarden* het in de praktijk mag worden toegepast. Anderen hebben überhaupt bedenkingen of bezwaren bij het genetisch aanpassen van toekomstige personen, en zullen vooral de wenselijkheid daarvan ter discussie willen stellen. Uit eerdere maatschappelijke dialogen (bijvoorbeeld de dialoog over nanotechnologie en de dialoog over de energietransitie) blijkt dat het belangrijk is dat de uitkomsten van een maatschappelijke dialoog nog open liggen (Hanssen, Walhout & Van Est, 2008; Van Est & Van Waes, 2016). De vraag wat er bij kiembaanmodificatie op het spel staat, moet dus onderdeel zijn van de dialoog. Zowel de fundamentele wenselijkheid van, als de mogelijke voorwaarden waaronder, moeten onderwerp van gesprek zijn (zie ook les 1 hieronder). Burgers moeten zich vrij voelen om zich over beiden uit te spreken. Dit vergroot het vertrouwen van deelnemers in de dialoog.

Betrekken van verwante thema's

Verweven door de discussie over het aanpassen van het genoom van toekomstige personen speelt ook de vraag of het acceptabel is om embryo's speciaal tot stand te brengen voor onderzoek. Die verwevenheid kan de dialoog extra complex maken. Ten eerste omdat de discussie over embryo-onderzoek al langere tijd speelt, en daardoor georganiseerd en gepolariseerd is. Binnen Nederland zijn er diverse maatschappelijke groepen en politieke partijen die een duidelijk standpunt over dit onderwerp innemen. Maar ook omdat de discussie over embryo-onderzoek breder is dan alleen onderzoek naar technieken om aanpassingen in het DNA van embryo's te maken. Wetenschappers zouden ook graag voor andere doeleinden embryo's tot stand brengen. Bijvoorbeeld om fundamentele kennis te krijgen over de vroege embryonale ontwikkeling, om de procedure van ivf te verbeteren, of om bij te dragen aan onderzoek naar andere voortplantingstechnieken, zoals *in vitro gametogenese* (IVG, het veranderen van lichaamscellen, zoals huidcellen, in geslachtscellen (Van Beers, 2018; Keulemans, 2018)).

Uit de nanodialoog blijkt dat een dialoog over een technologie met mogelijke brede gevolgen, niet alleen nieuwe, maar ook bekende vraagstukken oproept. De nanodialoog beperkte zich bijvoorbeeld niet tot de directe toepassing van nanotechnologie, maar strekte zich uit tot vraagstukken rond privacy, de maakbare mens, ethiek van oorlog en patenten (Hanssen, Walhout & Van Est, 2008). Bij de discussie over het aanpassen van het genoom van toekomstige kinderen is een bekende vraag welke handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's wel en niet zijn toegestaan. Omdat kiembaanmodificatie nauw verweven is met onderwerpen als wetenschappelijk onderzoek met embryo's, embryoselectie, prenatale diagnostiek en genetische screening, kunnen die verwante vraagstukken ook opkomen in de dialoog. Het is belangrijk om helder te maken hoe deze onderwerpen met elkaar samenhangen, in de wetenschap en in de praktijk, en wat onder welke noemer wordt besproken.⁵⁰ Dat maakt de dialoog overzichtelijk en behapbaar (Hanssen, Walhout & Van Est, 2008).

Andere deelnemers, andere rollen

Bovenstaande punten vragen om een *andere* rol van medisch-wetenschappelijke experts in de discussie, en om inbreng van *andere* experts, naast de inbreng van allerlei direct en indirect betrokkenen (Jasanoff & Hurlbut, 2018; Van Est e.a., 2017). Door de inbreng van diverse experts, vanuit verschillende achtergronden, kunnen de mogelijke brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid goed worden besproken. Een uitdaging hierbij is dat ethische en maatschappelijke kwesties veelal worden beschreven in termen van abstracte concepten en

50 Het ministerie van VWS heeft parallel aan het project 'Maatschappelijk dialoog over kiembaanmodificatie' de opdracht gegeven om een maatschappelijke dialoog over 'speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek' te houden. Het traject van deze dialoog loopt van juni 2019 tot en met mei 2020.

principes, zoals (genetisch) identiteit, menselijke waardigheid en reproductieve autonomie. In hoofdstuk 3 lieten we zien dat deze concepten niet eenduidig zijn, waardoor niet altijd duidelijk is wat er precies mee wordt bedoeld of hoe de termen zich verhouden tot de mogelijkheid om aanpassingen te maken in het DNA van toekomstige personen. In de dialoog moeten ze daarom zoveel mogelijk concreet worden gemaakt en verkend worden: waarom vinden mensen die concepten belangrijk, welke waarden liggen eraan ten grondslag en welke (tegengestelde) argumenten kunnen op basis van die concepten en principes worden gemaakt? Het doorvragen naar onderliggende waarden en overwegingen helpt ook om een schijnconsensus te voorkomen. Zo is er (vooralsnog) brede overeenstemming *dat* het gebruik van *genome editing* technieken voor het aanpassen van het genoom van toekomstige kinderen nog niet verantwoord is, en dat verbeteringstoepassingen ongewenst zijn. De voorgaande hoofdstukken laten zien dat dit niet zonder meer betekent dat er ook overeenstemming is over *waarom* dat zo is.

Combineren van verschillende methoden

Om het doel van de maatschappelijke dialoog te bereiken, moet er een mix van diverse methoden worden gezocht. Wetenschappelijk publieksonderzoek zoals focusgroepen, interviews of publieksenquêtes geven inzicht in de houding en overwegingen van een beperkt aantal deelnemers. Om een breder publiek te bereiken, informeren en te stimuleren om met elkaar in gesprek te gaan en een mening te vormen, zijn ook andere activiteiten en initiatieven nodig. Laagdrempelige sessies bij festivals over wetenschap zijn een voorbeeld om een breder publiek te betrekken. Omdat het onderwerp complex is, loont het ook om een groep mensen te betrekken en te volgen die gedurende langere tijd actief deelneemt aan de maatschappelijke discussie (zoals een burgerpanel). Zo kunnen er veelzijdige, concrete resultaten worden opgehaald uit de dialoog, die op een waardevolle manier kunnen bijdragen aan de politieke besluitvorming.

We beschreven hier enkele algemene ingrediënten voor het voeren van een maatschappelijke dialoog. Nu volgen tien lessen om invulling te geven aan een brede, maatschappelijke dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA van toekomstige personen, waarbij zowel *vorm* als *inhoud* worden betrokken.

4.2 Lessen voor de dialoog over het aanpassen van DNA van toekomstige personen

Paragraaf 4.1 laat zien dat er zowel rond inhoud als vorm verschillende uitdagingen liggen voor het vormgeven van een succesvolle maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie. We bespreken hier eerst de lessen over de inhoud en daarna de lessen over de vorm.

4.2.1 Lessen over de inhoud van de dialoog

1. De vragen 'of' en 'hoe' zijn met elkaar verweven - beperk de dialoog daarom niet tot één van de twee

Regelmatig opperen wetenschappers of opiniemakers dat het in de discussie over het aanpassen van DNA van embryo's, bevruchte eicellen of geslachtscellen (en daarmee het aanpassen van DNA van toekomstige personen), niet moet gaan over de vraag "of we het willen toepassen", maar alleen over de vraag "hoe we het gaan toepassen". De vraag *hoe* we het gaan toepassen gaat dan vooral over zaken als 'voor welke aandoeningen?' 'Hoe informeren we de ouders over de voor- en nadelen en de alternatieven?' en 'Hoe voorkomen we een glijdende schaal richting mensverbetering?'. Hierdoor ontstaat een schijnbare tegenstelling tussen enerzijds discussie over *wenselijkheid* van het aanpassen van genen van toekomstige personen, en anderzijds de *voorwaarden* waaronder dit in de praktijk wordt toegepast. Voor de overgrote meerderheid van de mensen, zo blijkt uit onderzoek, zullen wenselijkheid en voorwaarden namelijk nauw met elkaar verweven zijn. Dit betekent dat de dialoog wel degelijk moet gaan over de vraag *of* het wenselijk is om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen. Tegelijkertijd betekent het dat die vraag niet kan worden beantwoord zonder na te denken over de verschillende doeleinden voor, en voorwaarden waaronder, het zou kunnen worden toegepast.

2. Maak de vraag wat er op het spel staat onderdeel van de dialoog

Om de dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA van de mens zo breed mogelijk te voeren, is het belangrijk om deze niet op voorhand in te perken. In een democratie zullen er meningsverschillen bestaan – en blijven bestaan – over de vraag wat er op het spel staat bij een onderwerp als kiembaanmodificatie. Voor de één gaat het om een medische technologie waarmee de overerving van een ernstige erfelijke aandoening kan worden voorkomen, terwijl het voor de ander gaat over het waarborgen van fundamentele waarden en principes.

Vaak worden hierover impliciet standpunten ingenomen. Een voorbeeld hiervan zijn de soms geuite zorgen over het feit dat er genetische aanpassingen worden aangebracht bij toekomstige personen en generaties, die daarmee niet zelf hebben kunnen instemmen. Een tegenreactie daarop is de observatie dat niemand kan instemmen met zijn of haar genetische eigenschappen. Dat soort argumenten zijn (impliciet) een normatieve stellingname over wat er wel en niet op het spel staat, over waar de discussie wel en niet over zou moeten gaan, en over de legitimiteit van de argumenten in die discussie. De kunst is om dit bloot te leggen en in gesprek te gaan over of, en waarom, zulke zorgen (zoals die rond toekomstige generaties) relevant zijn in het geval van kiembaanmodificatie. Alle onderwerpen

die volgens deelnemers aan de dialoog op het spel staan, moeten daarom verder worden verkend in de dialoog.

3. Maak duidelijk wat er nodig is om erfelijk DNA in de mens te kunnen aanpassen

Uit hoofdstuk 3 werd duidelijk dat de verscheidenheid en gelaagdheid van de discussie pas helder wordt door een analyse te doen over drie domeinen: het domein van *onderzoek in het laboratorium*, het domein van *onderzoek met mensen* en het domein van *toepassing in de praktijk*. De dialoog hoeft niet per sé op die manier te worden gestructureerd, maar het moet voor deelnemers wel duidelijk zijn wat er allemaal nodig is om gebruik te kunnen maken van mogelijke toepassingen van *genome editing* technieken om het erfelijk DNA van embryo's (en daarmee van toekomstige personen) aan te passen. Zo is de techniek CRISPR-Cas9 sinds de ontdekking in 2012 geïntroduceerd als 'eenvoudig, goedkoop en nauwkeurig'. Tegelijkertijd zijn wetenschappers en ethici het er over eens dat de techniek nog niet veilig en efficiënt genoeg is voor klinische toepassing. Vaak pleiten ze er daarom voor om eerst preklinisch onderzoek te doen naar de veiligheid en efficiëntie. Over de mogelijkheden voor, en risico's van, klinische toepassing is dus nog veel onzeker.

Volgens veel wetenschappers is het embryo-onderzoek dat is toegestaan onder de huidige regelgeving (met zogenaamde 'restembryo's') daarvoor niet toereikend, en is onderzoek met speciaal daarvoor tot stand gebrachte embryo's nodig. Ook dit soort laboratoriumonderzoek met embryo's kan de risico's en mogelijkheden van klinische toepassingen niet volledig in kaart brengen. Om wel meer te weten te kunnen komen over die risico's en mogelijkheden zullen uit genetisch aangepaste embryo's baby's geboren moeten worden in een experimentele setting, net zoals de Chinese baby's in 2018. Die baby's (en hun nakomelingen) nemen dan dus deel aan een experiment.

Ook als de technologie veilig en effectief genoeg bevonden is voor toepassing in de kliniek, hangt het van verschillende factoren af of stellen met een kinderwens kunnen profiteren van de voordelen. Die factoren zijn bijvoorbeeld het hebben van voorkennis over hun genetische aanleg, en de beschikbaarheid van voldoende en betaalbare voortplantingsklinieken. Hoe groot de theoretische voordelen van het aanpassen van erfelijk DNA in de praktijk zullen zijn is dus nog onduidelijk; dat geldt ook voor wie er van kunnen profiteren. Dat brengt ons bij de volgende les.

4. Bespreek de brede gevolgen van het gericht aanpassen van het menselijk genoom voor individu, maatschappij en mensheid

Techniek wordt altijd gebruikt in een maatschappelijke context. In de dialoog moet het daarom niet alleen gaan over de *genome editing* technieken (zoals CRISPR-

Cas9) zelf, waarvoor deze gebruikt kunnen worden en welke medische voordelen en risico's dit heeft. Ook de impact ervan op de praktijken en maatschappelijke context waarin het wordt toegepast, moet gezamenlijk worden doordacht. Er moet bijvoorbeeld worden gesproken over hoe de praktijk, en de normen en waarden rond zwangerschap en voortplanting zullen veranderen. Dit geldt ook voor de houding ten aanzien van ziektes en beperkingen. Een ander aandachtspunt is de vraag of de technologie toegankelijk zal zijn voor verschillende personen en groepen.

5. Draai het om: denk na over de toekomstige samenleving, welke waarden daarin centraal moeten staan, en welke rol het aanpassen van erfelijk DNA in de mens dan kan spelen

Het nadenken over de brede maatschappelijke gevolgen van het genetisch aanpassen van toekomstige personen, roept ook vragen op over het soort samenleving waarin we willen leven, en welke centrale waarden daarin beschermd moeten worden. Om die vragen beter bespreekbaar te maken is het belangrijk om niet altijd de technologie als vertrekpunt te nemen, en daarna pas na te denken over de impact daarvan op de samenleving. Het loont om dit soms om te draaien: door te vertrekken vanuit de vraag hoe we de (toekomstige) samenleving zouden willen vormgeven, en vervolgens te kijken of, en hoe, het aanpassen van het DNA van toekomstige personen daarin een rol kan spelen. De scenario's en technomorele vignetten uit het tweede deel van dit rapport helpen hierbij.

4.2.2 Lessen over de vorm van de dialoog

6. Laat groepen van belanghebbenden en betrokkenen niet alleen met elkaar, maar ook onderling in dialoog gaan

Wetenschappers, patiënten met een ernstige erfelijke aandoening en wensouders zijn geen homogene groep en zullen ook onderling verschillen in hun houding ten opzichte van het genetisch aanpassen van toekomstige personen en generaties. Het is daarom belangrijk dat deze verschillende groepen niet alleen met elkaar, maar ook onderling, in gesprek gaan. Om dat te realiseren zijn diverse methoden geschikt, zoals focusgroepen, groepsdialogen, scenario-onderzoek (zie deel 2), interviews of een olympiademodel.

7. Ga actief op zoek naar manieren om moeilijk bereikbare groepen te bereiken, te informeren en te betrekken in de dialoog

Bij een dialoog hoeft niet iedereen aan het woord te komen, maar wel moeten zoveel mogelijk groepen vertegenwoordigd zijn. Zeker de groepen die zich normaliter niet zo snel roeren in de discussie, die moeilijk te bereiken zijn of simpelweg nog niet bestaan (denk aan toekomstige generaties). Dit kan op verschillende manieren:

- Toekomstige generaties kunnen natuurlijk niet zelf worden geraadpleegd. Wel kunnen ze worden gerepresenteerd, bijvoorbeeld door een 'raad van de toekomst' in te stellen die in (een deel van) de dialoog de verschillende kwesties vanuit het perspectief van toekomstige generaties bekijkt.
- Bij jongeren en scholieren valt te denken aan het betrekken van middelbare scholen, maar ook sportclubs of social media zijn opties.
- Het *Centrum voor Media en Gezondheid* deed in het kader van de maatschappelijke dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA een onderzoek naar de medianetwerken rond het onderwerp. De resultaten van dit onderzoek kunnen worden gebruikt voor het opzetten van een *social media* en *influencer* strategie om online groepen te attenderen (Lutkenhaus & Bouman, 2019).
- Tijdschriften, en de dagen die zij organiseren voor lezers, zijn een goede ingang voor het informeren en attenderen van kwesties rond voortplanting, erfelijkheid en familie.
- Gebruik van niet-traditionele media of cultuuruitingen die een breed en divers publiek bereiken, zoals YouTube, vloggers en toneel of comedy, zijn te overwegen.
- Ga op zoek naar goede vertegenwoordigers van groepen van betrokkenen, bijvoorbeeld patiëntvertegenwoordigers of mensen met een aandoening.

8. Een dialoog is geen podium voor het uitwisselen van al vaststaande meningen

In deze dialoog spelen verschillende belangen, zoals de wens van veel wetenschappers om speciaal voor onderzoek embryo's te kunnen maken of de wens van patiënten met een aangeboren afwijking om overerving daarvan te voorkomen. Daardoor lijkt het misschien alsof de standpunten al zijn ingenomen en het doel van de dialoog is om meningen uit wisselen, om daarmee voldoende draagvlak te kunnen creëren voor het wel of niet aanpassen van de Embryowet.

Maar een essentiële doelstelling van de dialoog is juist om een gezamenlijk proces van meningsvorming te stimuleren. Het is een collectief leerproces. Voor deelnemers moet daarom vooraf duidelijk zijn dat hun mening (nog) niet vast hoeft te staan, dat er ruimte is om twijfels en bedenkingen te delen en gezamenlijk te verkennen. In les 1 benadrukken we dat ook de vraag wat er op het spel staat nog niet vaststaat. Het is daarom noodzakelijk om goed door te vragen naar de

onderliggende waarden van de verschillende intuïties, argumenten en standpunten tijdens dialoogactiviteiten. Figuur 1 uit de inleiding van dit rapport geeft dat schematisch weer.

9. Betrek en instrueer passende experts en ervaringsdeskundigen

De experts of ervaringsdeskundigen die bij de dialoog worden uitgenodigd, moeten een duidelijke rol hebben, weten welk thema centraal staat en welk publiek meepraat. Hun taal moet duidelijk zijn voor iedereen die aanwezig is. De aanwezigheid van patiënten met ernstige erfelijke aandoeningen of 'te geleerde' wetenschappers kan bijvoorbeeld leiden tot het vermijden van bepaalde onderwerpen of tot schroom om deel te nemen aan de discussie.

In hoofdstuk 2 concludeerden we dat in de huidige dialoog in Nederland tot nu toe vooral experts de overhand hebben. Veel groepen (zoals jongeren of mensen met een beperking) en burgers komen nog nauwelijks aan het woord. In paragraaf 4.1 benadrukken we het belang dat alle deelnemers voldoende informatie krijgen over de brede mogelijke gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid om te kunnen meepraten. Dit vraagt om een andere benadering dan experts gewend zijn. De betrokken experts moeten daarover dus goed geïnstrueerd worden. Een zorgvuldige selectie van passende experts en (ervarings)deskundigen is tevens van belang.

10. Denk goed na over de thema's, termen en materie die tijdens een sessie worden besproken

Bij het geven van informatie binnen de dialoog zijn er belangrijke aandachtspunten:

- Plaats de materie in een context die aansluit bij de leefwereld van deelnemers. Bijvoorbeeld door gebruik te maken van de eerdergenoemde techno-morele vignettes (animaties of andere toegankelijke vorm om het aanpassen van erfelijk DNA bij de mens in de maatschappelijke context te bespreken) op basis van de scenario's die in deel 2 van dit rapport worden geschetst. Die zijn bij uitstek geschikt om de gevolgen voor de leefwereld van toekomstige mensen, en de maatschappij waarin ze leven, te doordenken (zie ook les 3).
- Niet alle maatschappelijke en ethische kwesties kunnen en hoeven bij iedere dialoogsessie aan bod te komen. Het is niet haalbaar om tijdens elke sessie ieder aspect te bespreken en te doordenken. Verspreid thema's daarom over verschillende dialoogactiviteiten en stem de thema's af op het beoogde publiek. Maar laat ook ruimte voor zorgen en vragen die vanuit het publiek komen.
- Denk goed na over de informatie die vooraf wordt gegeven. Wervingsteksten, introducties en vragenlijsten over houdingen ten aanzien van de technologie of het aanpassen van genen van toekomstige generaties kunnen de dialoog bij voorbaat versmallen of beïnvloeden. Denk bijvoorbeeld aan mogelijke

beïnvloeding wanneer er alleen technische informatie wordt gegeven, of alleen informatie over medische voordelen en risico's. Het combineren van medisch-wetenschappelijke informatie met informatie over ethische kwesties en maatschappelijke gevolgen, nodigt uit tot een brede(re) dialoog.

- In de dialoog moet zorgvuldig worden omgegaan met het gebruik van medische termen als 'behandelen, voorkomen, wegnemen' van 'ziekte'.

4.3 Tot slot

In de eerste hoofdstukken van dit rapport beschreven we dat een brede maatschappelijke dialoog idealiter een breed publiek bereikt en betreft. Om zorgvuldig een geïnformeerde mening te kunnen vormen is het van belang dat zij de (mogelijke) brede gevolgen voor individu, maatschappij en mensheid in gesprek met elkaar verkennen. Zulke ethische en maatschappelijke kwesties bestrijken drie domeinen: onderzoek in het laboratorium, onderzoek met mensen en toepassingen in de praktijk. Het geven van inzicht in de verschillende domeinen en – waar gewenst en mogelijk – het afbakenen van discussies binnen die domeinen kan verhelderend zijn. Binnen de domeinen spelen kwesties op drie niveaus: een instrumenteel, maatschappelijk en globaal (internationaal) niveau. Soms spelen de kwesties natuurlijk ook op verschillende niveaus tegelijk.

Bij de discussies moet de *tijdsdimensie* in het oog worden gehouden: de kwesties spelen niet alleen in het hier en nu, maar gaan ook over volgende generaties en toekomstige samenlevingen. Het is ook goed om rekening te houden met het feit dat de mening van individuen over het aanpassen van erfelijk materiaal bij de mens mede wordt ingegeven door hun houding tegenover wetenschap en technologie in het algemeen. Een ander belangrijk element is dat er, vooral tussen experts, onenigheid bestaat over wat er op het spel staat in de dialoog: de ontwikkeling van nieuwe medische behandelingen waarmee veel leed kan worden voorkomen, of de toekomst, waardigheid en identiteit van maatschappij en mensheid. Nauw verweven met de dialoog over het aanpassen van erfelijk DNA, is het vraagstuk over het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek. Dit alles maakt de dialoog over aanpassen van het erfelijk DNA van embryo's complex en omvangrijk. In dit slothoofdstuk gaven we daarom in tien lessen handvatten voor de inhoud en de vorm van de dialoog. Daarbij kunnen ook de techno-morele scenario's helpen die we in het volgende hoofdstuk beschrijven.

De brede maatschappelijke dialoog zal op 9 oktober 2019 van start gaan in Rotterdam. Verschillende generaties, uit verschillende groepen, zullen aan de nationale dialoog meedoen. De volledige agenda van alle bijeenkomsten die in dit kader worden georganiseerd, is te vinden op www.dnadialoog.nl.

Deel 2: Toekomstscenario's

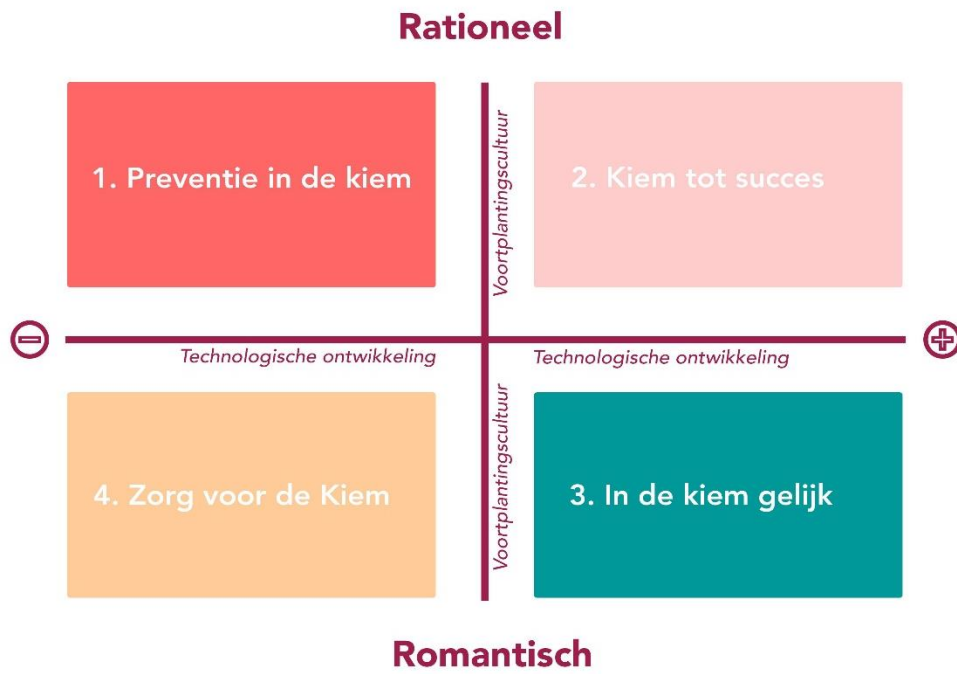
5 Toekomstscenario's - het aanpassen van erfelijk DNA

Om de mogelijke gevolgen van het aanbrengen van genetische aanpassingen in het erfelijk DNA van mensen voor samenleving en individu concreet en inzichtelijk te maken, heeft het Rathenau Instituut vier toekomstscenario's ontwikkeld. Deze scenario's bieden handvatten om in de brede maatschappelijke dialoog te reflecteren op gevolgen en in gesprek te gaan over het aanpassen van erfelijk DNA van de mens. Ze leggen morele en maatschappelijke dilemma's en waardepatronen bloot.

Scenario's zijn geen toekomstvoorspellingen. Het doel van deze scenario's is dan ook niet om te laten zien wat er *waarschijnlijk* gaat gebeuren in de toekomst. Wel schetsen ze verschillende *mogelijke* toekomstige ontwikkelingen. NEMO Kennislink verwerkt deze scenario's tot *techno-morele vignettes*: korte, aansprekende scènes (filmpjes) die zich afspelen in de werelden die in de scenario's worden beschreven. De vignettes kunnen, los of samen met de scenario's, worden gebruikt om het gesprek op gang te brengen en meningsvorming te stimuleren. Ze helpen om de verbeelding aan te spreken en je in te leven in mensen die in de toekomstige werelden leven en te maken krijgen met de gevolgen.

Voor het opstellen van de scenario's identificeerden we in literatuur en interviews met experts verschillende trends en ontwikkelingen op het gebied van wetenschap en technologie, (inter)nationale regelgeving, de praktijk van zwangerschap en voortplanting, de economische organisatie van wetenschap en voortplantingsgeneeskunde en relevante maatschappelijke ontwikkelingen. Grotendeels is dit dezelfde literatuur, en zijn dit dezelfde experts, als in deel 1 (hoofdstuk 1 t/m 4) van dit rapport. Op basis hiervan onderscheiden we twee kernvariabelen: de snelheid waarmee wetenschap en technologie rond het aanpassen van erfelijk DNA van de mens zich ontwikkelt, en de cultuur rondom voortplanting en zwangerschap. Uitgezet over twee assen resulteert dit in een viertal verschillende toekomstscenario's, zoals te zien in figuur 3. Een meer gedetailleerde beschrijving van de methode die we hanteerden om deze scenario's te ontwikkelen is aan het einde van dit rapport te vinden, in bijlage 3.

Figuur 3: Kernvariabelen en omschrijving scenario's



Bron: Rathenau Instituut

5.1 Vier toekomstscenario's

5.1.1 Scenario 1: Preventie in de kiem

De overheid stimuleert de preventie van ziekten door het aanpassen van het erfelijk DNA van de mens toegankelijk en gangbaar te maken.

Inleiding

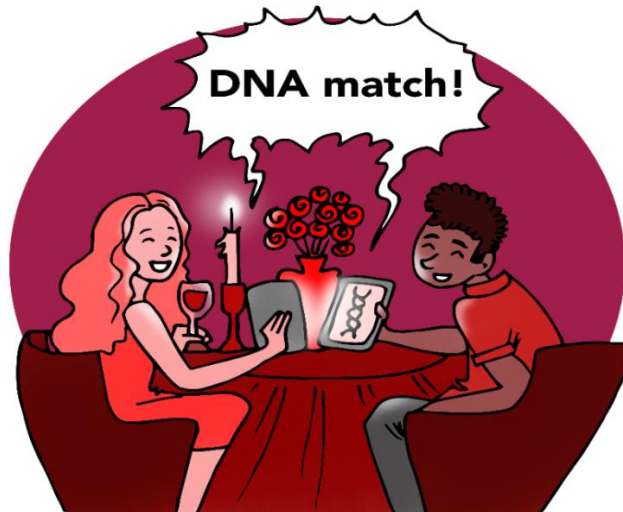
Het is 2039. In de Nederlandse gezondheidszorg staat preventie hoog op de agenda. Uitgangspunt daarbij is een kosten-batenanalyse: een afweging tussen de kosten van het *behandelen* van ziekte, en de kosten van het *voorkomen* daarvan. Het is een maatschappelijke norm dat burgers zelf de verantwoordelijkheid nemen voor hun gezondheid en er alles aan doen om te voorkomen dat ze ziek worden. Daarbij wordt actief gebruik gemaakt van technologie die in het dagelijks leven informatie registreert over iemands gezondheid. Naast draagbare sensoren die gegevens als hartslag, bloeddruk en beweging registreren, zijn er ook implanteerbare sensoren die suikerspiegel en hormoonlevels meten. Mensen hebben ook meetapparatuur in huis, zoals een 'kunstmatige neus' die uitgeademde lucht analyseert om te kijken of de longen goed functioneren, en sensoren in de wc-pot die informatie geven over de darm- en nierfunctie. Gemeten data wordt met behulp van kunstmatige intelligentie direct geanalyseerd en op basis daarvan krijgen gebruikers feedback om direct bij te sturen.



Ook de omgeving is zo ingericht dat mensen worden ondersteund om gezonde keuzes te maken: op stations zijn er geen roltrappen meer te vinden en wordt vooral gezond eten verkocht; thuis geeft de koelkast feedback over zijn eigen inhoud, zoals de houdbaarheid en voedingswaarde van de producten. Ook zijn auto's in het straatbeeld vervangen door voertuigen die worden aangedreven door een combinatie van spierkracht en elektriciteit.

In de zorg ligt de nadruk op eerstelijnszorg en minder op ziekenhuiszorg. Het is heel normaal om regelmatig op consult te gaan bij huisartsen, diëtisten, fysiotherapeuten of mentale coaches. Deze medische professionals ondersteunen burgers om zo gezond mogelijk te leven, en fungeren als een soort persoonlijke coach die actief de vinger aan de pols houdt. Pas als laatste redmiddel beland je in het ziekenhuis; en dat wordt niet gezien als iets om trots op te zijn. Het is belastend en duur voor de samenleving en werpt de vraag op of je wel goed voor jezelf hebt gezorgd.

Genetica speelt een belangrijke rol in de preventieve programma's die zorgprofessionals aanbieden. Burgers maken daar graag gebruik van. Ieder persoon heeft een dossier met vastgesteld genetisch profiel dat wordt gebruikt om advies over voedselkeuzes en beweging te geven. Ook vertelt het genetisch profiel voor welke aandoeningen je een verhoogd risico hebt, zodat daarop continu monitoring kan plaatsvinden. Als mensen met een kinderwens drager zijn van een ernstige erfelijke aandoening, is het mogelijk om een embryo genetisch aan te passen in een ivf-traject. Ook kunnen paren met een kinderwens gebruik maken van het vooraf 'matchen' van hun partner op grond van hun DNA. Op basis van beide genetische profielen wordt dan voorspeld hoe groot de kans is dat hun toekomstige kinderen bepaalde aandoeningen hebben. Hier zou je dus rekening mee kunnen houden bij het aangaan van een relatie, of bij de keuze om een kind te verwekken.



Hoe wordt het aanpassen van het erfelijk DNA van embryo's aangeboden?

In de zorg rond zwangerschap en voortplanting speelt preventie een belangrijke rol. Immers, al tijdens (of voor) de zwangerschap wordt de basis gelegd voor een gezond leven. Rond zwangerschap en voortplanting is daarom een uitgebreid landelijk programma opgezet. Vrijwel alle paren met een kinderwens maken hier gebruik van, omdat ze graag willen dat hun kind zo gezond mogelijk ter wereld komt, met een zo groot mogelijke kans op een lang en gezond leven. Het screenings- en behandelaanbod (voor en vlak na de bevruchting) voor toekomstige ouders en hun ongebooren kind is samengebracht in een uitgebreid preventieprogramma. Naast adviezen, echo's en prenatale diagnostiek, wordt er ook voor de zwangerschap al aandacht besteed aan de gezondheid van het kind. Bijvoorbeeld door toekomstige ouders te laten meedoen aan een uitgebreid voedings-, bewegings- en leefstijlprogramma dat gericht is op gezond zwanger worden. Daarnaast worden de genetische profielen van beide ouders samen geanalyseerd om zo eventuele verhoogde kansen op het doorgeven van erfelijke aandoeningen vast te stellen. Op basis van die analyse krijgen ze advies over verschillende conceptiemethodes. Bij verhoogd risico op een erfelijke aandoening hebben ze dan de mogelijkheid om te voorkomen dat die aan hun nageslacht wordt doorgegeven. Dit kan bijvoorbeeld met embryoselectie, het aanpassen van DNA of zwangerschapsafbreking als er na conceptie iets misgaat. Het advies om voor een bepaalde behandeling te kiezen (embryoselectie, *genome editing* of zwangerschapsafbreking) is gebaseerd op een aantal afwegingen: hoe groot is de kans dat het stel een kind krijgt met een bepaalde aandoening, hoe ernstig is die aandoening, hoe effectief zullen de verschillende behandelmethodes zijn en wegen de voordelen op tegen de risico's?

Wat ging hier aan vooraf?

In dit scenario waren de drijvende waarden voor ontwikkelingen in de gezondheidszorg en de zorg rond zwangerschap en voortplanting, het bevorderen van de *gezondheid* van burgers en kinderen, en het verhogen van de *kosteneffectiviteit* van de zorg. Het nationale preventieakkoord tussen de Nederlandse overheid, zorgorganisaties, gemeentes, onderwijsinstellingen en bedrijven, dat in 2018 werd gesloten, bleek te vrijblijvend. Acht jaar later (in 2026) waren alcoholconsumptie, tabaksgebruik en overgewicht niet teruggedrongen en stegen de zorgkosten nog steeds. In de tussentijd groeide het aanbod van commerciële gezondheidsapparatuur en – tests sterk. Hierdoor werden burgers zich in die periode meer bewust van hun persoonlijke gezondheid en gezondheidsrisico's. Dat maakte het eenvoudiger en vanzelfsprekender om de eigen gezondheid te monitoren en bevorderen, en om gezondheidsrisico's te minimaliseren door de leefstijl aan te passen. Vanuit burgers kwam daardoor een sterkere roep aan de overheid om hen hierin te faciliteren.

In 2028 publiceerde de World Health Organization (WHO) een omvangrijk en impactvol onderzoek waarin opnieuw werd bevestigd hoe groot het belang is van leefstijl en vroege opsporing voor de volksgezondheid en individueel welzijn. Doordat het maatschappelijk draagvlak voor preventie toenam, en steeds opnieuw bleek hoeveel gezondheidswinst daarmee te behalen valt, besloot de overheid dat jaar tot een serieuze aanpak van preventie en startte een grootschalig Rijkspreventieprogramma. Onderdeel daarvan was het investeren in geavanceerde draagbare meetapparatuur waarmee gegevens over lichaamsfuncties en gezondheid eenvoudig kunnen worden verzameld en gedeeld. En met behulp van algoritmen kunnen die data (automatisch) worden geanalyseerd. Medische dossiers waren al volledig digitaal; de gegevens die burgers daarnaast nu zelf konden verzamelen, gaven waardevolle inzichten.

De wetenschap en technologie om genetische veranderingen aan te brengen in geslachtscellen of een net bevruchtte eicel ontwikkelden zich in de tussentijd. Grote doorbraken bleven echter uit. In 2020 publiceerde een groep wetenschappers in Engeland een paper over het eerste onderzoek waarbij ze het gen dat Huntington veroorzaakt in het lab repareerden met CRISPR-Cas9 in embryo's, zonder dat daarbij een zwangerschap tot stand werd gebracht. In de jaren daarna volgden vele publicaties waarin *genome editing* technieken succesvol werden toegepast in menselijke embryo's. Er werden verschillende technologische obstakels opgelost rondom genetische screening, de slagingskans van ivf en het gericht aanpassen van het erfelijk DNA van de mens zonder onbedoelde effecten.

In 2026 startten in de VS de eerste klinische trials en werden (sinds de Chinese Lulu en Nana) de eerste *genetisch aangepaste* baby's geboren, waarbij het Huntington-gen was gerepareerd. Toen de eerste resultaten positief leken – de baby's waren gezond, ontwikkelden zich normaal en uit DNA-onderzoek bleek dat er geen onbedoelde wijzigingen waren aangebracht - nam ook in Nederland de vraag naar zulke technieken toe. Wensouders die drager waren van een ernstige erfelijke aandoening vroegen bij hun zorgverlener steeds vaker om mogelijkheden om te voorkomen dat ze die aandoening – en de aanleg daarvoor - zouden doorgeven aan hun kind. Verenigingen die de belangen van patiënten behartigen drongen bij de overheid aan om het aanpassen van erfelijke eigenschappen in embryo's voor bepaalde aandoeningen mogelijk te maken.

Op basis van een kosten-batenanalyse bleek het aanpassen van DNA in sommige gevallen een kosten-effectievere manier om erfelijke aandoeningen te voorkomen dan embryoselectie. In 2030 werd er daarom voor gekozen om het in die gevallen wettelijk mogelijk te maken het erfelijk DNA van embryo's aan te passen, en deze ook geboren te laten worden. Als aanvullend voordeel werd gezien dat bij *genetische aanpassing*, in vergelijking met embryoselectie, de kans groter is dat ook het doorgeven van dragerschap van recessieve aandoeningen wordt voorkomen. Bij embryoselectie is het soms onvermijdelijk te kiezen voor een embryo dat wel drager is van een recessief gen. Het kind dat hieruit groeit is dan niet ziek, maar kan de ziekte wel doorgeven aan zijn of haar eventuele kinderen, als zijn of haar partner ook drager is van dat recessieve gen. Omdat de efficiëntie en veiligheid voor elke genetische aandoening anders is - afhankelijk van het genetische defect dat de ziekte veroorzaakt - werd er door een commissie van experts een lijst opgesteld met de aandoeningen waarvoor bij voorkeur *genome editing* wordt toegepast, en bij welke aandoeningen embryoselectie geschikter is. Deze commissie ziet er ook op toe dat de regels worden nageleefd. Omdat de techniek vanaf 2030 langzaamaan is verbeterd, wordt de lijst met aandoeningen periodiek geëvalueerd. Daarbij worden er regelmatig aandoeningen aan de lijst toegevoegd. Inmiddels evalueert deze commissie ook wat het qua gezondheidswinst en kosteneffectiviteit oplevert als *genome editing* in embryo's toegepast mag worden voor de gevallen waar het de ziekte niet kan voorkomen, maar wel de kans erop verkleint. Vanaf de introductie van de behandelmogelijkheid om het erfelijk DNA van embryo's aan te passen, werd tevens een grote database bijgehouden met wie er was ge-edit. Op basis van de database werden cohortstudies uitgevoerd naar de (eventueel onverwachte en onbedoelde) effecten van *genome editing* bij mensen. Deze database kan later ook worden gebruikt om counseling te bieden aan genetisch aangepaste mensen die kinderen willen krijgen.

Waarom maken wensouders gebruik van *genome editing* in embryo's?

Deelname aan het preventieprogramma of gebruik maken van (een deel van) het aanbod van behandelingen en coaching is niet verplicht. Toch kiest vrijwel iedereen ervoor om gebruik te maken van (een deel van) dit aanbod, en is dit een maatschappelijke norm geworden. In een samenleving waarin preventie belangrijk is, ervaren ouders een grote verantwoordelijkheid om een gezond kind te krijgen. Goed ouderschap wordt geassocieerd met het idee dat de zorg voor je kind al voor de zwangerschap begint. Medische adviezen en protocollen zijn sterk gericht op het bevorderen van de gezondheid van het ongeboren of nog niet verwekte kind. Als (wens)ouders ervoor kiezen daar geen gebruik van te maken, worden ze er dikwijls in de spreekkamer en bijvoorbeeld door vrienden en familie op aangesproken. Artsen en (wens)ouders voelen zich in toenemende mate verantwoordelijk voor de gezondheid van toekomstige kinderen en zijn daarom bang dat het hen kan worden verweten als een kind wordt geboren met een aandoening die al voor de bevruchting, zwangerschap of geboorte voorkomen had kunnen worden. Of dat zij er verantwoordelijk voor worden gehouden dat hun kind drager is van een erfelijke aandoening, waardoor het later zelf een ziek kind kan krijgen.

Wat is de rol van de overheid?

De overheid faciliteert, stimuleert en financiert het gebruik van kiembaanmodificatie, als het past binnen het gestelde doel van preventie van ernstige erfelijke aandoeningen. Vergoedingen voor behandelingen en zorg voor bestaande mensen met een aandoening zijn daarentegen spaarzamer geworden. Deze aandoeningen komen minder voor, waardoor de markt minder investeert in het ontwikkelen van effectievere behandelingen. Bij sommige patiënten zorgt het preventiebeleid voor het beeld dat leven met hun ziekte minderwaardig is, en zij een onwenselijke kostenpost zijn.

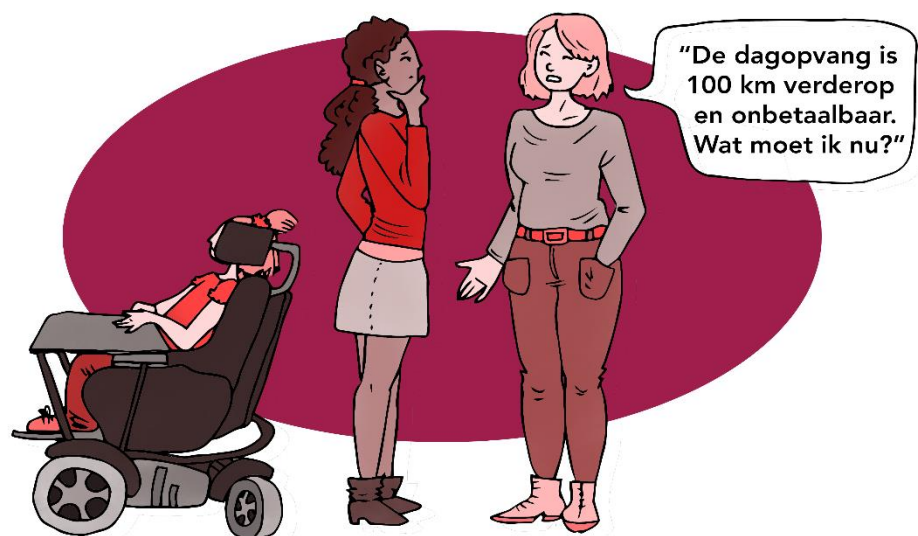
Dilemma's:

- De maatschappelijke focus op preventie levert gezondheidswinst op en voorkomt veel leed veroorzaakt door ziekte, maar leidt ook tot een sterke medicalisering van veel aspecten van het leven, zoals voortplanting en zwangerschap. Ge-edite kinderen zullen na hun geboorte gemonitord worden.
- Screenings- en behandelmogelijkheden worden aangeboden op basis van vrije keuze. Wensouders kunnen er gebruik van maken als ze dat willen en hoeven daar niet voor te betalen. Dit lijkt hun keuzevrijheid te vergroten: er zijn meer opties en de toegang daartoe is niet afhankelijk van iemands financiële situatie. De overheid en samenleving geven wel een sterk signaal af door het beschikbaar stellen van screening, ivf en *genome editing* technieken waarmee het DNA aangepast kan worden. Er ligt ook bewust meer nadruk op preventie dan op behandeling. Doordat deelname aan het programma de norm is, en de heersende gedachte is dat voorkomen beter is dan genezen, komt er sociale

druk om te kiezen voor screening en/of behandeling. Het is dus maar de vraag of wensouders daadwerkelijk de vrijheid hebben om hier *niet* voor te kiezen.

- De nadruk leggen op preventie in plaats van genezing van ziekten levert de samenleving, in termen van kosten, veel op. Voor individuen kan het juist ongunstig uitpakken, als ouders bijvoorbeeld zelf moeten betalen voor de (zorg)kosten voor kinderen die ondanks alles toch niet optimaal gezond ter wereld komen. Of als ouderparen bij elke zwangerschap screening, ivf en embryoselectie, of aanpassing van het DNA van de embryo moeten ondergaan, omdat één van beide drager is van een ziekte met een geringe kans op doorgeven. Dit is belastend, terwijl de zekerheid over het succes van de behandeling niet vaststaat.
- Als er minder mensen met een ziekte of handicap zijn, vermindert dit de zorgen en kosten als gevolg van deze ziekten of handicap. Maar het vermindert ook de zichtbaarheid van zieken en gehandicapten in de samenleving. Dat kan leiden tot een vermindering van de faciliteiten voor deze mensen, of leiden tot stigmatisering en verlies van solidariteit.

Mensen die wel met een aandoening of handicap kampen, zullen daardoor niet minder leed ervaren.



- Een rationele kosten-batenanalyse lijkt heldere criteria te geven om te beoordelen voor welke gevallen het aanpassen van het erfelijk DNA van embryo's wel of niet is toegestaan. Maar als de technologie verbetert of de situatie verandert, zal die analyse veranderen. De afweging, of analyse, moet dus steeds opnieuw worden gemaakt en er kan niet 'voor eens en voor altijd' worden afgesproken welke gevallen wel of niet aanvaardbaar zijn.

Daarbij geldt ook dat de uitkomst van een kosten-baten analyse anders kan zijn dan de afweging die een individu, een arts of het publiek zelf maakt.

5.1.2 Scenario 2: Kiem tot succes

Aanpassen van het erfelijk DNA van de mens in een vrije voortplantingsmarkt

Inleiding

Het is 2039. In de gezondheidszorg in Nederland en Europa staat zelfbeschikking hoog op de agenda. Burgers hebben veel vrijheid om voor een specifieke behandeling, arts of kliniek te kiezen. Behandelingen waarvan de effectiviteit wetenschappelijk is bewezen, worden aangeboden in reguliere ziekenhuizen. Behandelingen die niet bewezen effectief zijn, maar waar wel vraag naar is, worden aangeboden in gespecialiseerde privéklinieken. Deze klinieken onderscheiden zich niet alleen met de behandelingen die ze aanbieden, maar ook met hun extra service. Voor wie het kan betalen is er meer luxe, zoals een privékamer, maaltijden van sterrenkoks of privéverpleegkundigen. Verspreid over heel Europa is er zo een breed aanbod aan behandelingen beschikbaar, waar Nederlandse burgers gebruik van kunnen maken.

Op het gebied van medische technologie is er veel mogelijk. Zo kunnen er 'op bestelling' organen of andere lichaamsmaterialen worden gekweekt die, genetisch gezien, lichaamseigen zijn. Deze groeien in varkens, of worden geprint met een 3D-printer. De samenstelling en dosering van medicatie wordt doorgaans precies individueel vastgesteld, met behulp van persoonlijke orgaantjes-op-een-chip waarop het effect van verschillende medicijnen kan worden getest. Met geavanceerde medische beeldvormende technieken in combinatie met kunstmatige intelligentie kan, zonder bloed of lichaamsmateriaal af te nemen, worden gekeken naar de samenstelling van weefsels. Bepaalde aandoeningen kunnen daardoor zeer nauwkeurig en in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd. Of deze technieken beschikbaar zijn voor een individu is vaak afhankelijk van je financiële situatie. Hoe nauwkeuriger afgestemd op de persoon, hoe kostbaarder.



Op de werkvloer, op scholen en in het dagelijks leven heerst competitie. Aan de lopende band worden gegevens verzameld over wat iemand wanneer doet en hoe. Vanaf 2025 begon de smartphone langzaam te verdwijnen. Door ontwikkelingen op het gebied van smartwatches, *augmented reality* brillen en slimme contactlenzen, heb je niet langer een apparaat in je broekzak nodig om te kunnen opgaan in de wereld van telecommunicatie en entertainment, en je belevenissen en successen met elkaar te delen. De technologie wordt steeds intiemer: er is continue registratie in onze fysieke en mentale sfeer. Die gegevens in combinatie met je sociale media-geschiedenis spelen een belangrijke rol in sollicitaties en beoordelingen. Perfectie is de norm. Al vanaf de geboorte moeten kinderen zich optimaal ontwikkelen, omdat dipjes in de prestaties op school zich later kunnen wreken bij de zoektocht naar een baan, of je kans verkleinen voor toelating tot de beste scholen en universiteiten. Ouders zitten daarom al vanaf de geboorte bovenop de ontwikkeling van hun kind. Er is een grote markt ontstaan voor technologische toepassingen en diensten die beloven de ontwikkeling van kinderen te stimuleren. In plaats van een ouderwets ledikant hebben de meeste ouders tegenwoordig een 'think inside the box': een box die is uitgerust met sensoren, software en interactieve hologrammen, om daarmee de mentale en fysieke ontwikkeling van baby's optimaal te stimuleren. Ouders die het kunnen betalen, maken gebruik van extra begeleiding en coaching voor hun kinderen, zoals een cursus 'programmeren voor peuters'.

Dit streven naar perfectie dringt ook door in de medische wereld: er is niet alleen vraag naar behandelingen tegen ziekten, maar ook naar behandelingen gericht op het verbeteren van bepaalde eigenschappen en vermogens. Bijvoorbeeld hersenimplantaten die iemands concentratie en geheugen kunnen verbeteren of gentherapie die iemands uithoudingsvermogen vergroot. Mensen willen dit soort behandelingen gebruiken om hun kansen te vergroten op een goede opleiding of baan.

Ook binnen de voortplantingsgeneeskunde zijn het streven naar perfectie, de technologische vooruitgang en het belang van zelfbeschikking doorgedrongen. Voortplanting wordt gezien als een manier om nageslacht te krijgen met de gewenste eigenschappen. Dit is een individuele aangelegenheid waarbij wensouders veel keuzevrijheid hebben: hun verschillende wensen moeten in principe worden gerespecteerd en gefaciliteerd. Met nieuwe *genome editing* technieken kan het erfelijk DNA van embryo's op veel plekken (tegelijk) worden aangepast. Dankzij de snelle ontwikkeling van kunstmatige intelligentie (AI), big data analyse en kennis van de genetica, is beter te begrijpen en voorspellen wat het effect is van het aanpassen van (combinaties van) het DNA. Daardoor kunnen ook multifactoriële eigenschappen worden beïnvloed. Wensouders hebben al met al veel technologische opties tot hun beschikking om naar wens hun zwangerschap, voortplanting en toekomstige kind vorm te geven.

Wat ging hier aan vooraf?

De *genome editing* technologie waarmee het erfelijk DNA van de mens kan worden aangepast heeft, net als de ontwikkeling van veel andere medische technieken, een grote vlucht genomen. De Chinese baby's Lulu en Nana, die in november 2018 als de eerste genetisch gemodificeerde kinderen ter wereld kwamen, bleken kerngezond te zijn, blonken uit op school en studeren nu aan prestigieuze universiteiten. In de vijf jaar nadat zij ter wereld kwamen, en er wereldwijd een tijdelijk verbod werd afgeroepen op het aanpassen van erfelijke eigenschappen van toekomstige kinderen, zaten wetenschappers niet stil. In het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld startten in die periode experimenten met menselijke embryo's, zonder dat daar baby's uit werden geboren. Na het tijdelijke verbod was de technologie zo ver gevorderd dat veel wetenschappers en medici deze veilig genoeg achtten om experimenten met proefpersonen toe te staan. Zo werd er al in 2025 een kind geboren bij wie de mutatie was gerepareerd die gewoonlijk taaislijmziekte veroorzaakt. Technieken waarmee het overerven van genetische aandoeningen kan worden voorkomen, worden sindsdien gezien als veelbelovende medische behandelingen. De Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, China en Zuid-Korea pasten als eerste landen hun wetgeving aan om klinische toepassingen bij embryo's mogelijk te maken. Hierna volgden de meeste andere landen, waaronder verschillende Europese landen.

Nederland bleef in eerste instantie terughoudend, maar dat veranderde toen de internationale waardering voor het experimenteren met *genome editing* om erfelijk DNA van mensen aan te passen toenam. In 2022 ontvingen Jennifer Doudna en Emmanuelle Charpentier de Nobelprijs in de Scheikunde voor de ontwikkeling van CRISPR-Cas9. In 2032 ontving de onderzoeksgroep die voor het eerst succesvol het taaislijmziekte-gen repareerde in het DNA van een toekomstig kind, de Nobelprijs voor de Geneeskunde.

Parallel aan de snelle ontwikkeling van het toepassen van *genome editing* technologie om het erfelijk DNA bij embryo's aan te passen, ontwikkelde ook de voorspellende genetica zich rap. Dankzij kunstmatige intelligentie (AI) en *big data analyse* is het beter te begrijpen en voorspellen wat het effect is van het aanpassen van (combinaties van) genen. Hierdoor kunnen niet alleen ernstige, erfelijke aandoeningen worden voorkomen, maar ook 'polygene' aandoeningen (waarbij meerdere genen gelijktijdig zijn aangepast), en kan er invloed worden uitgeoefend op multifactoriële eigenschappen, zoals intelligentie, uiterlijke kenmerken, empathie of sportiviteit.

Op Europees niveau werd besloten dat de interne markt, die vrij verkeer van goederen, personen, diensten en kapitaal waarborgt, ook moest gelden voor de gezondheidszorg. In 2032 werd hiervoor een Europese gezondheidsruimte gecreëerd. Gezondheidsdiensten in heel Europa werden daarmee toegankelijk voor alle Europese burgers. Dit maakte bredere marktwerking op het gebied van gezondheidszorg en medische behandelingen mogelijk en creëerde ruimte voor private medische platformen, ook in Nederland.

Hoe wordt het aanpassen van het erfelijk DNA van embryo's aangeboden?

De zorg is in 2039 geïnternationaliseerd en geprivatiseerd. Privéklinieken bieden allerlei behandelingen aan waarbij verschillende genen tegelijk worden aangepast. Bijvoorbeeld om de kansen te minimaliseren op aandoeningen die deels een genetische oorzaak hebben (zoals dementie, autisme, diabetes, obesitas). Ook bieden deze klinieken behandelingen aan om eigenschappen te verbeteren: standaardpakketten voor bijvoorbeeld 'muzikaliteit', 'atletische aanleg', 'leerprestaties', of 'leiderschapskwaliteiten', maar ook 'maatwerk' op basis van de specifieke wensen en behoeften van klanten. De wetenschappelijke onderbouwing daarvan is vaak twijfelachtig, en veel wetenschappers waarschuwen dat zulke menselijke eigenschappen te complex zijn om met *genome editing* te beïnvloeden. Toch groeien het aanbod en de omzet van deze klinieken, mede doordat ze veel investeren in marketing. Ook financiers privéklinieken en bedrijven vaak onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van hun eigen behandelingen.



Waarom maken wensouders gebruik van het aanpassen van erfelijk DNA in embryo's?

Het staat ouders vrij om de erfelijke eigenschappen van hun toekomstige kind aan te passen, en ze hebben een grote mate van keuzevrijheid met betrekking tot de gewenste en ongewenste eigenschappen van hun kind. In hun keuze speelt bij ouders het streven naar perfectie een rol. Ze willen het beste voor hun kind, maar ook 'het beste kind'. Ouders hebben er daarom veel voor over om hun kind zo goed mogelijke kansen te geven in het leven, zelfs als ze zich hiervoor tijdelijk in de schulden moeten steken. Al met al is er een 'levendige' industrie ontstaan, waarin vraag en aanbod elkaar opstuwten. Er is een breed palet aan mogelijkheden, en keuzes zijn sterk onderhevig aan mode en/of subculturen. Technieken om het erfelijk DNA aan te passen en de bijbehorende behandeling van de ouders, zoals ivf en genetische screening zijn, net als andere voortplantingstechnieken, vrij beschikbaar voor iedereen. Er hangt alleen wel een prijskaartje aan. In werkelijkheid zijn verbeteringstoepassingen daarom vooral toegankelijk voor rijke mensen. Er dreigt daardoor een nieuwe klasse van 'genetisch gemodificeerde kinderen' te ontstaan bij wie het erfelijk DNA is aangepast. Dit zijn vaak kinderen uit welgestelde gezinnen die een extra, genetische voorsprong hebben gekregen. De verschillen zijn vaak al merkbaar op de peuterspeelzaal en in de kleuterklassen: kinderen wiens genetisch aanleg voor intelligentie is verbeterd, presteren gemiddeld beter dan hun niet genetisch aangepaste leeftijdsgenootjes. Tegelijkertijd is daar kritiek op: sommige experts zeggen dat die betere test scores niet komen doordat de betreffende kinderen daadwerkelijk intelligenter zijn; volgens hen moeten de verschillen op andere manieren verklaard worden.

Ouders die tijd en geld steken in het genetisch verbeteren van de intelligentie van hun kinderen, zullen vaak ook meer tijd en geld besteden aan het op niet-genetische manieren stimuleren van cognitieve vaardigheden, bijvoorbeeld met bijlessen of cursussen. Waarschijnlijk zullen zulke ouders hun kinderen ook regelmatig *health checks* laten ondergaan.

Op de leeftijd dat de genetisch aangepaste kinderen zelf aan voortplanting denken, zullen zij wellicht ook weer aanpassingen overwegen om hun kind de gewenste eigenschappen, en daarmee betere kansen, mee te geven. Daarbij is er wel altijd het risico dat er naast gewenste eigenschappen ook aanpassingen in het DNA zijn aangebracht die onbedoelde effecten met zich meebrengen.

Wat is de rol van de overheid?

Door de invoering van de Europese gezondheidsruimte kunnen ook (multinationale) privé-ivf-klinieken zich gaan vestigen in Nederland. Met deze privéklinieken wordt het aanbod vergroot en komen verbeteringstoepassingen ook beschikbaar in Nederland. In een spel van vraag en aanbod wordt het aanbod van toepassingen zo steeds groter.

Beslissingen over aanpassingen van embryo's worden gezien als een individuele aangelegenheid, waarover vooral wensouders zeggenschap hebben. De wensen van ouders kunnen verschillen, en moeten worden gerespecteerd en gefaciliteerd. De overheid vergoedt alleen behandeling bij ernstige erfelijk aandoeningen, maar stimuleert de ontwikkeling en het beschikbaar maken van nieuwe technologie via de vrije markt. Het aanbod van behandelingen voor ouders en kinderen is dus grotendeels in handen van privéklinieken, die worden gerund door grote, multinationale bedrijven. De overheid houdt hier toezicht op, maar is daarin wel beperkt doordat betrouwbare wetenschappelijke informatie over de effectiviteit en veiligheid van het diverse aanbod van behandelingen om erfelijk DNA van embryo's aan te passen moeilijk te verkrijgen is. Ouders dragen daardoor ook een individuele verantwoordelijkheid voor het succes van de behandeling. Zij kunnen zich verzekeren voor als er onverhoopt iets misgaat, en laten hun kinderen continu screenen op ongewenste effecten om dat te voorkomen.

**Dilemma's:**

- Het beschikbaar maken van toepassingen van technieken om het erfelijk DNA van embryo's aan te passen via privéklinieken vergroot het aanbod en daarmee de reproductieve autonomie van wensouders. Wel worden die mogelijkheden daardoor vooral beschikbaar voor mensen die het kunnen betalen. Die ongelijkheid wordt versterkt doordat kinderen niet alleen een sociaaleconomische, maar ook een (geclaimde) genetische voorsprong hebben.
- Door het aanbod van voortplantings- en mensverbeteringsbehandelingen uit handen te geven aan commerciële bedrijven kunnen de veiligheid en transparantie van de medische verrichtingen in het gedrang komen. Fouten en een gebrek aan betrouwbaar wetenschappelijk bewijs kunnen worden verdoezeld. De overheid heeft daardoor weinig grip op de kwaliteit van de zorg, en voor artsen en zorgaanbieders is de waarde van een behandeling moeilijk in te schatten. Daardoor wordt ook de mogelijkheid uit handen gegeven voor follow-up van ouders, kinderen en hun kinderen met behulp van screening op eventuele onbedoelde en negatieve effecten.
- De vrijheid van ouders om gebruik te maken van voortplantingstechnieken kan ook voor kinderen vrijheidsbelemmerend werken omdat zij minder vrij zijn om hun eigen leven vorm te geven.

- Ze worden als het ware gereduceerd tot het wensenpakket van hun ouders. Tegelijkertijd kunnen verbeteringsbehandelingen de vrijheid van kinderen juist vergroten, doordat dit hen meer mogelijkheden en opties biedt om zich te ontplooien.
- Het streven naar perfectie is in dit scenario een drijvende kracht voor het ontwikkelen en beschikbaar komen van technologie. Die drang naar perfectie heeft wel ook gevolgen voor de ouder-kindrelatie, verhoudingen tussen kinderen onderling, solidariteit met zieke, niet *ge-edite* kinderen en hun ouders, en voor de kinderen van ge-edite kinderen.
- Als wensouders vrij zijn om zelf te kiezen welke eigenschappen ze aan hun kind willen meegeven, vergroot dit hun (reproductieve) autonomie. Ze zouden echter allemaal voor dezelfde eigenschappen kunnen kiezen; met een afname van biologische en sociale variatie tot gevolg. We creëren dan dus 'eenheidsworst'.
- In dit scenario wordt in Nederland uiteindelijk veel toegestaan en mogelijk, maar pas nadat uit buitenlands onderzoek blijkt dat de behandelingen veilig en effectief zijn. Dit lijkt verstandig, maar kan ook een vorm zijn van 'moral free riding' of 'ethics dumping'. Risicovol en ethisch controversieel onderzoek wordt in eigen land niet toegestaan, terwijl wel geprofiteerd wordt van onderzoeksresultaten uit landen waar dit onderzoek wel plaatsvindt. Vaak zijn dit landen met minder strenge regels en een minder welvarende bevolking.

5.1.3 Scenario 3: In de kiem gelijk

Genetisch eigen kinderen voor iedereen

Inleiding

Het is 2039; in Nederland zijn *gelijkheid* en *zelfontplooiing* belangrijke drijfveren. De heersende gedachte is dat mensen de mogelijkheid moeten hebben om zichzelf te zijn en hun eigen talenten, competenties en interesses zoveel mogelijk te kunnen ontwikkelen. Een breed gedragen idee is dat iedereen een natuurlijke aanleg heeft voor bepaalde activiteiten, zoals sporten, muziek maken, schrijven, repareren, verzorgen of coachen. Het welzijn van mensen is het grootst als ze de kans krijgen tot bloei te komen, door iets te doen dat bij die natuurlijke aanleg past. Kinderen worden al van jongs af aan begeleid in het ontdekken en ontplooien van hun aanleg en talenten. Daarom worden ze zo vroeg mogelijk in aanraking gebracht met diverse activiteiten om hun aanleg te testen. Daarnaast wordt hun aanleg onderzocht met genetische tests en via persoonlijkheidstests.

Ziekte wordt in dit scenario gezien als een lichamelijk of geestelijk disfunctioneren, waarbij het natuurlijke evenwicht tussen persoonlijke voorkeuren, talenten en

(fysieke) mogelijkheden verstoord is. Ziekte uit zich dan wel vaak lichamelijk, maar hoe iemand een ziekte ervaart en in hoeverre dat je welzijn beïnvloedt, hangt af van de mate waarin jouw vermogen om je leven vorm te geven en jezelf te ontplooiën wordt belemmerd. Om dit verstoorde vermogen te herstellen worden behandelingen of ondersteuning ingezet, waarbij vooral wordt gekeken naar wat iemand wil of moet kunnen doen om zijn of haar talenten te kunnen (blijven) uitoefenen. Of en hoe iemand het beste behandeld of ondersteund kan worden, moet per geval worden beoordeeld en kan niet volledig worden gevat in gestandaardiseerde medische richtlijnen. Dit maakt de zorg heel persoonlijk. Behandelaars spreken vaak uitgebreid met hun patiënten over hoe zij hun ziekte of beperking ervaren en worden daarin ondersteund door maatschappelijk werkers. Daarnaast hebben ze geavanceerde technologie tot hun beschikking.

Mensen met een lichamelijke beperking krijgen op maat gemaakte protheses, die via aansluiting op (nog) functionele zenuwen en spieren direct worden aangestuurd. Technologie in en op het lichaam ondersteunt de integratie tussen lichaam en protheses. Veel ernstige bloed- en immuunziekten kunnen worden verholpen met behulp van gentherapie. Door het DNA in lichaamscellen (zoals stamcellen van het bloed) van bestaande personen aan te passen, kunnen ziektes in deze cellen niet tot uiting komen. Deze DNA-aanpassingen bevinden zich dus niet in erfelijk DNA en worden daarom niet doorgegeven aan de kinderen van de patiënten. Er wordt veel gebruik gemaakt van persoonlijke *biomarkers* en genetica om medicatie af te kunnen stemmen op de wensen en biologische eigenschappen van individuele patiënten.

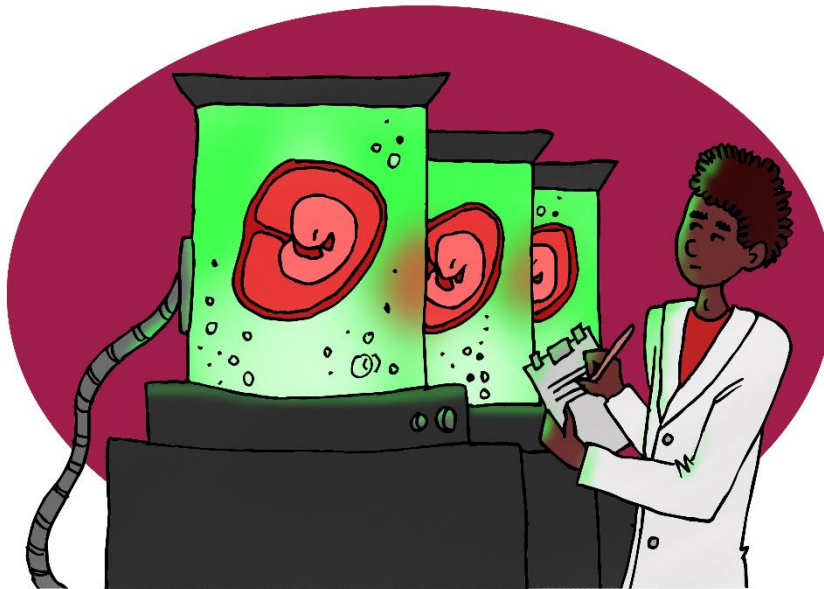
Het krijgen van (genetisch eigen) kinderen wordt gezien als een bijzondere gebeurtenis die past in de natuurlijke levensloop van mensen. Zoveel mogelijk mensen moeten de gelegenheid krijgen om dit mee te kunnen maken - ook mensen die onvruchtbaar zijn of mensen met een partner van hetzelfde geslacht. Dat uitgangspunt is de drijvende kracht om voortplantingstechnologie te ontwikkelen en beschikbaar te maken. Voorbeeld van zulke technieken zijn kunstmatige baarmoeders of *In Vitro Gametogenese*, een techniek waarbij geslachtscellen, eicellen of spermacellen worden gemaakt vanuit huidcellen. Als die cellen worden bevrucht, kunnen daaruit embryo's ontstaan die tot een genetisch eigen kind kunnen uitgroeien.

Hoe wordt het aanpassen van het erfelijk DNA van embryo's aangeboden?

Net als andere voortplantingsbehandelingen zijn behandelingen waarbij het erfelijk DNA van embryo's wordt aangepast, in Nederland alleen beschikbaar in de reguliere gezondheidszorg. Per geval wordt, in samenspraak tussen wensouders, behandelend arts en een onafhankelijke arts, een afweging gemaakt of het aanpassen van het erfelijk DNA van het embryo het beste past bij het doel dat

wensouders voor ogen hebben. Bij die afweging worden kaders gebruikt die per individueel geval verschillend kunnen uitpakken. De behandelingen zijn niet alleen beschikbaar voor wensouders met een ernstige, erfelijke aandoening, maar ook voor wensouders met een verhoogde kans op stoornissen zoals autisme en depressie of aandoeningen als een te hoge bloeddruk, te hoog cholesterol of diabetes. Vaak zien wensouders zulke genen niet als onderdeel van iemands identiteit, maar juist als een onnatuurlijke 'indringer' die iemands identiteit inperkt. Als wensouders het idee hebben dat zo'n stoornis of aandoening de zelfontplooiing van hun kind zal belemmeren, kunnen ze overwegen om het erfelijk materiaal van hun toekomstige kind aan te passen. Dit geldt ook voor uiterlijke kenmerken die niet voldoen aan de geldende 'norm'. Zulke afwijkende kenmerken kunnen de ontplooiing en de gelijke kansen van het kind belemmeren.

Nederland is op het gebied van voortplantingszorg een 'eilandje' gebleven: in tegenstelling tot veel andere landen is voortplantingsgeneeskunde niet beschikbaar in privéklinieken. In Nederland is het dus niet mogelijk om gebruik te maken van ander aanbod. In het buitenland kunnen mensen hiervoor dus wel privéklinieken bezoeken.



Wat ging hier aan vooraf?

In de jaren '20 kwamen verschillende misstanden aan het licht rond adoptie en draagmoederschap. Hierdoor werden nieuwe vormen van kunstmatige voortplanting steeds meer gezien als een redelijk alternatief voor de 'natuurlijke

manier'. In 2028 is het niet vreemd meer dat voorplantingscellen in het lab worden gemaakt of dat een kunstmatige baarmoeder wordt gebruikt. Het zijn twee van de vele middelen die ingezet worden om de slagingskans van ivf te vergroten, de fysieke belasting voor vrouwen te verkleinen en het mogelijk te maken om genetisch eigen kinderen te krijgen. Als gevolg hiervan maakt een groeiende groep vrouwen sindsdien gebruik van een ivf-traject.

Toen het in 2028 werd toegestaan om *genome editing* technieken te gebruiken voor het aanpassen van erfelijke eigenschappen in een embryo, vormde de grote groep stellen die gebruik maakte van ivf en andere kunstmatige voortplantingstechnieken de voorhoede. Voor hen was het een relatief kleine stap om ervoor te kiezen de embryo's die met ivf in het lab worden gemaakt, ook blijvend genetisch aan te passen. Die kinderen blijken het na hun geboorte en bij het opgroeien goed te doen: ze lijken van nature een evenwichtig karakter te hebben, en bezitten veel uitgesproken vermogens en talenten om zich te ontwikkelen. Omdat de efficiëntie van ivf inmiddels is verbeterd en minder belastend is geworden, willen steeds meer stellen zonder directe noodzaak ook met behulp van een ivf-traject zwanger worden. Zodat ook zij gebruik kunnen maken van de mogelijkheid om het erfelijk DNA van hun kind (en al hun kinderen) blijvend aan te passen.

Genome editing technieken ontwikkelden zich snel, waardoor er nu verschillende, nauwkeurige, technieken beschikbaar zijn om erfelijk DNA blijvend aan te passen zonder onbedoelde, negatieve bijeffecten. Ook multifactoriële eigenschappen kunnen nu worden beïnvloed. In Nederland was het tot ver na 2020 alleen toegestaan om ernstige, erfelijke aandoeningen te voorkomen, maar dat aanbod werd in 2029 verbreed. Met de inzet van de technieken kunnen alle kinderen een gelijke startpositie in de samenleving krijgen, en hebben ze de mogelijkheid om zich volgens hun natuurlijke aanleg te ontwikkelen.

Waarom maken wensouders gebruik van het aanpassen van erfelijk DNA in embryo's?

Ouders maken gebruik van behandelingen waarbij het erfelijk DNA van hun kinderen wordt aangepast om hun kind een goede startpositie te geven in het leven. Ze hebben daarbij verschillende ideeën over wat een 'goed leven' is, en hoe dat er voor hun kind zou moeten of kunnen uitzien. Ouders weten vaak al veel over hun eigen (genetische) aanleg, waardoor ze een goed beeld hebben van wat ze hun kinderen voor talenten kunnen meegeven en ook welke belemmeringen daar bij zijn. Al voordat ze zwanger worden denken ze daarom na over de beste manier (die goed bij hun persoonlijke situatie past) om daarmee om te gaan. Ook zijn er verschillende medische professionals beschikbaar voor advies. Zo wegen ze af wat de voor- en nadelen zijn van het voorkomen van ziekte door het aanpassen van het DNA in het embryo, en de daarmee gepaard gaande follow-up van het kind en al

zijn of haar nageslacht. Een alternatief kan medicatie zijn, in combinatie met therapie of ondersteuning als het kind eenmaal geboren is.

Wat is de rol van de overheid?

Voor de overheid is gelijkheid een belangrijke drijfveer. Hieronder valt ook *reproductieve gelijkheid*: het moet voor iedereen mogelijk zijn om (genetisch) eigen kinderen te krijgen. Het betekent ook dat ernaar gestreefd wordt om ieder (toekomstig) kind, de kans te geven zijn of haar talenten en vermogens optimaal te benutten. Soms moet de natuur daarvoor een handje geholpen worden, door het aanbrengen van gewenste genetische eigenschappen. De overheid stelt veel behandelingen ter beschikking en voert actief campagne om mensen te bereiken die daar profijt van kunnen hebben. Ook houden ze controle over de veiligheid en effectiviteit van de aangeboden behandelingen, de monitoring van eventuele onvoorziene en onbedoelde (negatieve) effecten, en faciliteren ze gelijke toegang tot de behandelingen. De overheid verzorgt ook de counseling van familie en de begeleiding als de aangepaste kinderen zelf kinderen krijgen.



Dilemma's:

- In dit scenario worden *genome editing* technieken gebruikt om erfelijke eigenschappen aan te passen vanuit een gelijkheidsideaal in plaats van competitie. Het effect daarvan is erg afhankelijk van de manier waarop mensen daar vorm aan geven. Als ouders een grote mate van vrijheid hebben, bestaat de kans dat zij toch kiezen voor aanpassingen in het erfelijk DNA waarmee hun

kinderen en kleinkinderen een competitieve voorsprong hebben op andere kinderen. Ook kan de keuze voor bepaalde aanpassingen onderhevig raken aan mode. Als de overheid alle zeggenschap heeft, komt de situatie in de buurt van eugenetica: de kan bestaat dat er voorkeur wordt gegeven aan eigenschappen die waardevol zijn voor de samenleving. Wat gebeurt er dan met mensen die over eigenschappen beschikken die niet direct als waardevol worden gezien? Of als bepaalde uiterlijke kenmerken worden geassocieerd met sociale status?

- Sommige eigenschappen worden gezien als belemmering voor het vormen van een eigen identiteit, terwijl andere eigenschappen juist worden gezien als onderdeel daarvan. In hoeverre hoort een lichamelijke handicap of uiterlijk kenmerk bij iemands identiteit en hoe zit dat met een stoornis als autisme? Door mensen die ze hebben worden veel van deze eigenschappen niet alleen ervaren als 'stoornis', maar ook als iets dat hen maakt tot wie ze zijn. Juist dankzij hun 'stoornis' hebben ze een eigen manier van denken, een eigen kijk op de wereld of bijzonder goed ontwikkelde eigenschappen zoals creativiteit of doorzettingsvermogen.
- Door iedereen een 'goede genetische basis' mee te geven krijg je allemaal een goede startpositie in de samenleving. Dat kan ongelijkheid verkleinen. Maar het vergroot ook je verantwoordelijkheid om mee te komen en een succes te maken van je leven. Je hebt daar immers alle mogelijkheden voor meegekregen. Als je er niet in slaagt om een succesvol leven te leiden, heb je dit dus aan jezelf te danken.
- Gelijkheid op genetische basis kan maatschappelijk gezien wenselijk zijn. Het is echter niet duidelijk welke functie genetische variatie heeft voor het populatieniveau. Lopen we, evolutionair of biologisch gezien, gevaar als we streven naar genetische gelijkheid? En wat als er onbedoelde aanpassingen in het DNA zijn geïntroduceerd die ongewenste of schadelijke effecten met zich meebrengen? Hoe kan worden voorkomen dat dit verspreidt over de populatie? Wie is er verantwoordelijk als er bij een behandeling iets misgaat?
- In het scenario wordt er van uitgegaan dat de keuze om wel of niet gebruik te maken van *genome editing* technieken gemaakt wordt op basis van een gezamenlijke beslissing van ouders en artsen, waarbij verschillende soorten informatie worden gebruikt. Maar is iedereen wel in staat om een weloverwogen keuze te maken? Als iedereen voldoende in staat is om de beschikbare informatie tot zich te nemen en op basis daarvan een keuze te maken, dan gebeurt dit op basis van wat goed is voor de ongeboren baby, de ouders en de samenleving. Als mensen niet allemaal in staat zijn tot zulke weloverwogen keuzes, dan ontstaat er wellicht ongelijkheid op basis van het vermogen om (complexe) informatie te begrijpen.

5.1.4 Scenario 4: Zorg voor de kiem

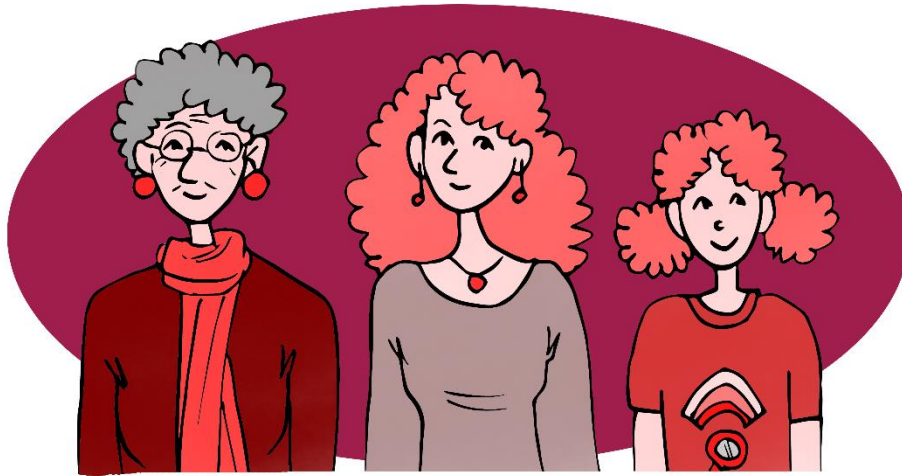
Geen aanpassing van het erfelijk DNA van embryo's uit voorzorg

Inleiding

Het is 2039. In Nederland zijn principiële overwegingen leidend bij het wel of niet toelaten van nieuwe medische technologie in de zorg, en voor individuen om de technologieën wel of niet te gebruiken. Voorbeelden van centrale principes in die overwegingen zijn het principe van *voorzorg*, van *menselijke waardigheid* en van *beschermwaardigheid van het leven*. De vraag 'past dit bij hoe we willen leven' is belangrijker dan de vraag 'wat levert het ons op?'. Zo wordt er in de zorg uitgebreid met een patiënt gesproken over de mogelijke emotionele en psychische gevolgen van een ingreep of diagnostische test. Wat betekent het bijvoorbeeld om gedetailleerde informatie te hebben over je eigen genen en/of die van je kinderen? Hoe ervaren mensen het als ze een donororgaan van een ander geïmplantiseerd krijgen? Hoe is dat bij andere, artificiële, implantaten? En is dat anders als het gaat om een implantaat in de heup dan in de hersenen?

Dit soort overwegingen betekent niet dat mensen geen gebruik (willen) maken van medische technologie. Vaak is iemand door een behandeling beter in staat om zijn of haar leven vorm te geven zoals hij of zij dat belangrijk vindt. Wel is het gebruik maken van een behandeling, diagnostische techniek of medische technologie door die overwegingen niet vanzelfsprekend, en is er veel aandacht voor de mogelijke negatieve effecten ervan.

Ook bij het reguleren van wetenschappelijk (biomedisch) onderzoek spelen principiële overwegingen een rol. Bij (pré)klinisch onderzoek met mensen moet risico voor de deelnemers zoveel mogelijk worden uitgesloten. Indien mogelijk en noodzakelijk moeten maatregelen worden genomen om negatieve gevolgen terug te draaien. In het lab wordt de aanvaardbaarheid van handelingen eveneens gestuurd door principiële overwegingen. Respect voor de natuurlijke integriteit van het leven, van dieren en van mensen bepaalt in grote mate welke experimenten wel of niet worden gedaan op celmateriaal of weefsel. Zeker als het gaat om embryonaal weefsel of geslachtscellen is men heel terughoudend met experimenten. Het speciaal maken van menselijke embryo's voor onderzoek is niet toegestaan, omdat dit de beschermwaardigheid van het (prille) leven kan schaden.



In dit scenario is het aanpassen van het genoom van toekomstige kinderen in Nederland niet toegestaan. Dit is het gevolg van een principiële overweging: het is niet in lijn met het recht op een open toekomst van kinderen of met de menselijke waardigheid, en het schaadt de eigen identiteit van kinderen. In de overweging speelt ook voorzorg een belangrijke rol: de gevolgen van het gebruik van *genome editing* technieken op individueel en populatieniveau, zijn vooraf niet goed in te schatten. Als een kind dat wordt geboren uit een genetisch aangepast embryo gezondheidsklachten heeft, is niet vast te stellen of dit een onbedoeld gevolg is van het gebruik van *genome editing* technieken. De risico's worden daarom gezien als onzeker en onaanvaardbaar, zeker omdat het gaat om gevolgen die van generatie op generatie worden doorgegeven en niet terug te draaien zijn.

Wat ging hier aan vooraf?

Uit publieksonderzoek en een maatschappelijke dialoog, uitgevoerd in 2019, blijkt dat het Nederlandse publiek ambigu is over embryo-onderzoek. De meeste Nederlandse burgers zien de voordelen van zulk onderzoek in, maar twijfelen over de morele status van een embryo. Is het in beginsel de start van een nieuw leven en daarom beschermwaardig, of 'slechts' een klompje cellen? De aanpassing van de Embryowet werd door die uitkomsten uitgesteld. Het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek naar ivf-technieken en *genome editing* werd dus niet mogelijk. Toen de nieuwe minister van VWS deze wet in 2024 wilde aanpassen, stuitte ze op veel weerstand.

Verschillende gebeurtenissen en incidenten rond *genome editing* zorgden ervoor dat de veiligheid van deze technieken ter discussie kwam te staan. Zo werd in 2025 bekend dat de eerste genetisch gemodificeerde (Chinese) baby's ernstige gezondheidscomplicaties hebben, waardoor ze meerdere malen lang in het

ziekenhuis lagen. Mogelijk waren dit bijeffecten als gevolg van de genetische aanpassingen. Een groot, internationaal consortium publiceerde in datzelfde jaar een onderzoek waaruit bleek dat met *genome editing* technieken om het erfelijk DNA van de mens aan te passen, vaak ook onbedoelde DNA-aanpassingen worden gemaakt. Omdat niet te voorspellen valt waar in het DNA die onbedoelde aanpassingen plaatsvinden, is de ernst van de gevolgen niet te overzien. In 2026 werd in Nederland daarom besloten dat niet alleen het verbod op het maken van embryo's gehandhaafd bleef, maar ook het absolute verbod op het maken van aanpassingen in het DNA van nageslacht.

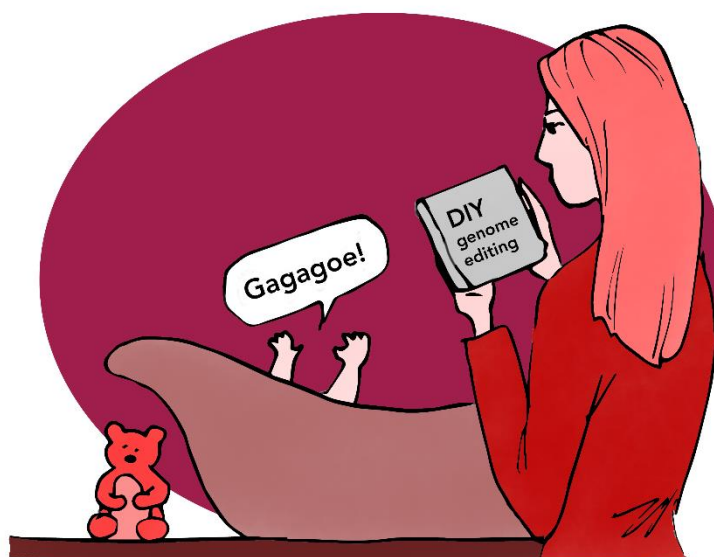
Eind jaren '20 waren er in het buitenland wel grote ontwikkelingen op het gebied van het genetisch aanpassen van embryo's, zoals in Zweden, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. Daar werd wel volop onderzoek gedaan. Klinische *trials* leidden tot de geboorte van tientallen gezonde baby's, die werden geboren uit embryo's waarin het gen voor ernstige ziektes zoals taaislijmziekte of de ziekte van Tay-Sachs (een erfelijk aangeboren stofwisselingsziekte) was gerepareerd. Na de geboorte werd de gezondheid van die kinderen uitgebreid bijgehouden. Door die succesverhalen ontstond er rond 2030 opnieuw discussie over het genetisch aanpassen van embryo's om overerving van genetische aandoeningen te voorkomen. Wensouders met een verhoogd risico op een erfelijke aandoening hadden het idee dat hen een behandeloptie werd ontzegd.

In de Verenigde Staten stierf in 2031 echter een genetisch aangepast kind op vierjarige leeftijd aan leukemie. Haar ouders spanden een rechtszaak aan tegen de ivf-kliniek die de genetische aanpassing uitvoerde (bij het meisje werd het gen voor taaislijmziekte gerepareerd). Ze verloren de rechtszaak. Ondanks dat het in theorie mogelijk was, kon namelijk niet worden aangetoond dat de ziekte een onbedoeld gevolg was van het aanpassen van het erfelijk DNA van het kind. In Nederland werd omgekeerd geredeneerd. Omdat niet kon worden uitgesloten dat het aanpassen van het erfelijk DNA de leukemie had veroorzaakt, werd het incident gezien als een bevestiging dat het wettelijke verbod op het aanpassen van erfelijk DNA juist was. Met het verbod werden toekomstige kinderen en generaties juist behoed voor ernstige veiligheidsrisico's, zo werd geredeneerd.

Hoe wordt het aanpassen van het erfelijk DNA van embryo's aangeboden?

Het aanpassen van DNA in een menselijk embryo is in dit scenario niet toegestaan. Niet in het lab en niet in de praktijk. Wensouders met een ernstige, erfelijke aandoening die toch graag een genetisch eigen kind willen, kunnen overerving van de aandoening voorkomen door middel van embryoselectie. Ze kunnen ook (ei- of zaad)celdonatie of adoptie overwegen.

Stellen die gebruik willen maken van andere behandelmogelijkheden, en daar voldoende geld voor hebben, gaan naar het buitenland. In België en het Verenigd Koninkrijk kunnen (wens)ouders terecht om ernstige, erfelijke aandoeningen te voorkomen door middel van het aanpassen van het DNA van hun embryo's. In de Verenigde Staten is het daarnaast mogelijk om gewenste eigenschappen zoals creativiteit, sportiviteit en muzikaliteit te kiezen. In Oost- en Zuid-Europese landen is er meer toegestaan op het gebied van het voorkomen of verkleinen van erfelijke aandoeningen als autisme en borstkanker. De buitenlandse behandelingen gaan niet altijd goed, wat tot discussie leidt over hoe we in Nederland moeten omgaan met kinderen die in het buitenland zijn verwekt, en mogelijk genetisch zijn aangepast. Moet de zorg die nodig is als bij deze kinderen medische complicaties optreden door de zorgverzekering worden vergoed? Of moeten de kosten worden betaald door de ouders die ervoor kozen om gebruik te maken van deze verboden behandeling? Sommige mensen maken zich bovendien zorgen dat zich door de buitenlandse behandelingen ook ongewenste, schadelijke genetische mutaties zullen verspreiden over de Nederlandse populatie. Er bestaat helaas geen test waarmee kan worden aangetoond of een kind genetisch gemodificeerd is of niet.



Rond voortplanting bestaan in Nederland verschillende subculturen. Zo zijn er bijvoorbeeld do-it-yourself (DIY) biotechnologie gemeenschappen die experimenteren met genetische technieken, en soms ook met het genetisch aanpassen van hun kinderen. Dit gaat buiten de reguliere zorg om en in de praktijk blijkt het nauwelijks mogelijk om zulke gemeenschappen te controleren.

Dilemma's:

- Voor het verder ontwikkelen van *genome editing* technieken voor het aanpassen van erfelijk DNA van mensen, is uiteindelijk onderzoek met embryo's nodig die daar speciaal voor tot stand zijn gebracht. Het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek biedt wetenschappelijke en experimentele mogelijkheden, maar staat op gespannen voet met breed gedragen principes als de beschermwaardigheid van het (prille) leven.
- Bij de introductie van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen, spelen verschillende risico's. Door onbedoelde aanpassingen in het DNA kunnen de genetisch aangepaste baby's die worden geboren wellicht de rest van hun leven onvoorziene, nadelige gevolgen dragen. Het proberen uit te sluiten van dit soort risico's kan een belemmering zijn voor het introduceren van nieuwe technologie waarmee veel leed kan worden voorkomen. Er moet dus een afweging worden gemaakt tussen het leed dat de bedoelde effecten kunnen voorkomen, en het leed dat de onbedoelde effecten kunnen veroorzaken, ook in volgende generaties.
- In dit scenario speelt in Nederland het voorzorgsprincipe een belangrijke rol in de afweging van de aanvaardbaarheid van risico's. In Nederland zijn er daardoor minder behandelmogelijkheden dan in sommige andere landen. Wensouders kunnen ervoor kiezen om in het buitenland gebruik te maken van technieken die in Nederland niet zijn toegestaan ('kiembaantoerisme').



Dit brengt verschillende mogelijke consequenties met zich mee:

- a. De kwaliteit van de behandelingen en voorlichting valt niet te controleren. Ouders kunnen een keuze maken waar ze achteraf niet meer achter staan, of kunnen kiezen voor een behandeling waar het toekomstige kind (en zijn of haar kinderen) geen baat bij heeft.
- b. Het geld dat zou worden uitgegeven aan het ontwikkelen en aanbieden van behandelingen om erfelijk DNA in embryo's aan te passen, kan in Nederland worden besteed aan het ontwikkelen en aanbieden van alternatieve behandelmogelijkheden en goede zorg voor patiënten die worden geboren met een aandoening.

Literatuurlijst deel 1

Allenby, B. & D. Sarewitz (2011). *The Techno-human Condition*. Boston: MIT press.

Baalen, S. van & J. Gouman (2019). 'Erfelijk DNA veranderen: dialoog over de grenzen'. Website Rathenau Instituut, 24 juni 2019.

Baalen, S. van, J. Gouman & P. Verhoef (2019). *Wezenlijk anders. Lessen voor de maatschappelijke dialoog over het combineren van menselijk en dierlijk celmateriaal*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Beers, B. van, (2019). 'Welkom in de CRISPR-dierentuin. Juridische grenzen aan genetische modificatie van het nageslacht in het CRISPR-tijdperk.' *Nederlands Juristenblad*, 24, pp. 1722- 1730.

Beers, B. van, 'We zijn blij met de assemblage van onze iZoon. In: *De Groene Amsterdammer* 8 februari 2018a.
www.groene.nl/artikel/we-zijn-blij-met-de-assemblage-van-onze-izoon

Beers, B. van, 'Waar ligt de grens tussen genezen en verbeteren?'. In: *NRC Handelsblad* 10 december 2018b.
www.nrc.nl/nieuws/2018/12/07/waar-ligt-de-grens-tussen-genezen-en-verbeteren-a3059906

Blendon, R., M. Gorksi & J. Benson (2016). 'The public and the gene-editing revolution'. *NEJM* 374, nr. 14, pp. 1406-1411.

Bodegom, L. van, & I. Vos, 'Het debat over verbetering van onze genen is veel te pragmatisch'. In: *Nederlands Dagblad* 26 september 2017.
www.nd.nl/nieuws/opinie/het-debat-over-verbetering-van-onze-genen-is-veel.2801493.lynkx

Boon, A., 'Knutselen aan genen roept vragen op'. In: *Reformatisch Dagblad* 30 april 2016.
www.rd.nl/vandaag/buitenland/knutselen-aan-genen-roept-vragen-op-1.542997

Cleene, D. de (2017). 'Vlaming verwacht (te) veel van DNA'. In: *EOS wetenschap* 25 november 2017.
www.eoswetenschap.eu/gezondheid/vlaming-verwacht-te-veel-van-dna
zie ook: www.demaakbaremens.org/themas/genetica/denkt-vlaming-genen-en-dna

Critchley, C. et al. (2019). 'Predicting public attitudes toward gene editing of germlines: the impact of moral and hereditary concern in human and animal applications. *Frontiers in Genetics* 9, pp. 1-14.

COGEM (2016). *Gentechdebat op scherp: invalshoeken voor een vruchtbare dialoog*. Bilthoven: COGEM.

COGEM & Gezondheidsraad (2017). *Ingrijpen in het DNA van de mens. Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*. Bilthoven: COGEM.

COGEM (2019a). *Update signalering 'ingrijpen in het DNA van de mens'*. Bilthoven: COGEM.

COGEM (2019b). *Percepties van burgers over genetische modificatie. Een kwalitatieve en kwantitatieve verkenning*. Bilthoven: COGEM.

Committee on Science, Technology, and Law; Policy and Global Affairs; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine & Olson S (red.) (2016). *International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion*. Washington, DC: The National Academies Press.

Cong, L. et al., (2013). 'Multiplex genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems'. *Science* 339, nr. 6121, pp. 819-823.

Council of Europe (1997a). Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being With Regard to the Application of Biology and Medicine. Convention on Human Rights and Biomedicine.
rm.coe.int/168007cf98

Council of Europe (1997b). Explanatory Report to the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being With Regard to the Application of Biology and Medicine. Convention on Human Rights and Biomedicine.
rm.coe.int/16800ccde511n

Cornel, M., M. Smalbrugge & R. Haselberg, 'Denk na over de preventie van erfelijke ziekten via DNA'. In: *Trouw*, 20 januari 2019.
www.trouw.nl/opinie/denk-na-over-de-preventie-van-erfelijke-ziekten-via-dna~be3743de/

Danish Council on Ethics (2016). *Statement from the Danish Council on Ethics on Genetic Modification of Future Humans. In Response to Advances in the CRISPR Technology*. Copenhagen: Danish Council on Ethics.

www.etiskraad.dk/~media/Etisk-Raad/en/Publications/Statement-on-genetic-modification-of-future-humans-2016.pdf

David Cyranoski (2019). 'What's next for CRISPR babies?'. *Nature* 566, pp. 440-442.

Dijk, D. van & E. van Hoek-Burgerhart (2019). 'Wie wij zijn: de waarde van embryo's in het kiembaandebat'. *Podium voor Bioethiek* 26, nr. 1, pp. 17-20.

Dijk, D. van & S. Luitwieler (2019) 'Tijd voor bewustwording, bezinning en dialoog over embryothematiek'. *Lindeblad* 16, nr. 1, pp. 1-2.

Engels, J. 'Waarom sleutelen aan het DNA van embryo's volgens deze voortplantingsarts straks misschien heel gewoon is'. In: *Trouw* 15 december 2018. www.trouw.nl/nieuws/waarom-sleutelen-aan-het-dna-van-embryo-s-volgens-deze-voortplantingsarts-straks-misschien-heel-gewoon-is~b0fcaedf/

Embryowet (2002, 20 juni). Geraadpleegd op 11 maart 2019, van wetten.overheid.nl/BWBR0013797/2018-08-01

Est, R. van et al., (2014). *Intieme technologie: de slag om ons lichaam en gedrag*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Est, R. van & A. van Waes m.m.v. A. de Vries (2016). *Elf lessen voor een goede Energiedialoog*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Est, R. van et al. (2017). *Regels voor het digitale mensenpark. 'Telen' en 'temmen' van de mens via kiembaanmodificatie en persuasieve technologie*. Den Haag: Rathenau Instituut.

European Group on Ethics in Science and New Technologies (2016). *Statement on Gene Editing*.

ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/ege/gene_editing_ege_statement.pdf

Europese Unie (2000). *Handvest van de Grondrechten van de Europese Unie*. 18 december 2000, 2000/C 364/01.

www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_nl.pdf

Fransen, R., 'Embryo's zijn te repareren'. In *Nederlands Dagblad* 3 augustus 2017. www.nd.nl/nieuws/wetenschap/embryo-s-zijn-te-repareren.2754718.lynkx

Geesink, I., 'Kweekembryo-debat raakt aan het leven van toekomstige generaties'. In: *Trouw* 19 april 2017. www.trouw.nl/nieuws/kweekembryo-debat-raakt-aan-het-leven-van-toekomstige-generaties~b06bac8c/

German Ethics Council (2017). *Germline Intervention in the Human Embryo. German Ethics Council calls for Global Political Debate and International Regulation*. Berlijn: German Ethics Council. www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/englisch/recommendation-germline-intervention-in-the-human-embryo.pdf

German Ethics Council (2019). *Intervening in the Human Germline. Executive Summary & Recommendations*. Berlijn: German Ethics Council. www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/englisch/opinion-intervening-in-the-human-germline-summary.pdf

Gils, S. van, 'Crispr: vragen rond het wondermiddel voor de 'betere mens''. In: *Het Financieele Dagblad* 7 april 2018. fd.nl/morgen/1248322/crispr-vragen-rond-het-wondermiddel-voor-de-betere-mens

Gils, S. van, 'Designbaby op komst?'. In: *Het Financieele Dagblad* 19 januari 2019. fd.nl/futures/1285708/designbaby-op-komst#

Gyngell, C., T. Douglas, & J. Savulescu. (2017). 'The Ethics of Germline Gene Editing'. *Journal of Applied Philosophy* 34, pp. 498-513.

Habets, M., L. van Hove & R. van Est (2019). *Genome editing bij planten en gewassen. Naar een modern biotechnologiebeleid met oog voor verschil in risico's en bredere afwegingen*. Den Haag: Rathenau Instituut

Hanssen, L., B. Walhout & R. van Est (red.) (2008). *Tien lessen voor een nanodialoog. Stand van het debat rondom nanotechnologie*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Hendriks, S. et al. (2018). 'Reasons for being in favour of or against genome modification: a survey of the Dutch general public'. *Human Reproduction Open*, pp. 1-12.

Herzberger, R., 'Deze stap had nooit gezet mogen worden'. In: *NRC Handelsblad* 1 december 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/12/01/deze-stap-had-nooit-gezet-mogen-woorden-a2878635

Houten, M. van, 'Ziektes genezen, daar was Jezus Christus toch ook al mee bezig?'. In: *Trouw* 15 maart 2019.

www.trouw.nl/religie-filosofie/ziektes-genezen-daar-was-jezus-christus-toch-ook-al-mee-bezig~b1719182/

IBC (2015). *Report of the IBC on Updating its Reflection on the Human Genome and Human Rights*. Parijs: UNESCO International Bioethics Committee.

Jackson, D., R. Symons & P. Berg (1972). 'Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of simian virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia Coli. *Proceedings of the National Academies of Sciences* 69, nr. 10, pp. 2901-2909.

Jasanoff, S. (2019). *Can Science make Sense of Life?* Cambridge: Polity Press.

Jasanoff, S. and B. Hurlbut (2018). 'A global observatory for gene editing'. *Nature* 555, pp. 435-437.

Jasanoff, S., B. Hurlbut, & K. Saha (2015). 'CRISPR democracy: gene editing and the need for inclusive deliberation'. *Issues in Science and Technology* 32, pp. 25-32.

Kamerstukken II 2000/2001, 27 423, nr. 3.

Kamerstukken II 2016/2017, 29323, nr. 110.

Kamerstukken II 2017/2018, 34 990, nr. 1.

Keulen, I. van & R. van Est 'Wat is de mens? Over (biomedische) technologie en mensverbetering'. Website Rathenau Instituut, 17 april 2018.

www.rathenau.nl/nl/maakbare-levens/wat-de-mens-over-biomedische-technologie-en-mensverbetering

Keulemans, M., 'Is de supermens in aantocht?' In: *De Volkskrant* 18 april 2015.

www.volkskrant.nl/wetenschap/is-de-supermens-in-aantocht~bf678e83/

Keulemans, M., 'De voortplanting gaat radicaal veranderen' In: *De Volkskrant* 9 juni 2018.

www.volkskrant.nl/wetenschap/de-voortplanting-gaat-radicaal-veranderen~b176bf81/

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (2016). *Genome Editing, Visiedocument KNAW*. Amsterdam: KNAW.

Koelewijn, J. & F. Weeda, "Ik vind het veranderen van DNA niet doodeng", In: *NRC Next* 5 januari 2019.

www.nrc.nl/nieuws/2019/01/04/ik-vind-het-veranderen-van-dna-niet-doodeng-a3127924

Kundina, O & P.P. Verbeek (2019). 'Ethics from Within: Google Glass, the Collingridge Dilemma, and the Mediated Value of Privacy'. *Science, Technology & Human values* 44, nr. 2, pp. 291-314.

Lander, E. et al. (2019). 'Adopt a moratorium on heritable genome editing'. *Nature* 567, pp. 165-168.

Ledford, H. (2015). 'The Landscape for Human Genome Editing'. *Nature* 526, pp. 310-311.

Ledford, H. (2016). 'Bitter fight over CRISPR patent heats up'. *Nature News* 529 p. 265.

Lente, V. van der (2016) 'Uitslag publieksonderzoek: zo denken wij over genmodificatie'. Website De Kennis van Nu, 27 april 2016.
dekennisvannu.nl/site/artikel/Uitslag-publieksonderzoek-zo-denken-wij-over-genmodificatie/8132

Liang, P. et al. (2015). 'CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes'. *Protein & Cell* 6, nr.5, pp. 363-372.

Lutkenhaus, R. & M. Bouman (2019). *De medianetwerken rond kiembaanmodificatie*. Gouda: Centrum Media & Gezondheid.

Ma, H. et al. (2017). 'Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos'. *Nature* 548, pp. 413-419.

Mali, P. et al. (2013). 'RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9'. *Science* 339, nr. 6121, pp. 823-826.

Mastenbroek, S. & S. Repping, 'Laat het verbod op embryokweek los'. In: *NRC Handelsblad*, 4 december 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/12/03/laat-het-verbod-op-embryokweek-los-a3009216

Maxmen, A. & D. Mallet (2015). 'Three technologies that changed genetics'. In: *Nature* 528, pp. S2-S3.

Mil, A. van, H. Hopkins & S. Kinsella (2017). *Potential uses for genetic technologies: dialogue and engagement research conducted on behalf of the royal society*. London: Hopkins van Mil.

Molder, H. te (2016). 'Reflectie: maatschappelijke discussies over gentechnologie: een kijkje achter de coulissen.' In: Mampuy, R. & F. van der Wilk (red). *Gentechdebat op scherp. Invalshoeken voor een vruchtbare dialoog*. Bilthoven: COGEM, pp. 16-18.

Molteni, M (2018) 'Now you can sequence your whole genome for just \$200'. In: *WIRED*, 19 november 2018.

www.wired.com/story/whole-genome-sequencing-cost-200-dollars

Mulder, F. 'Schaft onze soort zichzelf af?'. In: *De Groene Amsterdammer* 16 mei 2018.

www.groene.nl/artikel/wie-alles-doorziet-ziet-niets

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). *Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance*. Washington D.C.: National Academies Press.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2019) 'Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion'. Website The National Academies Press, Januari 2019.

Nuffield Council on Bioethics (2016). *Genome Editing. An Ethical Review*. Londen: Nuffield Council on Bioethics.

<http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>

Nuffield Council on Bioethics (2018). *Genome Editing and Human Reproduction. Social and Ethical Issues*. Londen: Nuffield Council on Bioethics.

<http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-and-human-reproduction-FINAL-website.pdf>

Pessers, D., 'De Grensvervaging tussen mensen beter maken en betere mensen maken'. In: *De Groene Amsterdammer* 6 september 2017.
www.groene.nl/artikel/de-aanbidding-van-het-dna

Raad van State (2016). *Nader rapport inzake het voorstel van wet, houdende wijziging van de Embryowet*. Den Haag: Raad van State.

Regalado, A., 'Exclusive: Chinese Scientists are Creating CRISPR Babies' In: *MIT Technology Review* 25 november 2018.
www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies/

Rek, W, de., 'En de mens schiep de mens'. In: *De Volkskrant* 15 oktober 2016.
www.volkskrant.nl/wetenschap/de-mensheid-perfectioneren-moeten-we-dat-willen~b9bb4c27

Rerimassie, V. & D. Stemerding (2012). *Politiek over leven. In debat over synthetische biologie*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Rijksoverheid (2017). *Vertrouwen in de toekomst. Regeerakkoord 2017-2021*.
www.rijksoverheid.nl/regering/documenten/publicaties/2017/10/10/regeerakkoord-2017-vertrouwen-in-de-toekomst

Savulescu, J. & N. Bostrom (red.) (2009). *Human enhancement*. Oxford: Oxford University Press.

Santen, G. & F. Hes, 'Eerst dialoog over modificatie embryo's'. In: *Trouw* 14 januari 2019.

Seldenrijk, R., 'Liever puur natuur dan de uiterste perfectie van designbaby's'. In: *Reformatisch Dagblad* 10 januari 2019.
www.rd.nl/opinie/liever-puur-natuur-dan-de-uiterste-perfectie-van-designbaby-s-1.1539790

Sluys, K. 'No Milk Today. Meningen over biotechnologie in ons land.' Website VPRO, 28 november 2002.
www.vpro.nl/programmas/tegenlicht/lees/bijlagen/2002-2003/de-gemiste-kans/no-milk-today.html

Smink M., et al. (2017). *Samen kennis aanboren. Verkenning van kennis en opvattingen over ultradiepe geothermie*. Den Haag, Rathenau Instituut.

Stelling, T. 'Kinderwens? Laat je niet gek maken door de ivf-industrie'. In: *De Correspondent* 19 september 2018.

decorrespondent.nl/8702/kinderwens-laait-je-niet-gek-maken-door-de-ivf-industrie/511145333468-3ba9b09e

Swierstra, T. (2009). *Willen we alles wat? Ethische controversen rondom wetenschap en technologie ontrafeld*. Den Haag: ZonMw.

Travis, J. (2015). 'Making the cut. CRISPR genome-editing technology shows its power.' *Science* 350, nr. 6267, pp. 1456-1457.

UNESCO (1997). *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights*. www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genome-and-human-rights

Verordening (EU) 536/2014 van het Europese parlement en de raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG.

<http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>

Verhoef, P. (2018). 'Los het tekort aan eicellen niet op met schimmige handel'. *Podium voor Bioethiek* 25, nr. 3, pp. 6-9.

Vries, A. de, A. et al. (2015) *Bouwstenen voor participatie*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Wert, G. de, 'Ziekten uitbannen moet kunnen'. In: *NRC Handelsblad* 22 oktober 2016.

www.nrc.nl/nieuws/2016/10/21/ziekten-uitbannen-moet-kunnen-4856226-a1527865

Wert, G. de & W. Dondorp, 'Denk aan de zieken voordat je begint over designer babies' In: *NRC Handelsblad* 5 februari 2016.

www.nrc.nl/nieuws/2016/02/05/denk-aan-de-zieken-voordat-je-begint-over-designer-1584900-a98713

Wert, G. de & W. Dondorp, 'Voor oprukkende gentechniek zijn strenge regels nodig'. In: *NRC Handelsblad* 18 december 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/12/17/voor-oprukkende-gentechniek-zijn-strenge-regels-nodig-a3060958

Wouters, M. & V. Rerimassie (2017). *De Burger aan het Woord: publieksopvattingen over moderne biotechnologie*. Capelle aan den IJssel: InSites Consulting.

Lijst van geraadpleegde krantenartikelen

Alderliest, A. & T. Boer, 'Behoud verbod op embryokweek'. In: *Trouw* 25 juni 2018.

Beers, B. van, 'Designbaby of de voortplanting van de toekomst'. In: *De Groene Amsterdammer* 8 februari 2018.

Beers, B. van, 'Waar ligt de grens tussen genezen en verbeteren?'. In: *NRC Handelsblad* 10 december 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/12/07/waar-ligt-de-grens-tussen-genezen-en-verbeteren-a3059906

Bodegom, L. van & I. Vos, 'Ons DNA vraagt om moreel debat'. In: *Nederlands Dagblad* 26 september 2017.

Boon, A. 'Knutselen aan genen roept vragen op'. In: *Reformatorisch Dagblad* 30 april 2016.

www.rd.nl/vandaag/buitenland/knutselen-aan-genen-roept-vragen-op-1.542997

Cornel, M., M. Smalbrugge & R. Haselberg, 'Denk na over de preventie van erfelijke ziekten via DNA'. In: *Trouw* 20 januari 2019.

www.trouw.nl/opinie/denk-na-over-de-preventie-van-erfelijke-ziekten-via-dna~be3743de/

Ditmars, A. van, 'Sleutelen aan de natuur? Als er niemand door lijdt, is het geen probleem' (Interview met Bas Haring & Marli Huijer). In: *Trouw* 17 mei 2018.

www.trouw.nl/religie-filosofie/sleutelen-aan-de-natuur-als-er-niemand-door-lijdt-is-het-geen-probleem~b38846b5c/

Engels, J. 'Wat nu wordt verguisd, is straks geaccepteerd' (Interview met Sjoerd Repping). In: *Trouw* 15 december 2018.

Fransen, R. 'Herschrijven genen vraagt om breed debat'. In: *Nederlands Dagblad* 8 september 2016.

www.nd.nl/nieuws/wetenschap/herschrijven-genen-vraagt-om-breed-debat.2070247.lynkx

Geesink, I. 'Kweekembryo-debat raakt aan het leven van toekomstige generaties'. In: *Trouw* 19 april 2017.

www.trouw.nl/nieuws/kweekembryo-debat-raakt-aan-het-leven-van-toekomstige-generaties~b06bac8c/

Gils, S. van 'Crispr: Vragen rond het wondermiddel voor "betere mens"'. In: *Het Financieele Dagblad* 7 april 2018.

fd.nl/morgen/1248322/crispr-vragen-rond-het-wondermiddel-voor-de-betere-mens

Gils, S. van, 'Designbaby op komst?'. In: *Het Financieele Dagblad* 19 januari 2019.

fd.nl/futures/1285708/designbaby-op-komst#

Gunst, J. 'NPV kies eigen toon in debat gentechniek'. In: *Reformatorisch Dagblad* 8 maart 2019.

www.rd.nl/vandaag/binnenland/npv-kiest-eigen-toon-in-debat-gentechniek-1.1552003

Herzberger, R. 'Deze stap had nooit gezet mogen worden'. In: *NRC Handelsblad* 1 december 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/12/01/deze-stap-had-nooit-gezet-mogen-woorden-a2878635

Houten, M. van, 'Ziektes genezen, dat wilde Jezus toch ook al?' (Interview met Martina Cornel en Matthias Smalbrugge). In: *Trouw* 15 maart 2019.

www.trouw.nl/religie-filosofie/ziektes-genezen-daar-was-jezus-christus-toch-ook-al-mee-bezig~b1719182/

Keulemans, M. 'Is de supermens in aantocht?'. In: *de Volkskrant* 18 april 2015.

www.volkskrant.nl/wetenschap/is-de-supermens-in-aantocht~bf678e83/

Keulemans, M. 'De genetische revolutie is begonnen'. In: *de Volkskrant* 24 december 2015.

www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/de-genetische-revolutie-is-begonnen~b0476b14/

Keulemans, M. 'De voortplanting gaat radicaal veranderen'. In: *de Volkskrant* 9 juni 2018.

www.volkskrant.nl/wetenschap/de-voortplanting-gaat-radicaal-veranderen~b176bf81/

Keulemans, M. 'Eigenzinnige Chinees maakte nog een genbaby – en wordt vervolgd'. In: *de Volkskrant* 21 januari 2019.
www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/eigenzinnige-chinees-maakte-nog-ee-genbaby-en-wordt-vervolgd~b562f64b/

Koelewijn, J. & F. Weeda, 'Ik vind het veranderen van DNA niet doodeng' (Interview met Sjoerd Repping). In: *NRC.next* 5 januari 2019.
www.nrc.nval/nieuws/2019/01/04/ik-vind-het-veranderen-van-dna-niet-doodeng-a3127924

Köhler, W. 'Knip, plak, crispr en.....de bruine ogen zijn blauw'. In: *NRC.next* 01 oktober 2016.
www.nrc.nl/nieuws/2016/09/30/knip-plak-crispr-en-bruine-ogen-zijn-blauw-4538594-a1524213

Mastenbroek, S. & S. Repping, 'Laat het verbod op embryokweek los'. In: *NRC Handelsblad* 4 december 2018.
www.nrc.nl/nieuws/2018/12/03/laat-het-verbod-op-embryokweek-los-a3009216

Mulder, F. 'Schaft onze soort zichzelf af?'. In: *De Groene Amsterdammer* 16 mei 2018.
www.groene.nl/artikel/wie-alles-doorziet-ziet-niets

'Een nieuwe techniek maakt het genetisch aanpassen van levende wezens, inclusief de mens, sneller en goedkoper'. In: *Nederlands Dagblad* 1 december 2015.

'Embryo's zijn te repareren'. In: *Nederlands Dagblad* 3 augustus 2017.

'Geen moratorium op onderzoek naar genbaby's'. In: *NRC handelsblad* 11 december 2015.
www.nrc.nl/nieuws/2015/12/11/geen-moratorium-op-onderzoek-naar-genbabys-1569160-a254461

Pessers, D. 'De Grensvervaging tussen mensen beter maken en betere mensen maken'. In: *De Groene Amsterdammer* 6 september 2017.
www.groene.nl/artikel/de-aanbidding-van-het-dna

Ramaker, R. 'Gentechexperiment met verbeterde baby is roekeloos'. In: *Elsevier weekblad* 5 december 2018.
www.elsevierweekblad.nl/opinie/opinie/2018/12/verbeterde-baby-156313w/

'Riskant geknutsel'. In: *Reformatorisch Dagblad* 29 maart 2017.

Rek, W. de, 'En de mens schiep de mens' (Interview met Annelien Bredenoord). In: *de Volkskrant* 15 oktober 2016.

www.volkskrant.nl/wetenschap/de-mensheid-perfectioneren-moeten-we-dat-willen~b9bb4c27/Santen, G. & F. Hes 'Eerst dialoog over modificatie embryo's'. In: Trouw, 14 januari 2019

Seldenrijk, R. 'Liever puur natuur dan de uiterste perfectie van designbaby's'. In: *Reformatorisch Dagblad* 10 januari 2019.

www.rd.nl/opinie/liever-puur-natuur-dan-de-uiteerste-perfectie-van-designbaby-s-1.1539790

Stelling, T. 'Een eikel uit een huidcel: vruchtbaarheid voor iedereen is nabij'. In: *De Correspondent* 17 februari 2017.

decorrespondent.nl/6222/een-eikel-uit-een-huidcel-vruchtbaarheid-voor-iedereen-is-nabij/365473025148-0720239a

Stelling, T. 'Kinderwens? Laat je niet gek maken door de ivf-industrie'. In: *De Correspondent* 19 september 2018.

decorrespondent.nl/8702/kinderwens-laat-je-niet-gek-maken-door-de-ivf-industrie/511145333468-3ba9b09e

Vaessen, T. 'D66 maakt de weg vrij voor industriële fabricage baby's' (Interview met Britta van Beers). In: *Het Financieele Dagblad* 23 december 2017.

fd.nl/weekend/1229975/d66-maakt-weg-vrij-voor-industriële-fabricage-van-baby-s

Voormolen, S. 'Genetisch experiment embryo's toegestaan'. In: *NRC Handelsblad* 2 februari 2016.

www.nrc.nl/nieuws/2016/02/02/genetisch-experiment-embryos-toegestaan-1584323-a1316923

Voormolen, S. 'Erfelijke DNA-fout gerepareerd in menselijk embryo'. In: *NRC Handelsblad* 3 augustus 2017.

www.nrc.nl/nieuws/2017/08/02/erfelijke-dna-fout-gerepareerd-in-menselijk-embryo-12342289-a1568719

Voormolen, S. 'Genetici denken al aan klinische embryotests'. In: *NRC Handelsblad* 4 augustus 2017.

Voormolen, S. & C. Berthelot, 'Geboren in de babyfabriek- de techniek is bijna zover'. In: *NRC Handelsblad* 27 januari 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/01/26/geboren-in-de-babyfabriek-a1589934

Voormolen, S. 'Waarom greep niemand in bij de crispr-baby's?'. In: *NRC Handelsblad* 9 maart 2019.

www.nrc.nl/nieuws/2019/03/08/babies-born-waarom-greep-niemand-in-a3952575

Wassink, J. 'Behoedzaam voorwaarts met CRISPR-Cas'. In: *De Groene Amsterdammer* 16 mei 2018.

www.groene.nl/artikel/de-evolutie-in-eigen-hand

Weeda, F. 'Wie wil er nou geen kind met goede genen?' (Interview met Marcel Zuijderland). In: *NRC Handelsblad* 29 januari 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/01/26/wie-wil-er-nou-geen-kind-met-goede-genen-a1589957

Wert, G. de & W. Dondorp, 'Denk aan de zieken voordat je begint over designer babies' In: *NRC Handelsblad* 5 februari 2016.

www.nrc.nl/nieuws/2016/02/05/denk-aan-de-zieken-voordat-je-begint-over-designer-1584900-a98713

Wert, G. de, 'Ziekten uitbannen moet kunnen'. In: *NRC Handelsblad* 22 oktober 2016.

Wert, G. de & W. Dondorp, 'Voor oprukkende gentechniek zijn strenge regels nodig'. In: *NRC Handelsblad* 18 december 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/12/17/voor-oprukkende-gentechniek-zijn-strenge-regels-nodig-a3060958

Literatuurlijst deel 2

Bates Ramirez, V. 'Designer babies, and their babies: how AI and genomics will impact reproduction'. Website SingularityHub, 14 november 2018.
singularityhub.com/2018/11/14/designer-babies-and-their-babies-where-ai-and-genomics-could-take-us/#sm.00184skat1dgod8ppj61mdr7hxulc

Beers, B. van, 'We zijn blij met de assemblage van onze iZoon' In: *De Groene Amsterdammer* 8 februari 2018.
www.groene.nl/artikel/we-zijn-blij-met-de-assemblage-van-onze-izoon

Begley, S. 'Fertility clinics around the world asked 'CRISPR babies' scientist for how-to help'. Website STAT, 28 mei 2019.
www.statnews.com/2019/05/28/fertility-clinics-asked-crispr-babies-scientist-for-how-to-help/

Bredenoord, A., W. Dondorp & G. de Wert, 'Synthetische embryo's stellen de wet op proef'. In: *De Volkskrant* 7 mei 2018.
www.nrc.nl/nieuws/2018/05/07/synthetische-embryos-stellen-de-wet-op-de-proef-a1602140

COGEM & Gezondheidsraad (2016). *Trendanalyse biotechnologie 2016. Regelgeving ontregeld*. Bilthoven: COGEM.

Dijck, R. van, 'De kinderen van Karbaat'. In: *NRC Handelsblad* 4 juli 2019.
www.nrc.nl/nieuws/2019/07/04/de-kinderen-van-karbaat-a3965797

Garderen, F. van & S. Vanderkerckhove 'Kinderwens? Voor ruim 1.000 euro kan u achterhalen of u drager bent van 1.200 erfelijke ziektes'. Website De Morgen, 23 juli 2019. www.demorgen.be/nieuws/kinderwens-voor-ruim-1-000-euro-kan-u-achterhalen-of-u-drager-bent-van-1-200-erfelijke-ziektes~bb2dafddc/

Gezondheidsraad (2016). *Prenatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad.

Gils, S. van, 'Designbaby op komst?'. In: *Het Financieele Dagblad* 19 januari 2019.
fd.nl/futures/1285708/designbaby-op-komst#

Global Market Insights 'Assisted Reproductive Technology (ART) market size worth USD 31 billion by 2023'. Website Global Market Insights, 5 juli 2016.

www.globenewswire.com/news-release/2016/07/05/853690/0/en/Assisted-Reproductive-Technology-ART-Market-size-worth-USD-31-Billion-by-2023-Global-Market-Insights-Inc.html

Jasanoff, S. & B. Hurlbut (2018). 'A global observatory for gene editing'. *Nature* 555, pp. 435-437.

Kamerstukken II, 2016/17, 29323, nr. 110.

Kamerstukken II 2017/2018, 34990, nr. 1.

Keulemans, M., 'De voortplanting gaat radicaal veranderen' In: *De Volkskrant* 9 juni 2018.

www.volkskrant.nl/wetenschap/de-voortplanting-gaat-radicaal-veranderen~b176bf81

KNOV 'NIPT beschikbaar voor alle zwangeren: resultaten eerste jaar'. Website Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen, 18 juni 2018.

www.knov.nl/actueel-overzicht/nieuws-overzicht/detail/nipt-beschikbaar-voor-alle-zwangeren-resultaten-eerste-jaar/2346

Kragten, T., 'Genetische longziekten 'wegknippen' uit het DNA van een foetus. Kan dat straks ook bij mensen?' In: *De Volkskrant* 17 april 2019.

www.volkskrant.nl/wetenschap/genetische-longziekten-wegknippen-uit-het-dna-van-een-foetus-kan-dat-straks-ook-bij-mensen~b5cb083e/

Lander, E. et al. (2019). 'Adopt a moratorium on heritable genome editing'. *Nature* 567, pp. 165-168.

Ledford, H. (2016). 'Titanic clash over CRISPR patents turns ugly'. *Nature* 537, pp. 460-461.

Liang, P. et al. (2015). 'CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes'. *Protein & Cell* 6, nr.5, pp. 363-372.

Ma, H. et al. (2017). 'Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos'. *Nature* 548, pp. 413-419.

Cyranoski, D. (2019). 'Russian biologist plans more CRISPR-edited babies'. *Nature* 570, pp. 145-146.

Mastenbroek, S. & S. Repping 'Laat het verbod op embryokweek los'. In: *NRC Handelsblad* 4 december 2018.

www.nrc.nl/nieuws/2018/12/03/laat-het-verbod-op-embryokweek-los-a3009216

Metzl, J., 'Making babies in the year 2045'. In: *The New York Times* 10 april 2019.

www.nytimes.com/2019/04/10/opinion/genetic-testing-privacy.html

Molteni, M. 'Now you can sequence your whole genome for just \$200'. Website *WIRED*, 19 november 2018.

www.wired.com/story/whole-genome-sequencing-cost-200-dollars/

PGD Nederland 'Wat is PGD? Landelijke indicatiecommissie PGD'. Website PGD Nederland, geraadpleegd op 11 maart 2019.

www.pgdnederland.nl/landelijke-indicatiecommissie-pgd

Regeling preïmplantatie genetische diagnostiek (2009, 16 februari). Geraadpleegd op 11 maart 2019, van zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2009-3177

Regalado, A. 'A third CRISPR baby may have already been born in China'. Website MIT Technology Review, 2 juli 2019.

www.technologyreview.com/s/613890/a-third-crispr-baby-may-have-already-been-born-in-china

Sheridan, C. 'Go-ahead for first in-body CRISPR medicine testing'. Website Nature Biotechnology, 14 december 2018.

www.nature.com/articles/d41587-018-00003-2

Staats, L., 'Hebben we recht op een kind?'. In: *De Volkskrant* 12 april 2018.

www.volkskrant.nl/columns-opinie/opinie-hebben-we-recht-op-een-kind~b67099d3/

Stelling, T. 'Kinderwens? Laat je niet gek maken door de ivf-industrie'. Website De Correspondent, 19 september 2018.

decorrespondent.nl/8702/kinderwens-laat-je-niet-gek-maken-door-de-ivf-industrie/511145333468-3ba9b09e

Stelling, T. 'Hoe we kinderen bleven uitstellen en zo een monster baarden: de baby-industrie'. Website De Correspondent, 23 mei 2018.

decorrespondent.nl/7338/hoe-we-kinderen-bleven-uitstellen-en-zo-een-monster-baarden-de-baby-industrie/431025563892-4ec27bb3

Stetka, B. 'A Genetic Risk Score Tries to Predict Whether a Child Will Become Obese'. Website Scientific American, 18 april 2019.
www.scientificamerican.com/article/a-genetic-risk-score-tries-to-predict-whether-a-child-will-become-obese/

TNO 'personalised nutrition is meer dan voeding afgestemd op je genen'. Website TNO, 12 oktober 2018.
www.tno.nl/nl/tno-insights/artikelen/personalised-nutrition-is-meer-dan-voeding-afgestemd-op-je-genen/

Vaessen, T., 'D66 maakt de weg vrij voor industriële fabricage baby's'. In: *Het Financieele Dagblad* 23 december 2017.
fd.nl/weekend/1229975/d66-maakt-weg-vrij-voor-industriële-fabricage-van-baby-s

Veen, M. 'Donorkinderen gedupeerd, spermadonoren alsnog anoniem' Website NOS, 4 maart 2019.
nos.nl/nieuwsuur/artikel/2274500-donorkinderen-gedupeerd-spermadonoren-alsnog-anoniem.html

Veerman, E. 'De baby-industrie'. Website De Kennis van Nu, 8 juli 2011.
dekennisvannu.nl/site/artikel/De-baby-industrie/5482

Verhoef, P. (2018). 'Los het tekort aan eicellen niet op met schimmige handel'. *Podium voor Bioethiek* 25, nr. 3, pp. 6-9.

Vermeulen, M. & T. Verkade 'Er is een Nederlands kindeke geboren op aard (uit een Mexicaanse draagmoeder, met een Amerikaanse eicel)'. Website De Correspondent, 26 december 2015.
decorrespondent.nl/3812/er-is-een-nederlands-kindeke-geboren-op-aard-uit-een-mexicaanse-draagmoeder-met-een-amerikaanse-eicel/223912435208-63f99d33

Voormolen, S. & C. Berthelot, 'Geboren in de babyfabriek- de techniek is bijna zover' In: *NRC Handelsblad* 27 januari 2018.
www.nrc.nl/nieuws/2018/01/26/geboren-in-de-babyfabriek-a1589934

Wassink, J., 'Behoedzaam voorwaarts met CRISPR-Cas'. In: *De Groene Amsterdammer* 16 mei 2018.
www.groene.nl/artikel/de-evolutie-in-eigen-hand

Wert, G. de & W. Dondorp, 'Voor oprukkende gentechniek zijn strenge regels nodig'. In: *NRC Handelsblad* 18 december 2018.
www.nrc.nl/nieuws/2018/12/17/voor-oprukkende-gentechniek-zijn-strengere-regels-nodig-a3060958

World Health Organization (2019). *Statement on governance and oversight of human genome editing*.
www.who.int/news-room/detail/26-07-2019-statement-on-governance-and-oversight-of-human-genome-editing

Wouters, M. & V. Rerimassie (2017). *De Burger aan het Woord: publieksopvattingen over moderne biotechnologie*. Capelle aan den IJssel: InSites Consulting.

Bijlage 1: Lijst met geïnterviewden

Naam	Organisatie & functie
Kirsten van Spronsen	Erfocentrum - Communicatieadviseur
Jeroen Wiegertjes	NEMO Kennislink – Manager wetenschapscommunicatie
Robert Hofstra	Erasmus MC – Hoogleraar Humane Genetica / Afdelingshoofd Klinische Genetica
Geert Hamer	Amsterdam UMC – Universitair docent
Dubbelinterview: -Lidewij Henneman -Ivy van Dijke	Nederlandse Associatie voor Community Genetics en Public Health Genomics (NACGG) -Bestuurslid (voorzitter) -Bestuurslid
Martina Cornel	Amsterdam UMC – Hoogleraar Community Genetics en Public Health Genomics
Diederik van Dijk	NPV - Directeur
Dubbelinterview: -Marjolein Kriek -Gijs Santen	Leiden University Medical Centre (LUMC) -Klinisch geneticus -Klinisch geneticus
Dubbelinterview: -Wendy Rodenburg -Korienke Smit	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum Gezondheidsbescherming, Centrum Veiligheid Stoffen & Producten, Afdeling Gentechnologie en Biologische Veiligheid -Wetenschappelijk onderzoeker -Beleidsadviseur & Coördinator Safe-by-Design in educatie
Cor Oosterwijk	Vereniging Samenwerkende Ouder en Patiëntenorganisaties (VSOP) - Directeur
Dubbelinterview: Martine Bouman Roel Lutkenhaus	Centrum Media & Gezondheid (CMG) -Wetenschappelijk directeur Centrum Media & Gezondheid en Bijzonder Hoogleraar Entertainment Media and Social Change, Erasmus Universiteit -Mediastrategie en onderzoeker
Jan van de Venis	Lab Toekomstige Generaties – Ombudspersoon Toekomstige Generaties
Arend Jan Waarlo	Universiteit Utrecht - Emeritus VSOP hoogleraar persoonlijke en maatschappelijke oordeelsvorming rond erfelijkheid en gezondheid / COGEM lid subcommissie ethische en maatschappelijke aspecten
Gerard Hilhorst	Belangenvereniging Van Kleine Mensen - lid

Bijlage 2: Deelnemers scenarioworkshop

Deelnemer	Werkzaam bij
Edwin Cuppen	UMCU, Center for Molecular Medicine, sectie Genetica
Alwin Derijck	Amsterdam UMC – Locatie AMC, Center for Reproductive Medicine; Registerlid Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM)
Bernard Roelen	Universiteit Utrecht, departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren
Susana Chuva de Sousa Lopez	LUMC, afdeling Anatomie en Embryologie
Marianne Boenink	Universiteit Twente, Wijsbegeerte
Britta van Beers	Vrije Universiteit, afdeling Rechtstheorie en rechtsgeschiedenis
Peter Joosten	Wetenschapsjournalist en publicist (peterjoosten.net)
Adriana Kater-Kuipers	Erasmus Universiteit, Medische Ethiek
Sam Riedijk	Erasmus MC, Afdeling Klinische Genetica
Karin Diderich	Erasmus MC, Afdeling Klinische Genetica
Lianne Ruitenbeek	NPV – Zorg voor het leven
Marc van Mil	UMCU, Universiteit Utrecht, Biomedische Wetenschappen
Ruth Mampuys	Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Erasmus School of Law
Michelle Habets	Rathenau Instituut
Dirk Stemerding	Zelfstandig onderzoeker Biotechnologie en Samenleving
Diewertje Houtman	Erasmus MC, Afdeling Klinische Genetica

Bijlage 3: Methode toekomstscenario's

Tijdspanne

De toekomstscenario's aan het einde van dit rapport spelen zich af in het jaar 2039, over twintig jaar. Dit is ver genoeg in de toekomst om los te komen van de huidige situatie, maar geen 'onbereikbare toekomst'. Twintig jaar ligt voor veel mensen nog binnen hun levensverwachting. Tegelijkertijd is het lang genoeg om de eerste genetisch aangepaste baby's - die in 2018 in China zijn geboren - te zien uitgroeien tot jongvolwassenen. In 2039 worden zij 21 en kunnen ze intussen zelf kinderen hebben gekregen.

Binnen die periode van twintig jaar is het denkbaar dat laboratoriumonderzoek naar het genetisch aanpassen van embryo's plaatsvindt, dat er onderzoek wordt gedaan waarbij genetisch aangepaste kinderen worden geboren, en dat het aanpassen van DNA in embryo's een reële optie wordt in de (medische) voortplantingspraktijk.

Vraagstelling

Bij de ontwikkeling van de toekomstscenario's stond de volgende vraagstelling centraal: hoe ziet de samenleving er over twintig jaar mogelijk uit op het gebied van gezondheid, zorg, welzijn, zwangerschap en voortplanting? En wat is daarin de rol van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen?

Om die vraag te beantwoorden, stelden we de volgende deelvragen.

1. Welke ontwikkelingen en gebeurtenissen op het gebied van wetenschap en techniek hebben mogelijk invloed op het gebruik van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen?
2. Hoe zal de wetenschappelijke praktijk, en de praktijk rond zwangerschap en voortplanting, eruit kunnen zien als gevolg van het (in meer of mindere mate) ter beschikking komen van nieuwe voortplantingstechnologie - en in het bijzonder van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen?
3. Hoe zouden de wetenschappelijke praktijk, en de praktijk rond zwangerschap en voortplanting, economisch georganiseerd kunnen zijn (dus het economische systeem van deze praktijken)?
4. Hoe zou kiembaanmodificatie op nationaal en internationaal niveau kunnen worden gereguleerd? En welke gevolgen heeft een ongelijk (internationaal) speelveld?
5. Welke invloed heeft de beschikbaarheid van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen op de normen en waarden

rond voortplanting, gezondheid, zorg en welzijn? En vice versa: welke invloed hebben normen en waarden rond voortplanting, gezondheid, zorg en welzijn op het wel of niet beschikbaar maken van deze technieken en hoe?

De ontwikkeling van de scenario's volgde een zestal stappen, die we hieronder toelichten.

1. Literatuuronderzoek en expertinterviews

Met behulp van literatuuronderzoek en interviews met experts maakten we een overzicht van relevante ontwikkelingen. We keken ook naar de maatschappelijke en ethische dilemma's die samenhangen met de ontwikkeling, introductie en het gebruik van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen in verschillende praktijken rond voortplanting, gezondheid, zorg en welzijn. Een lijst van deze literatuur en de namen van de experts zijn te vinden aan het einde van deel 1 van dit rapport en in bijlage 2. Met behulp van een scenarioworkshop werd verdere input en verduidelijking verkregen (zie punt 6).

Aan de hand van de geraadpleegde literatuur en de interviews met experts zijn de belangrijkste trends en ontwikkelingen geïdentificeerd en beschreven, verdeeld over zes variabelen:

- wetenschap en technologie,
- nationale wet- en regelgeving,
- internationale wet- en regelgeving,
- de praktijk van zwangerschap en voortplantingsgeneeskunde,
- de economische organisatie van wetenschap,
- maatschappelijke ontwikkelingen.

2. Identificeren van drijvende krachten achter die ontwikkelingen

De onderscheiden trends en ontwikkelingen komen voort uit drijvende krachten, zoals geopolitieke verhoudingen of veranderende normen en waarden rond zwangerschap en voortplanting. Het identificeren en beschrijven van zulke drijvende krachten is belangrijk om prikkelende, maar plausibele toekomst te schetsen. In de volgende paragraaf beschrijven we dit soort drijvende krachten achter de ontwikkelingen die in de scenario's centraal staan.

3. Identificeren van twee kernvariabelen

Om duidelijk te onderscheiden scenario's te ontwikkelen, die ook verschillende mogelijke maatschappelijke ontwikkelingen (inclusief effecten op verschillende praktijken) schetsen, zijn vervolgens twee kernvariabelen gekozen.

Het kenmerk van die kernvariabelen is dat ze een hoge mate van onzekerheid kennen en een grote impact hebben op de toekomstige werelden die worden geschetst.

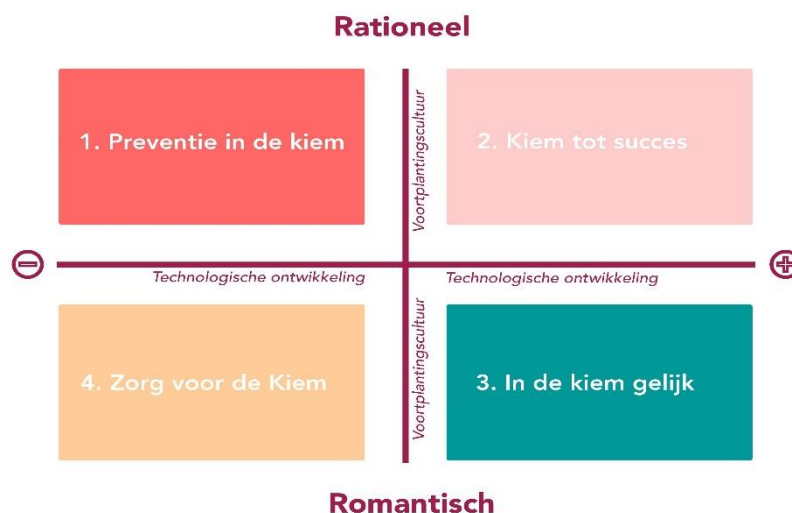
Op basis van literatuuronderzoek en de interviews met experts zijn de volgende twee kernvariabelen gekozen:

- De snelheid (en succes) waarmee **wetenschap en technologie zich ontwikkelen** rond het gebruik van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen.
- De **cultuur van voortplanting en zwangerschap**. Deze kan meer 'rationeel' zijn (met nadruk op het controleren van risico's en optimaliseren van de verhouding tussen kosten en baten) of meer 'romantisch' (nadruk op natuurlijkheid, ontplooiing, en een holistische benadering van gezondheid, zwangerschap en voortplanting).

4. Vier kwadranten

Op basis van de twee kernvariabelen zijn vier kwadranten gemaakt (zie figuur 4). Per kwadrant is een ruwe versie van een scenario uitgewerkt aan de hand van de hierboven beschreven zes variabelen (met hun eigen ontwikkelingen) en de onderliggende drijvende krachten. Figuur 5 legt de scenariomethode stapsgewijs uit.

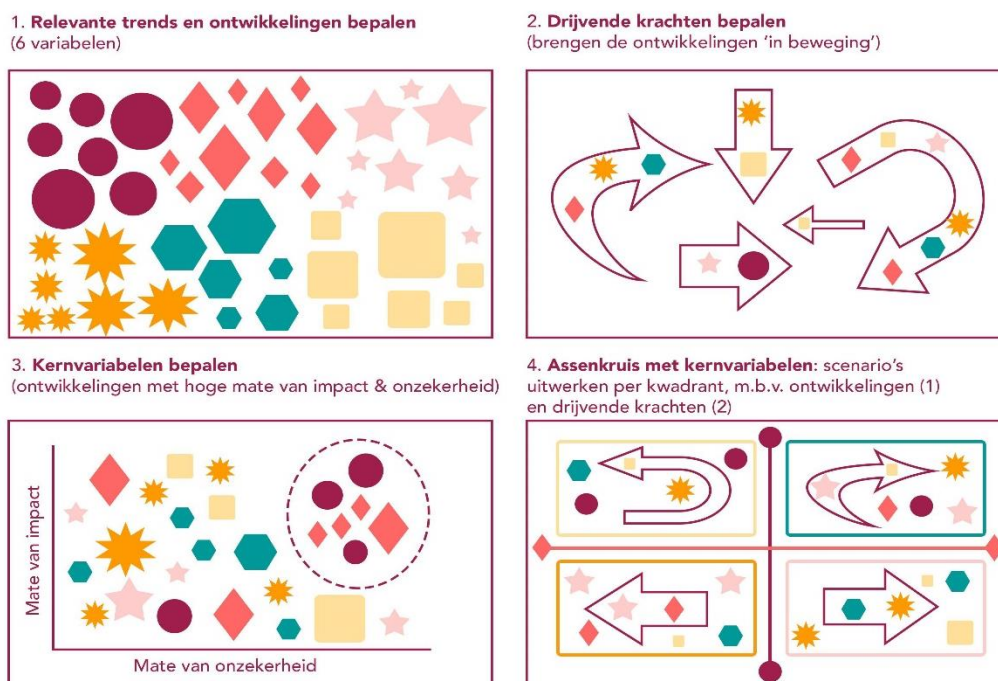
Figuur 4 De scenario's in vier kwadranten



5. Scenarioworkshop

In een workshop met zestien experts, die ieder een andere achtergrond hebben (in onder meer de zorg, wetenschap, ethiek en filosofie), zijn de ruwe scenario's aangescherpt en verder uitgewerkt. In de eerste van twee rondes werd de inhoud van elke scenario uitgewerkt, terwijl in de tweede ronde per scenario de ethische en maatschappelijke dilemma's werden besproken die in dat scenario aan bod komen. Een lijst met deelnemers aan deze workshop is te vinden in bijlage 2.

Figuur 5 Aanpak scenariomethode in stappen



Bron: Rathenau Instituut

De drijvende krachten

Er zijn verschillende drijvende krachten die invloed hebben op de zes variabelen die we eerder beschreven (wetenschap en technologie; nationale wet- en regelgeving; internationale wet- en regelgeving; praktijk van zwangerschap en voortplantingsgeneeskunde; de economische organisatie van wetenschap; maatschappelijke ontwikkelingen). Deze variabelen beïnvloeden op hun beurt of, en hoe, *genome editing* technieken worden gebruikt om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen. Ook beïnvloeden ze de inbedding daarvan in voortplantings- en wetenschappelijke praktijken.

We identificeerden vijf drijvende krachten die belangrijk zijn bij de ontwikkelingen (trends) in de zes variabelen.

Ten eerste is dat het streven om leed te voorkomen. Ernstige erfelijke aandoeningen kunnen veel leed veroorzaken, en kunnen misschien worden voorkomen door de genen van een toekomstig kind aan te passen met behulp van *genome editing* technieken. Deze mogelijkheid is een belangrijke drijfveer achter de recente wetenschappelijke ontwikkelingen, en speelt een grote rol in de ethische verantwoording ervan. In dit geval wordt kiembaanmodificatie voorgesteld als een preventieve, gezondheidbevorderende maatregel. Streven naar het voorkomen van leed kan aan de andere kant ook remmend werken op de introductie van *genome editing* technieken. Het aanpassen van DNA van toekomstige kinderen kan onbedoelde, schadelijke effecten hebben voor toekomstige kinderen en generaties. Daarom is volgens veel experts een hoge mate van voorzorg nodig, en moeten er strenge eisen worden gesteld aan veiligheid en effectiviteit. In hoeverre er wordt gestreefd naar het voorkomen van leed bij toekomstige kinderen door het aanpassen van erfelijk DNA, hangt onder andere af van de ervaren morele plicht om zulk leed te voorkomen. Zowel op het niveau van ouders ten opzichte van hun toekomstige kinderen, als van de overheid ten opzichte van de algehele volksgezondheid en van zorgprofessionals tegenover hun patiënten. Ook de wetenschappelijke gemeenschap voelt hierin een morele verplichting.

Een tweede drijvende kracht is de competitieve cultuur in de internationale wetenschap (Rathenau Instituut, 2018) waardoor wetenschappers 'doorbraken' najagen, graag de eerste willen zijn met een ontdekking en steeds nieuwe experimenten moeten doen om te publiceren. In het huidige wetenschapssysteem worden individuele wetenschappers in belangrijke mate 'beloond' voor, of afgerekend op, de hoeveelheid output die ze leveren. Deze competitieve cultuur kan op gespannen voet staan met zorgvuldigheid en het doordenken van de brede maatschappelijke gevolgen van onderzoek.

Bovendien is er concurrentie tussen landen: landen willen wetenschappelijk gezien graag voorop lopen, of in ieder geval niet te ver achterop, uit angst 'de boot te missen', of hun kennispositie kwijt te raken. Rondom kiembaanmodificatie en CRISPR-Cas9 is er een actieve internationale gemeenschap van wetenschappers en wetenschappelijke organisaties. Zo zijn er in 2015 en 2018 twee *Global Summits on Human Gene Editing* georganiseerd, waarbij nieuwe ontwikkelingen op het gebied van het aanpassen van menselijk DNA werden besproken. Daar was tegelijkertijd ook discussie over de mogelijke consequenties ervan, en de voorwaarden die eraan zouden moeten worden gesteld⁵¹.

51 Zie hiervoor: <http://nationalacademies.org/gene-editing/index.htm> en www.nationalacademies.org/gene-editing/2nd_summit.

De besprekingen in de internationale gemeenschap konden echter niet voorkomen dat de Chinese onderzoeker He Jiankui in 2018 aankondigde dat hij het genoom van twee baby's had aangepast.

Een derde drijvende kracht is de industrie rond voortplanting en vruchtbaarheid (Veerman 2011; Stelling, 2018). Wereldwijd gaat er veel geld om in vruchtbaarheids- en voortplantingstechnologie. In de meeste landen zijn vruchtbaarheidsklinieken vaak private ondernemingen (Nederland is daarin een uitzondering). Deze industrie heeft er belang bij om een zo groot mogelijke markt te creëren en te bedienen door veel verschillende producten en diensten aan te bieden, in plaats van alleen medisch effectieve zorg, zoals in Nederland het streven is (Mastenbroek & Repping, 2018). Het aanbod van commerciële voortplantingsbehandelingen is vaak niet bewezen effectief, of zelfs bewezen niet effectief. Ondanks dat experts nut en noodzaak van dergelijke behandelingen in twijfel trekken, groeit het aanbod en het gebruik ervan wereldwijd. Binnen een week nadat bekend werd dat de eerste genetisch gemodificeerde baby's waren geboren, namen meerdere vruchtbaarheidsklinieken, onder andere uit Dubai, contact op met de verantwoordelijke Chinese wetenschapper. Ze vroegen hem om hulp omdat ze het genetisch aanpassen van embryo's graag in hun aanbod voor wensouders willen opnemen (Begley, 2019).

Een vierde drijvende kracht is de wens van ouders om gezonde, genetisch eigen kinderen te krijgen. Wensouders kunnen hier veel voor over hebben. Daarnaast maken veel ouders keuzes op basis van het idee dat je 'toch het beste wil voor je kind'. Vanuit die overtuiging willen ze hun kind behoeden voor ernstige erfelijke aandoeningen (de Wert & Dondorp, 2018). Naast het verlangen naar een genetisch eigen, gezond kind, speelt ook mee hoe binnen de Nederlandse samenleving de legitimiteit daarvan wordt beoordeeld. In onze huidige samenleving wordt het krijgen van een gezond, genetisch eigen kind gezien als een legitieme wens, waarvoor indien nodig medische behandeling (en bekostiging daarvan) beschikbaar moet zijn.

Tot slot speelt de perceptie van de invloed van DNA op ons lichaam en leven mee. Er is steeds meer kennis over de invloed van genen op persoonlijke eigenschappen, ziekte en gezondheid. Ook heeft het brede publiek steeds meer toegang tot genetische tests waarmee ze persoonlijke genetische informatie kunnen verkrijgen. Maar de ideeën die mensen hebben over de genetische basis van hun eigenschappen worden deels beïnvloed door berichten in populaire media en door het (groeierende) aanbod van commerciële bedrijven die DNA-tests aanbieden op basis waarvan eigenschappen kunnen worden vastgesteld (intelligentie, het optimale dieet, etc.). Hierdoor overschatten sommige mensen in hoeverre hun leven en lichaam worden bepaald door hun DNA, en mogelijk overschatten ze daardoor ook de mogelijkheden om in te grijpen door het aanpassen van erfelijk DNA.

Hetzelfde geldt voor een soms te simplistische voorstelling van de technologie zelf: 'CRISPR als knippen-en-plakken in DNA' kan een (mogelijk) te optimistisch beeld geven van de risico's en mogelijkheden van de technologie. Ook de publieke perceptie van andere toepassingsgebieden van genetische modificatietechnologie (bijvoorbeeld in de landbouw) heeft invloed op de verwachtingen en percepties van het brede publiek (Wouters & Rerimassie, 2017). Deze publieke percepties kunnen sterk verschillen van die van experts.

Ontwikkelingen per variabele

In deze paragraaf beschrijven we de relevante trends en ontwikkelingen rondom kiembaanmodificatie voor zes variabelen:

- wetenschap en technologie,
- nationale wet- en regelgeving,
- internationale wet- en regelgeving,
- de praktijk van zwangerschap en voortplantingsgeneeskunde,
- de economische organisatie van wetenschap,
- maatschappelijke ontwikkelingen.

Deze variabelen hebben invloed op of, en hoe, *genome editing* technieken voor het aanpassen van DNA van toekomstige kinderen zullen worden gebruikt. Ook beïnvloeden ze de inbedding daarvan in voortplantings- en wetenschappelijke praktijken. De trends en ontwikkelingen zijn geïdentificeerd aan de hand van veelal dezelfde literatuur als in deel 1 van dit rapport, en de interviews met experts, zoals beschreven in hoofdstuk 3. Daardoor zal de informatie deels overlappen met deel 1. We hebben echter een uitgebreide beschrijving toegevoegd, om ervoor te zorgen dat dit deel ook los daarvan te lezen is.

Wetenschap en technologie

In de huidige (biomedische) wetenschap is de *genome editing* techniek CRISPR-Cas9 een *hot topic* (COGEM & Gezondheidsraad, 2016). CRISPR wordt gebruikt als onderzoekstool, bijvoorbeeld om de functie van genen en hoe de genen zich uiten (genexpressie) te onderzoeken. Ook als technologie is het onderwerp van onderzoek. Dit onderzoek heeft als doel om deze vorm van *genome editing* techniek te optimaliseren. De mogelijke toepassingen van CRISPR zijn breed: vaak genoemde gebieden voor toepassing zijn bacteriën, planten (landbouw), dieren (veeteelt, proefdieren), volwassenen (gentherapie) en embryo's (kiembaanmodificatie). Onderzoeken in verschillende toepassingsgebieden kunnen elkaar versterken (als inzichten en doorbraken in het ene gebied ook toepasbaar zijn in het andere), maar ook afremmen (bij incidenten of tegenvallende resultaten).

In mensen wordt naast onderzoek naar het aanpassen van DNA in embryo's, ook onderzoek gedaan naar *somatische gentherapie*: het behandelen of genezen van ziektes door het DNA van lichaamscellen te wijzigen. Inmiddels hebben onderzoekers (*in vitro* – dus niet in een levend mens) met CRISPR-Cas9 taaislijmziekte kunnen genezen in longcellen, bloedcellen gerepareerd met sikkelcelanemie (een recessieve erfelijke aandoening waarbij het hemoglobine afwijkend is) en de ziekte van Duchenne (een ernstige erfelijke spierziekte) verholpen in spiercellen (Wassink, 2018). In de VS is eind 2018 toestemming gegeven voor een klinische trial (dus in levende mensen) naar de behandeling van erfelijke blindheid met CRISPR-Cas9. Ook heeft de FDA, de Amerikaanse Food and Drug Administration, een behandeling voor thalassemie (een erfelijke bloedziekte) goedgekeurd, waarbij bloedstamcellen buiten het lichaam genetisch worden aangepast en daarna weer terug in het lichaam worden gebracht (Sheridan, 2018). Een uitdaging hierbij is om met CRISPR-Cas9 een voldoende aantal cellen te bereiken en om iedere cel afzonderlijk op de juiste manier genetisch aan te passen. Recent lukte het onderzoekers in de VS om een mutatie die taaislijmziekte veroorzaakt, weg te knippen in het DNA in de longen van een muizen-foetus. Hiermee zou deze ziekte al voor de geboorte kunnen worden voorkomen, zonder dat er overerfbare aanpassingen worden gemaakt in het DNA.

Recent onderzoek naar het aanpassen van erfelijk DNA

Kiembaanmodificatie, waar het huidige rapport en de dialoog zich op richten, onderscheidt zich van somatische gentherapie doordat genen worden aangepast in geslachtscellen (ei- of spermacellen) of een vroeg embryo (net bevruchte eicel). Alle cellen die hieruit groeien zullen daardoor de aangebrachte aanpassing in het DNA hebben. De baby die uit zo'n embryo wordt geboren, heeft dus een aangepast genoom, in al zijn of haar cellen, inclusief de geslachtscellen. Bij voortplanting zal het nageslacht van die baby daarom ook het aangepaste gen overerven.

In april 2015 deden onderzoekers in China voor het eerst experimenten om het DNA van (niet levensvatbare) menselijke embryo's aan te passen met CRISPR-Cas9 (Liang et al., 2015). In 2017 is het onderzoekers in de Verenigde Staten voor het eerst gelukt om een defect gen in een embryo te 'repareren' (Ma et al., 2017). De Chinese onderzoeker He Jiankui meldde in november 2018 dat hij een tweeling geboren had laten worden nadat hij in het lab, tijdens de embryonale fase, een van hun genen had aangepast (Regalado, 2018). Inmiddels gaan er geruchten dat er een derde genetisch aangepaste baby is geboren (Regalado, 2019), en heeft een Russische wetenschapper aangekondigd meer *genome edited* baby's te willen maken (Cyranoski, 2019).

Alternatieve technieken

Naast ontwikkelingen op het gebied van het aanpassen van het erfelijk DNA van de mens, vinden er gelijktijdig andere wetenschappelijke ontwikkelingen plaats binnen de voortplantingsgeneeskunde, die de toekomst van de voortplanting (eveneens) verregaand kunnen gaan veranderen (Keulemans, 2018). Relevante voorbeelden hiervan zijn:

- in vitro gametogenese (IVG): in het laboratorium lichaamscellen herprogrammeren tot geslachtscellen (Van Beers, 2018);
- eicellen uit eierstokweefsel opkweken;
- 'synthetische embryo's' tot stand brengen. Dit zijn structuren van embryonale of geherprogrammeerde stamcellen met embryo-achtige kenmerken (Bredenoord, Dondorp & De Wert, 2018);
- kunstmatige baarmoeders;
- een toename van genetische screeningsmogelijkheden zoals *whole genome sequencing* of dragerschapsscreening (Metzl, 2019).

Met name in combinatie kunnen deze technieken grote impact hebben. Als met IVG eenvoudig ei- en zaadcellen kunnen worden gemaakt, wordt het daardoor mogelijk om op grote schaal embryo's te maken met donorcellen die gekweekt kunnen worden. Van al deze embryo's kan het volledige genoom worden gescreend met nieuwe sequencing- en analysetechnieken. Na het maken van eventuele genetische aanpassingen, wordt vervolgens het embryo met het beste genenpakket in de baarmoeder geplaatst (Van Beers, 2018).

Als één innovatie via regelgeving wordt afgeremd of verboden, kan dat betekenen dat wetenschappers zich meer richten op het ontwikkelen van alternatieven, die daarmee sneller een weg zullen vinden naar de praktijk. Zo hebben eerdere restricties op het gebruik van embryonale stamcellen voor onderzoek bijgedragen aan de ontwikkelingen rond geïnduceerde, pluripotente stamcellen (IPS).⁵² Parallele onderzoeksgebieden zijn dus nauw verbonden, en kunnen elkaar op complexe wijze beïnvloeden.

Als het bijvoorbeeld mogelijk wordt om met IVG eicellen en zaadcellen te produceren uit huidcellen, kunnen op grote schaal embryo's tot stand worden gebracht. Dit kan grote invloed hebben op de toepassing van embryoselectie. Bij embryoselectie worden embryo's geselecteerd die bepaalde genetische afwijkingen niet vertonen. Als er meer embryo's zijn om uit te kiezen, hebben ouders een grotere kans op een embryo dat niet ziek is of geen drager is. Op dit moment moeten er eerst ei- en zaadcellen worden verkregen van de wensouders.

⁵² Dit zijn lichaamscellen die als het ware worden geherprogrammeerd, waardoor ze zich vrijwel identiek aan embryonale stamcellen gaan gedragen. In principe kunnen zulke cellen differentiëren tot ieder celtype.

Het verkrijgen van eicellen is een tijdrovend en belastend proces waaraan gezondheidsrisico's voor de vrouw verbonden zijn. Doorgaans kunnen hiermee 8-10 eicellen worden verkregen, wat betekent dat er dus maximaal dat aantal embryo's tot stand worden gebracht. Als er meer embryo's kunnen worden gemaakt, verhoogt dat de kans dat er een onaangedaan embryo bij zit. Wanneer IVG het mogelijk maakt om in plaats van tien, honderden of zelfs duizenden embryo's tot stand te brengen, vergroot dit de kans dat daar een embryo tussen zit dat bepaalde ongewenste genen niet heeft, en andere gewenste genen juist wel. In sommige gevallen zou dit een alternatief kunnen zijn voor het aanpassen van genen in embryo's.

Ook neemt het slagingspercentage van ivf ieder jaar iets toe (Voormolen & Berthelot, 2018). Als dat doorzet, zouden stellen die wel vruchtbaar zijn en geen ernstige erfelijke aandoening hebben, het steeds meer als reële optie kunnen gaan zien om gebruik te maken van ivf, om zo ook toegang te hebben tot pre-implantatie diagnostiek; eventueel in combinatie met selectie of het aanpassen van het erfelijk DNA met *genome editing*. Daarmee kunnen ze dan een embryo met ongewenste genetische eigenschappen vermijden of juist een embryo met gewenste genetische eigenschappen kiezen.

Ook ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige intelligentie (AI) en big data analyse zullen een rol spelen in de ontwikkeling van kiembaanmodificatie - vooral als het gaat om het beïnvloeden van erfelijke ziekten met een complexere genetische basis, of andere (niet-monogenetische) eigenschappen zoals intelligentie of muzikaliteit (Bates Ramirez, 2018). Het samenbrengen en analyseren van grote hoeveelheden data kan helpen om het inzicht te vergroten in de genetische basis van dergelijke aandoeningen en eigenschappen (Stetka, 2019). Daarnaast wordt het steeds goedkoper om je hele genoom in kaart te laten brengen: inmiddels kan dit al voor slechts 200 dollar (Molteni, 2018).

Tot slot zijn er ontwikkelingen die het op termijn mogelijk kunnen maken om *genome editing* technieken toe te passen zonder ivf. Een voorbeeld hiervan is i-GONAD - *improved genome editing via oviductal nucleic acids delivery* (Takbayashi, 2018). Hierbij worden via een kleine ingreep de voor modificatie benodigde componenten in de eileider geplaatst. Daarna wordt door middel van elektrische spanning het membraan van de in de eileider afdalende bevruchte eicel poreus gemaakt, zodat de genetische aanpassing in het lichaam van de vrouw kan plaatsvinden. Deze i-GONAD-techniek omzeilt complexe in-vitroprocedures, en maakt kiembaanmodificatie in sommige gevallen dus mogelijk zonder ivf. De techniek heeft wel nadelen.

Er kan niet voorafgaand aan de zwangerschap (het moment dat de bevruchte eicel zich in de baarmoeder innestelt) gecontroleerd worden of de genetische modificatie gelukt is. Daarnaast blijft deze techniek belastend, zeker vergeleken met natuurlijke conceptie.

Nationale wet- en regelgeving

In de Embryowet staat dat het verboden is om een zwangerschap tot stand te brengen met kiembaancellen (geslachtscellen of embryo's) waarvan het genetisch materiaal in de kern is aangepast (Embryowet art. 24 lid g). Daarnaast is het verboden om embryo's speciaal voor wetenschappelijk onderzoek tot stand te brengen (Embryowet art. 24 lid a) en om een embryo buiten het menselijk lichaam zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen (Embryowet art. 24 lid e). Het eerste verbod maakt klinische toepassing van *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen onmogelijk (behalve als het DNA buiten de kern, zoals mitochondriaal DNA, wordt aangepast). Het tweede verbod bemoeilijkt het onderzoek ernaar. Voorwaarde voor effectieve *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen is namelijk dat de genetische modificatie plaatsvindt in alle cellen in een embryo. Dit kan alleen als het embryo nog maar uit één of enkele cellen bestaat - vlak na de bevruchting - en niet bij een restembryo van enkele dagen oud, dat inmiddels uit teveel cellen bestaat.⁵³ Ook ervaren onderzoekers de 'veertiendagen grens' vaak als een belemmering voor hun onderzoek (Stelling, 2017).

Om onderzoek naar en toepassing van *genome editing* technieken voor het aanpassen van het DNA van toekomstige kinderen mogelijk te maken, zijn dus wetswijzingen nodig. In 2016 diende de toenmalige minister van VWS een voorstel in om de Embryowet te verruimen, zodat het (onder voorwaarden) mogelijk wordt om embryo's speciaal voor onderzoek te kweken (*Kamerstukken II, 2016/17, 29323, 110*). Hierdoor zou onderzoek naar het aanpassen van het erfelijk DNA met *genome editing* technieken in menselijke embryo's mogelijk worden, naast andere typen onderzoek (bijvoorbeeld onderzoek dat inzicht geeft in de vroege ontwikkeling van het embryo, en onderzoek dat helpt ivf te verbeteren). Dit plan is bij de kabinetsformatie van het huidige kabinet weer teruggedraaid. Het huidige kabinet houdt vast aan het beleid dat dergelijke (ethisch gevoelige) wetswijzigingen pas in de Tweede Kamer worden besproken als er eerst maatschappelijke dialoog heeft plaatsgevonden (*Kamerstukken II 2017/2018, 34990, nr. 1*).

Huidige wet- en regelgeving omtrent embryoselectie wordt vaak genoemd als voorbeeld voor het vormgeven van beleid rond *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen.

53 Zie in het rapport hoofdstuk 1 voor meer informatie.

De Landelijke Indicatiecommissie PGD besluit bij welke aandoeningen embryoselectie is toegestaan (Regeling PGD, 2009), en beoordeelt of aanvragen voor nieuwe indicaties binnen de grenzen vallen van wat maatschappelijk en ethisch aanvaardbaar is (PGD Nederland, 2019). Een belangrijke voorwaarde daarbij is dat het gaat om het voorkomen van een ernstige, erfelijke aandoening. Deze regelgeving rond embryoselectie heeft de afgelopen jaren succesvol voorkomen dat er een hellend vlak richting mensverbetering is ontstaan. Er is echter onenigheid over de vraag of dit ook het geval is als een vergelijkbare regeling wordt getroffen voor *genome editing* technieken om het DNA van toekomstige kinderen aan te passen. In theorie heeft kiembaanmodificatie namelijk een grotere capaciteit voor mensverbetering dan embryoselectie. Embryoselectie zou theoretisch gezien gebruikt kunnen worden om op wenselijk eigenschappen, zoals intelligentie, te selecteren. Maar met embryoselectie zijn de mogelijkheden veel beperkter, omdat er per behandeling maar ongeveer tien embryo's zijn om uit te kiezen, en omdat het genoom van deze embryo's is ontstaan door natuurlijke recombinaat van het bestaande genetisch materiaal van de wensouders. Met kiembaanmodificatie kan door gerichte aanpassingen een embryo tot stand worden gebracht met een genoom dat (realistisch gezien) nooit door natuurlijke recombinaat tot stand had kunnen komen. Daarnaast is het in theorie mogelijk om genetische varianten aan te brengen die in de natuur niet voorkomen (zie bijvoorbeeld: Van Gils, 2019).

Internationale wet- en regelgeving

Op dit moment is er geen internationale wet- en regelgeving die klinische toepassing van het veranderen van het erfelijk DNA van de mens goedkeurt. Het internationale landschap van wet- en regelgeving is een lappendeken van landen met een strikte wetgeving (of verbod), landen met een principeverbod of gedragsregels (die niet juridisch bindend zijn), landen met onduidelijke regelgeving, en landen zonder relevante regelgeving (Van Gils, 2019).⁵⁴ Inmiddels (zeker sinds de geboorte van de eerste genetisch gemodificeerde baby's in China) gaan er steeds meer stemmen op om wet- en regelgeving globaal op elkaar af te stemmen. Zo zijn er verschillende voorstellen gedaan voor commissies en samenwerkingsverbanden om internationaal toezicht op kiembaanmodificatie te organiseren. Vorig jaar pleitten sociologen Sheila Jasanoff en John Hurlbut voor een *global observatory* voor genome editing, een internationaal netwerk van academici en organisaties die een brede globale dialoog ondersteunen en op gang brengen (Jasanoff & Hurlbut, 2018). Recent hield een aantal toonaangevende wetenschappers een pleidooi voor een globaal moratorium op klinische toepassing van kiembaanmodificatie.

54 Uit FD (18-1-2019), 'Laveren tussen God en Wetenschap'.

Ze riepen op om de nationale (of Europese) besluitvorming in te bedden in een wereldwijd *framework* dat er op toeziet dat het proces van nationale besluitvorming zorgvuldig, transparant en besproken is (Lander et al., 2019). Daarnaast heeft de World Health Organization (WHO) een expert-adviescommissie opgericht voor het ontwikkelen van wereldwijde standaarden voor *governance* en toezicht rond het aanpassen van het erfelijk DNA van de mens. Deze commissie heeft er in een statement toe opgeroepen dat regelgevende of ethische instanties tot nader order in geen enkel land toestemming geven voor het aanbrengen van erfelijke genetische aanpassingen bij mensen.

Tegelijkertijd trekt nieuwe technologie zich weinig van landgrenzen aan. Bij (controversiële) voortplantingstechnologie zie je nu al dat wensouders en wetenschappers naar het buitenland reizen om beperkende regelgeving in hun eigen land te omzeilen (Vermeulen & Verkade, 2015; Stelling, 2018b). Competitie tussen landen om de eerste te zijn met implementatie van kiembaanmodificatie kan daarnaast het harmoniseren van regelgeving in de weg staan.

De praktijk van zwangerschap en voortplantingsgeneeskunde

De voortplanting van de mens vindt allang niet meer alleen in de slaapkamer plaats. Het aanbod en gebruik van geassisteerde voortplantingstechnieken neemt toe. Zo is er de afgelopen jaren een groot aantal varianten van geassisteerde voortplantingsmogelijkheden bijgekomen. Zoals zwangerschappen met behulp van gedoneerde geslachtscellen, ivf of draagmoeders (Stelling, 2018a, Stelling, 2018b). Daarnaast wordt de indicatie voor het toepassen van ivf steeds breder. Waar het oorspronkelijk alleen werd ingezet bij vrouwen die door een dichte eileider niet zwanger kunnen worden, wordt het tegenwoordig ook ingezet bij vrouwen waarbij geen sprake is van een dergelijke biologische oorzaak, maar die om onverklaarbare redenen geen kind kunnen krijgen (80% van alle ivf-patiënten). Bij deze groep is het niet bekend of ivf een hogere slagingskans heeft dan het afwachten van een spontane bevruchting (Stelling, 2018a).

De praktijk van zwangerschap en voortplantingsgeneeskunde biedt toenemende mogelijkheden om (genetisch) te screenen. Zowel vóór de conceptie (dragerschapsscreening), voordat een zwangerschap tot stand wordt gebracht (bij embryo's in vitro), tijdens de zwangerschap (prenatale tests zoals NIPT), als na de geboorte (zoals de hielprik). De trend is om vaker en vroeger te screenen, en voor meer aandoeningen. In Nederland kunnen stellen zich bijvoorbeeld al voordat ze zwanger worden, laten testen op 70 ernstige erfelijke ziektes. Dit kan in het UMCG⁵⁵ en in de Amsterdamse medische centra.⁵⁶

55 Zie: www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/erfelijheid/dragerschapstest/Paginas/default.aspx

56 Zie: www.dragerschapstest.nl.

In België is het sinds kort zelfs mogelijk om te screenen op 1200 erfelijke ziektes (Van Garderen & Vanderkerckhove, 2019). Vaak draaien (wens)ouders zelf op voor de kosten van die tests. In 2016 adviseerde de Gezondheidsraad om elke zwangere vrouw een extra echo aan te bieden: naast een screeningsecho voor structurele afwijkingen rond twintig weken zwangerschap, zou er dan ook bij 13 weken zwangerschap al een echo worden gedaan (Gezondheidsraad, 2016). Zulke dragerschapstesten en structurele echo's geven paren met een kinderwens op verschillende momenten voor en tijdens de zwangerschap de mogelijkheid om de aanwezigheid van of een verhoogd risico op een (erfelijke) aandoening vast te stellen. Dit geeft de mogelijkheid om hun keuze om al dan niet een zwangerschap tot stand te brengen of voort te zetten, te laten afhangen van de testresultaten. Hopen op een gezond kind verandert dan in kiezen voor een gezond kind.

Economische organisatie van wetenschap en voortplantingsgeneeskunde

Er bestaat een internationale voortplantingsindustrie die er belang bij heeft om wensouders veel behandelingen aan te bieden en steeds met nieuwe behandelingen te komen die de 'kans op zwangerschap vergroten'. De effectiviteit van deze behandelingen is vaak nog niet goed onderzocht en soms zelf bewezen niet-effectief. Nederland is daarin in veel opzichten een uitzondering, omdat voortplantingsbehandelingen in Nederland onderdeel zijn van de reguliere zorg – en dus niet worden aangeboden in private klinieken. Ze worden veelal vergoed uit het basispakket. Maar ook in Nederland wordt wel eens nieuwe voortplantingstechnologie toegepast zonder dat er voorafgaand gedegen onderzoek is gedaan naar de effectiviteit en veiligheid ervan. Een bekend voorbeeld hiervan is ivf (Mastenbroek & Repping, 2018).

Wetenschap, gezondheidszorg en bedrijfsleven zijn met elkaar verstrengeld. De mate waarin verschilt tussen landen. In Nederland speelt dit bijvoorbeeld minder dan in de Verenigde Staten. Wetenschappelijke ontwikkelingen kunnen leiden tot biotechnologische producten die veel winst opleveren. Zo schat het Amerikaanse marktonderzoeksbureau *Global Market Insights* (2016) dat er in 2023 zo'n 31 miljard dollar zal omgaan in de wereldwijde markt rondom kunstmatige voortplantingstechnologie. Voorbeeld hiervan is ook de slepende patentenoorlog die zich rond CRISPR-Cas9 ontvouwt (Ledfort, 2016 & Begley, 2019). Het gebruik van verschillende gentechnologieën is gepatenteerd en er kan veel geld mee worden verdiend.

Medisch toerisme rondom voortplanting is inmiddels een bekend fenomeen. Westerse wensouders die daarvoor het geld hebben, kunnen naar – vaak minder welvarende – andere landen reizen voor behandelingen, diensten en ‘producten’ die in hun eigen land verboden zijn. Bijvoorbeeld voor:

1. Eicellen: ook in Europa is er handel in eicellen uit landen waar de regels minder streng zijn (bijvoorbeeld Spanje en Roemenië); ook door Nederlandse stellen wordt daar (bij gebrek aan beschikbare donorcellen) gebruik van gemaakt (Verhoef, 2018).
2. Draagmoeders: in Nederland is commercieel draagmoederschap niet toegestaan; in andere landen kunnen vrouwen veel geld verdienen als draagmoeder (Vermeulen & Verkade, 2015).
3. Maar ook (rijke) ouders met andere wensen kunnen op verschillende plekken in de wereld terecht. Zo kunnen ze in de Verenigde Staten bijvoorbeeld voor 20 á 30 duizend dollar een eicel kopen van een vrouw die goed presteert op de universiteit, of kunnen ouders embryo's laten selecteren op geslacht (Vaessen, 2017).

In de afgelopen jaren is er ook discussie ontstaan over de ‘baby-industrie’ (Staats, 2018). Aanleiding hiervoor zijn onder meer de verschillende misstanden die aan het licht kwamen rond adopties uit landen als Brazilië, Colombia, Indonesië, Sri Lanka en Bangladesh (NOS, 2018). Ook blijkt het voor kinderen van spermadonoren belastend te zijn als ze niet weten wie hun biologische vader is (Veen, 2019). Vruchtbaarheidsartsen of -klinieken gaan niet altijd zorgvuldig om met de geslachtscellen en de overgebleven embryo's na een ivf-behandeling. Het bekendste voorbeeld hiervan is de Nederlandse vruchtbaarheidsarts Jan Karbaat, die (ten minste) 53 kinderen blijkt te hebben verwekt door zijn eigen zaad te mengen met donorzaad (van Dijck, 2019).

Maatschappelijke ontwikkelingen

In de gezondheidszorg en de samenleving is er steeds meer aandacht voor preventie en het stimuleren van het algehele welzijn. In 2018 werd bijvoorbeeld het Preventieakkoord afgesloten om roken, overgewicht en alcoholgebruik terug te dringen⁵⁷. Ook worden er programma's opgezet om levensstijl af te stemmen op iemands genen, bijvoorbeeld in ‘personalised nutrition’ (TNO, 2018). Rondom zwangerschap zijn er eveneens verschillende programma's om ouders (moeders) te ondersteunen om gezond te leven en zo de babysterfte terug te dringen en kinderen een ‘kansrijke start’ te geven.⁵⁸ Ook zijn er verschillende websites beschikbaar met informatie voor wensouders; een voorbeeld daarvan is *strakswangerworden.nl*, die in 2012 werd ontwikkeld op verzoek van het ministerie van VWS.

57 www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/gezondheid-en-preventie/nationaal-preventieakkoord

58 www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/zwangerschap-en-geboorte/verbeteren-zorg-rondom-zwangerschap

Menselijke voortplanting en zwangerschap, en het ervaren ervan, worden in toenemende mate gestuurd en beïnvloed door technologie. Menselijke reproductie kan daardoor steeds meer het karakter krijgen van de *productie van mensen*. Een kind wordt steeds meer gezien als een product: als iets dat je ontwerpt en produceert, en dat aan bepaalde kwaliteitseisen moet voldoen, en minder als iets dat je 'krijgt'. Dit productieparadigma kun je terugzien in de 'wrongful birth' en 'wrongful life' zaken⁵⁹ die internationaal zijn gevoerd tegen voortplantingsklinieken.

Bij dergelijke zaken wordt medici verweten dat zij ouders onvoldoende hebben ingelicht over hun genetische risico's, of hen niet hebben gewezen op de mogelijkheden van genetische diagnostiek, waardoor zij geen geïnformeerde keuze konden maken om al dan niet zwanger te worden, of de zwangerschap af te breken⁶⁰. Een voorbeeld is baby Gammy, een jongetje met Down dat samen met zijn tweelingzusje Pippa werd geboren bij een Thaise draagmoeder. Hun Australische wensouders kwamen in de zomer van 2014 alleen Pippa ophalen. Volgens de wensouders had de Thaise draagmoeder na genetische screening een selectieve abortus van de foetus met Down moeten laten uitvoeren. Dit lijkt op een soort productaansprakelijkheid (Van Beers, 2018).

Menselijk leed als gevolg van een medische aandoening kan steeds eerder worden opgespoord en voorkomen. Het leven lijkt daardoor steeds meer maakbaar te worden. Dit roept vragen op over hoe ver we moeten gaan in het streven naar maakbaarheid en perfectie. Als tegenreactie op de maakbaarheid is er ook een beweging die meer roept om 'acceptatie' en 'omgaan met de situatie'. Want als menselijk leven zozeer maakbaar wordt, wat zegt dat over ons respect voor 'leven aan de rand' of bijvoorbeeld voor beroepen waar kracht en praktische handigheid belangrijker zijn dan veel kennis en intellect? In de praktijk van zwangerschap zien we een beweging die weg gaat van de medicalisering, richting het benadrukken van de natuurlijkheid van een zwangerschap. Bijvoorbeeld in (online) magazines⁶¹, en het Nederlandse gebruik om thuis en zonder pijnbestrijding te bevallen.

Vanwege de hoge kosten van bepaalde voortplantingstechnologie en -behandeling, vooral wanneer deze alleen beschikbaar is voor stellen die hiervoor naar het buitenland kunnen reizen, kan de sociaaleconomische ongelijkheid tussen burgers (nationaal en internationaal) worden versterkt, en doorwerken op genetisch niveau.

59 Een *wrongful birth claim* is een zaak waarbij ouders een hulpverlener aansprakelijk houden wanneer een kind 'ongewenst' is geboren, bijvoorbeeld doordat het een aandoening heeft, en de arts dit mogelijk vooraf had kunnen voorzien.

60 Een beroemd voorbeeld van een *wrongful life* zaak is de 'baby Kelly zaak', waarbij ouders een schadevergoeding kregen omdat hun dochter Kelly ernstig gehandicapt ter wereld kwam, terwijl de verloskundige prenataal onderzoek had afgeraden, ondanks een verhoogd risico. Ook baby Kelly zelf kreeg 'smartengeld' omdat zij met een ernstige handicap moet leven. Zie ook: www.letselschadeslachtoffer.nl/letselschade-jurisprudentie/wrongful-life-arrest

61 Bijvoorbeeld: <https://kiind.nl/>.

Rijke wensouders kunnen meer investeren in hun nageslacht en zijn daardoor beter in staat om genetisch gemodificeerde kinderen te krijgen dan arme wensouders.

Tot slot

In het tweede deel van het rapport presenteerden we vier toekomstscenario's die kunnen worden ingezet in de dialoog, eventueel in combinatie met de vignettes die op basis van de scenario's worden ontwikkeld door NEMO Kennislink. In de laatste drie paragrafen van dit hoofdstuk beschreven we hoe we tot deze scenario's zijn gekomen. De literatuurstudie die we beschreven, geldt als onderbouwing van de scenario's. Dit huidige hoofdstuk is als zelfstandig deel te lezen en te gebruiken, omdat het stuk op zich voldoende achtergrond geeft. Voor een uitgebreide analyse van de ethische en maatschappelijke kwesties verwijzen we u naar het eerste deel van het rapport.

De toekomstscenario's zijn geen toekomstvoorspellingen, maar bieden handvatten en aanknopingspunten om te reflecteren op (mogelijke) brede gevolgen voor individu, (de toekomstige) samenleving en mensheid, en om hierover in gesprek te gaan tijdens de brede maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie. Ze schetsen verschillende *mogelijke* toekomstige ontwikkelingen en leggen morele en maatschappelijke dilemma's en veranderende waardepatronen bloot die daarbij kunnen spelen.

© Rathenau Instituut 2019

Verveelvoudigen en/of openbaarmaking van (delen van) dit werk voor creatieve, persoonlijke of educatieve doeleinden is toegestaan, mits kopieën niet gemaakt of gebruikt worden voor commerciële doeleinden en onder voorwaarde dat de kopieën de volledige bovenstaande referentie bevatten. In alle andere gevallen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

Open Access

Het Rathenau Instituut heeft een Open Access beleid. Rapporten, achtergrondstudies, wetenschappelijke artikelen, software worden vrij beschikbaar gepubliceerd. Onderzoeksgegevens komen beschikbaar met inachtneming van wettelijke bepalingen en ethische normen voor onderzoek over rechten van derden, privacy, en auteursrecht.

Contactgegevens

Anna van Saksenlaan 51
Postbus 95366
2509 CJ Den Haag
070-342 15 42
info@rathenau.nl
www.rathenau.nl

Bestuur van het Rathenau Instituut

Mw. G. A. Verbeet
Prof. dr. Noelle Aarts
Prof. mr. dr. Madeleine de Cock Buning
Prof. dr. Roshan Cools
Dr. Hans Dröge
Dhr. Edwin van Huis
Prof. mr. dr. Erwin Muller
Prof. dr. ir. Peter-Paul Verbeek
Prof. dr. Marijk van der Wende
Dr. ir. Melanie Peters - secretaris

Het Rathenau Instituut stimuleert de publieke en politieke meningsvorming over de maatschappelijke aspecten van wetenschap en technologie. We doen onderzoek en organiseren het debat over wetenschap, innovatie en nieuwe technologieën.

Rathenau Instituut