

# De veertiendagengrens in de Embryowet

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2023/16, Den Haag, 31 oktober 2023

---

Gezondheidsraad



# inhoud

|                                                                    |           |                                                         |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Samenvatting</b>                                                | <b>3</b>  | <b>04 Onderzoeksgrens voor embryoachtige structuren</b> | <b>43</b> |
| <b>01 Inleiding</b>                                                | <b>9</b>  | 4.1 Embryoachtige structuren (ELS)                      | 44        |
| 1.1 Aanleiding                                                     | 10        | 4.2 Ontwikkelingsgrens voor embryo's anderszins         | 45        |
| 1.2 Adviesvraag                                                    | 10        | 4.3 Geen alternatief voor klassieke embryo's            | 47        |
| 1.3 Afbakening en definities                                       | 10        | 4.4 ELS die geen intact embryo nabootsen                | 48        |
| 1.4 Werkwijze                                                      | 12        | <b>05 Advies</b>                                        | <b>50</b> |
| 1.5 Leeswijzer                                                     | 12        | <b>Literatuur</b>                                       | <b>54</b> |
| <b>02 Veertiendagengrens voor onderzoek met embryo's</b>           | <b>13</b> |                                                         |           |
| 2.1 Relatieve en progressieve rechtsbescherming                    | 14        |                                                         |           |
| 2.2 Wetenschappelijk onderzoek met embryo's                        | 19        |                                                         |           |
| <b>03 Heroverweging veertiendagengrens voor klassieke embryo's</b> | <b>23</b> |                                                         |           |
| 3.1 Beschermwaardigheid van het menselijk embryo                   | 24        |                                                         |           |
| 3.2 Belang van wetenschappelijk onderzoek                          | 33        |                                                         |           |
| 3.3 Maatschappelijk perspectief                                    | 37        |                                                         |           |
| 3.4 Afweging en conclusie                                          | 39        |                                                         |           |



# samenvatting

## Wetenschappelijk onderzoek met embryo's

Wetenschappelijk onderzoek met embryo's kan kennis opleveren die van groot belang is voor het voorkomen van ziekten en de behandeling van onvruchtbaarheid. Daarom is dat soort onderzoek in Nederland onder voorwaarden toegestaan. Voor dit onderzoek worden embryo's gebruikt die overblijven bij ivf-trajecten en die aan de wetenschap zijn gedoneerd. De voorwaarden zijn vastgelegd in de Embryowet. Deze wet moet zorgen voor evenwicht tussen het belang van onderzoek en het beschermen van (beginnend) menselijk leven.

## Adviesvraag: veertiendagengrens aanpassen?

De Embryowet stelt dat het niet is toegestaan om embryo's zich langer dan 14 dagen buiten het menselijk lichaam te laten ontwikkelen. Dit wordt de veertiendagengrens genoemd. Verder moet altijd vooraf getoetst worden of onderzoek met embryo's echt nodig is: draagt het bij aan de medische wetenschap en kan het doel niet op een andere manier bereikt worden?

Toen de Embryowet – en daarmee de veertiendagengrens – werd ingevoerd, was het technisch niet mogelijk embryo's langer dan een week in het laboratorium in leven te houden. De veertiendagengrens vormde

destijds dan ook geen daadwerkelijke beperking voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Door nieuwe technologische ontwikkelingen is het inmiddels mogelijk om embryo's langer buiten het lichaam in leven te houden, waardoor de mogelijkheden om onderzoek te doen met embryo's toenemen. Daarom kwam bij de laatste evaluatie van de Embryowet de vraag naar voren of er aanleiding is om de veertiendagengrens op te schuiven naar bijvoorbeeld 28 dagen. De minister van VWS heeft deze vraag bij de Gezondheidsraad neergelegd. Hij wil daarbij ook weten of er een vergelijkbare ontwikkelingsgrens moet zijn voor zogenoemde embryoachtige structuren. De Gezondheidsraad heeft een commissie van deskundigen ingesteld om deze vragen te beantwoorden.

## Afweging tussen drie elementen

Om een onderzoeksgrens te bepalen heeft de commissie drie elementen afgewogen:

1. de beschermwaardigheid van het embryo;
2. het wetenschappelijk belang van onderzoek na 14 dagen;
3. het maatschappelijk perspectief.



## 1 Beschermwaardigheid van het embryo

Een embryo wordt beschouwd als beginnend menselijk leven, waaraan een zekere beschermwaardigheid toekomt. Onder beschermwaardigheid wordt verstaan dat embryo's een respectvolle behandeling verdienen, zelfs als ze – in het geval van embryo's die overblijven bij ivf-trajecten – uiteindelijk te gronde gaan. Er mag niet zomaar alles gedaan worden met een menselijk embryo. Dat een embryo bescherming verdient is niet alleen omwille van het embryo zelf, maar ook omwille van de relationele en symbolische waarde die het vertegenwoordigt in de samenleving. Relationele waarde wil hier zeggen dat de samenleving een biologische of sociale verbintenis ervaart met menselijke embryo's en ze daarom als waardevol beschouwt. Embryo's hebben ook een zekere symbolische waarde omdat de samenleving datgene waar ze symbool voor staan betekenisvol vindt. Denk aan het begin van het leven, en alle tradities die daarmee gepaard gaan.

De beschermwaardigheid van het embryo is progressief en relatief. Dat wil zeggen dat de beschermwaardigheid toeneemt naarmate het embryo zich verder ontwikkelt en dat die kan worden afgewogen tegen belangen die mogelijk zwaarder wegen. De commissie is ervan uitgegaan dat er in een pluralistische samenleving verschillende zienswijzen bestaan op de beschermwaardigheid van het embryo. Uiteindelijk moet er gekeken worden naar waar burgers het over eens kunnen zijn (overlappende consensus), om recht te doen aan het ideaal van een pluralistische

samenleving. De commissie gaat in dit advies in op criteria die in principe breed gedragen zijn in een seculiere samenleving. De commissie heeft zich uiteindelijk afgevraagd of er een moment is in de ontwikkeling van een embryo waarop de beschermwaardigheid van het embryo zo hoog is dat het moeilijk voorstelbaar is dat daar een onderzoeksbelang tegenop zou kunnen wegen. Het is lastig om dat tijdstip exact vast te stellen. Een moment waarop dit volgens de commissie in ieder geval wel geldt, is wanneer bewustzijn ontstaat en het vermogen om pijn te ervaren, maar dat is pas laat in de ontwikkeling. Verschillende andere tijdstippen in de ontwikkeling van het embryo hebben wel morele betekenis, zoals geen eeneiige tweeling meer kunnen worden of het begin van de bloedsomloop of hersenfuncties, maar een duidelijke grens voor onderzoek is daaruit niet af te leiden, volgens de commissie. Dat geldt ook voor de relationele en symbolische waarde die een embryo heeft. Die spelen wel een rol in de toenemende beschermwaardigheid, maar helpen niet in het bepalen van een eenduidige wettelijke grens voor onderzoek met embryo's.

### Beschermwaardigheid van het embryo

In de eerste maanden van de embryonale ontwikkeling is geen duidelijk moment aan te wijzen waarop geen enkel (onderzoeks)-belang zwaarder zou kunnen wegen.



## 2 Belang van wetenschappelijk onderzoek

Kennis over de ontwikkeling van embryo's is belangrijk om te begrijpen waarom ontwikkelingsstoornissen op kunnen treden. Dit kan aanknopingspunten opleveren om deze stoornissen of andere ziekten te voorkomen of te behandelen en om problemen met vruchtbaarheid beter te behandelen. Veel van de reeds verkregen kennis is opgedaan met behulp van onderzoek met dieren of onderzoek met menselijke cellen. De inzichten daaruit kunnen alleen niet een-op-een vertaald worden naar mensen. Daarom blijft onderzoek met embryo's nodig. Wetenschappelijk onderzoek is relevant in alle stadia van de embryonale ontwikkeling. Toch vindt de commissie dat er een periode is aan te wijzen waarin het belang van wetenschappelijk onderzoek op dit moment het grootst is, namelijk tussen 14 en 28 dagen. Nu is er vrijwel geen kennis over de ontwikkeling van het menselijk embryo na 14 dagen, terwijl zich dan belangrijke processen afspelen. In de derde en vierde week van de embryonale ontwikkeling worden onder meer de lichaamsassen gevormd en worden de organen aangelegd. Onderzoek in de derde en vierde week zou bijvoorbeeld inzicht kunnen geven in het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen en neuralebuisdefecten (open schedel of rug), aandoeningen die veel voorkomen bij baby's. Om kennis te verkrijgen over de embryonale ontwikkeling voorbij 28 dagen kan een beroep worden gedaan op bestaande onderzoekspraktijken, zoals onderzoek met abortusmateriaal. Vanaf 28 dagen is abortusmateriaal beschikbaar dat gebruikt kan worden voor onderzoek. Dat materiaal is geen volwaardig alternatief voor

onderzoek met embryo's (het is niet altijd intact), maar maakt de wetenschappelijke noodzaak voor onderzoek met embryo's wel minder groot.

### Grootste kennishiaat: tussen 14 en 28 dagen

Dit betreft noodzakelijke kennis over onder andere orgaanvorming, ontwikkelingsproblemen, voorkomen van ziekten en vruchtbaarheidsbehandelingen. Voor het bestuderen van de embryonale ontwikkeling vanaf 28 dagen na conceptie kan abortusmateriaal gebruikt worden.

## 3 Maatschappelijk perspectief

Onderzoek met embryo's is gevoelig en wordt door mensen heel verschillend beoordeeld. Het is van belang dat de wetgever zorgvuldig omgaat met de verschillende opvattingen die hierover in de maatschappij bestaan. Onvoldoende oog voor het maatschappelijke perspectief zou kunnen leiden tot maatschappelijke onrust of zelfs afname van het vertrouwen in de wetenschap in het algemeen. Draagvlak bij het bredere publiek kan daarentegen de morele legitimiteit van politieke besluiten, zoals een wijziging van de veertiendagengrens, ondersteunen. Voor de acceptatie van een nieuwe grens is het verder belangrijk dat de overheid transparant is over de redenen voor een nieuwe grens, als zij daartoe zou besluiten. De commissie vindt dat er een duidelijk belang moet zijn bij



wetenschappelijk onderzoek na 14 dagen, en dat dit belang ook goed uit te leggen moet zijn.

### Maatschappelijk perspectief

Voor de acceptatie van onderzoek met embryo's en maatschappelijk vertrouwen in de wetenschap is het belangrijk dat het belang van onderzoek met embryo's is aangetoond en uit te leggen is, het resultaat niet op een andere manier verkregen kan worden en grote betekenis moet hebben.



### Advies: grens van 28 dagen voor onderzoek met embryo's

Na afweging van de drie elementen adviseert de commissie om de veertiendagengrens aan te passen naar een grens van 28 dagen voor onderzoek met embryo's. Ethisch gezien is er volgens de commissie niet een moment aan te wijzen waarop onderzoek met embryo's ontoelaatbaar is, behalve laat in de ontwikkeling. Daarvoor ligt een periode waarin het belang van onderzoek en de bescherming van (beginnend) leven in principe tegen elkaar afgewogen kunnen worden. Belangrijke reden voor de commissie om toch te kiezen voor een eenduidige wettelijke grens bij 28 dagen is het maatschappelijk perspectief, en daarmee samenhangend het wetenschappelijk belang. Onderzoek tot 28 dagen in de embryonale ontwikkeling kan waardevolle kennis opleveren om ontwikkelingsstoornissen te voorkomen en vruchtbaarheidsproblemen te behandelen. Die kennis ligt nu buiten bereik en is niet op een andere

manier te verkrijgen. Van onderzoek met embryo's na 28 dagen is het belang op dit moment minder aannemelijk. Vanuit maatschappelijk perspectief is een grens voorbij 28 dagen dan ook minder noodzakelijk.



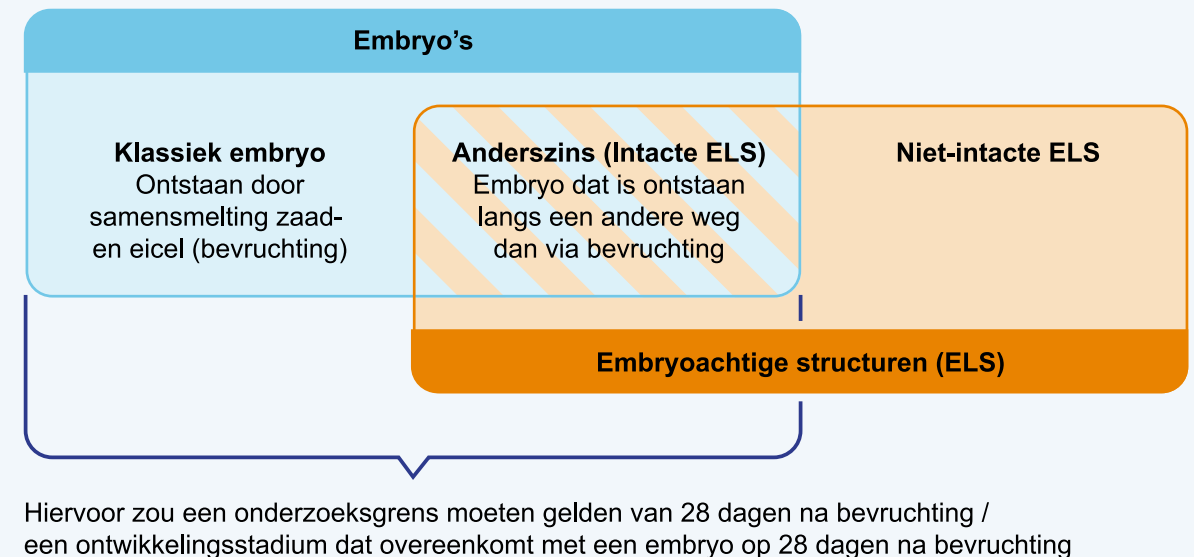
### Advies: ook 28-dagengrens voor zogeheten embryo's anderszins

Embryo's die tot stand komen door samensmelting van een zaad- en eicel worden ook wel klassieke embryo's genoemd. Daarnaast is het mogelijk om stamcellen zo te manipuleren dat zij in het laboratorium bepaalde aspecten van de embryonale ontwikkeling kunnen nabootsen. Deze entiteiten worden embryoachtige structuren genoemd (ELS). Sommige ELS kunnen zelfs alle aspecten van de embryonale ontwikkeling nabootsen, andere niet (die vormen bijvoorbeeld slechts een orgaan). De commissie vindt dat ELS die intacte embryo's nabootsen ook bescherming verdienen in de Embryowet. Reden daarvoor is dat niet uit te sluiten is dat deze kunnen uitgroeien tot een mens. De commissie noemt deze ELS ook wel 'embryo's anderszins'; hoewel ze op een andere manier dan door bevruchting zijn ontstaan (vandaar anderszins), gaat het volgens de commissie nog altijd om embryo's. ELS die geen intacte embryo's nabootsen, behoeven in de visie van de commissie geen rechtsbescherming onder de Embryowet.



De commissie heeft bij het bepalen van een onderzoeksgrens voor embryo's anderszins dezelfde drie elementen afgewogen als bij klassieke embryo's. De beschermwaardigheid van embryo's anderszins is volgens de commissie gelijk aan die van klassieke embryo's, omdat ze moreel gelijkwaardig zijn. Er is nog weinig bekend over hoe in de samenleving tegen embryo's anderszins wordt aangekeken. In hoeverre de relationele en symbolische waarde van embryo's anderszins verschilt van die van klassieke embryo's is dus niet precies te zeggen. Wel hebben embryo's anderszins volgens de commissie in ieder geval enige relationele en symbolische waarde en kan die afgewogen worden tegen het belang van onderzoek. Het wetenschappelijk belang van onderzoek met embryo's anderszins is volgens de commissie niet anders dan dat van onderzoek met klassieke embryo's. De commissie adviseert daarom ook voor embryo's anderszins een grens op te nemen die overeenkomt met het ontwikkelingsstadium van een klassiek embryo van 28 dagen.

#### De 28-dagengrens moet gelden voor klassieke embryo's en intacte ELS



**Figuur 1** Schematische weergave van de relatie tussen embryo's en embryoachtige structuren

#### Voorwaarde: zorgvuldige toetsing door CCMO

Dat de commissie een grens van 28 dagen aanvaardbaar acht, wil niet zeggen dat er volgens de commissie tot die tijd geen sprake is van beschermwaardigheid. Het is de taak van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) om voor ieder voorgenomen onderzoek een afweging te maken tussen het onderzoeksbelang en de beschermwaardigheid van het embryo. De CCMO toetst ook nu al zorgvuldig of embryo's voor bepaald onderzoek gebruikt mogen worden, waarbij ze beoordeelt of het onderzoek naar verwachting belangrijke nieuwe inzichten zal opleveren en of die niet op een andere, minder



ingrijpende manier te verkrijgen zijn. De commissie vindt het van belang dat deze toets door de CCMO in stand blijft.

### **Tot slot**

De commissie kan zich voorstellen dat de wettelijke grens voor het wetenschappelijk gebruik van embryo's in de toekomst opnieuw ter discussie komt te staan, bijvoorbeeld wanneer de grens wederom wetenschappelijke ontwikkelingen in de weg staat, die van groot belang kunnen zijn voor het voorkomen van ziekten en de behandeling van onvruchtbaarheid, of wanneer het maatschappelijk perspectief ten opzichte van embryo-onderzoek verandert. In dat geval moet volgens de commissie een nieuwe afweging worden gemaakt tussen de beschermwaardigheid van het embryo, het wetenschappelijk belang en het maatschappelijk perspectief.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

De Embryowet stelt voorwaarden aan medische handelingen met embryo's en onderzoek met menselijke geslachtscellen, embryo's en foetussen. De belangrijkste doelstelling van de wet is het bewaken van het evenwicht tussen respect voor (beginnend) menselijk leven en het belang van de genezing van ziekten en het welzijn van minder vruchtbare paren.<sup>1</sup> Bij onderzoek met embryo's moet daarom altijd vooraf worden getoetst of het onderzoeksbelang opweegt tegen het gebruik van embryo's (proportionaliteit) en of er geen andere manier is om tot dezelfde wetenschappelijke inzichten te komen (subsidiariteit). Een belangrijke bepaling in de wet is verder het verbod om een embryo zich langer dan veertien dagen buiten het menselijk lichaam (in vitro) te laten ontwikkelen. In de praktijk wordt dit ook wel de veertiendagengrens genoemd. De veertiendagengrens heeft wereldwijd een plaats gekregen in normatieve kaders.<sup>2</sup> Nieuwe technologische ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met embryo's hebben er echter voor gezorgd dat de veertiendagengrens ter discussie is komen te staan. Een van die ontwikkelingen, die voor deze discussie van belang is, is de mogelijkheid om met stamcellen embryoachtige structuren (ELS) te creëren, waarvan het de vraag is of zij onder de bescherming van de wet vallen. ELS zijn zichzelf organiserende structuren die afkomstig zijn van pluripotente stamcellen. ELS kunnen de ontwikkeling van een door bevruchting ontstaan embryo geheel of gedeeltelijk nabootsen.

## 1.2 Adviesvraag

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is voornemens de Embryowet op een aantal onderdelen te wijzigen. In lijn met de aanbevelingen uit de derde wetsevaluatie heeft de minister de Gezondheidsraad gevraagd advies uit te brengen over de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van het opschuiven van de veertiendagengrens voor onderzoek met humane embryo's in vitro. Daarnaast heeft hij de raad gevraagd op welke manier invulling gegeven kan worden aan een ontwikkelingsgrens bij embryoachtige structuren (ELS), die aansluit bij de grens voor humane embryo's.

Voor de beantwoording van de adviesvraag is de tijdelijke Commissie Veertiendagengrens Embryowet ingesteld. Deze commissie is samengesteld uit deskundigen met expertise op het gebied van humaan embryo-onderzoek en bio-ethiek, rechtsfilosofie, het gezondheidsrecht en wetenschap- en technologiestudies. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies. De adviesvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

## 1.3 Afbakening en definities

### *Het begrip embryo in dit advies*

Voor het toepassingsbereik van de Embryowet is de definitie van embryo van belang. In de wet wordt embryo gedefinieerd als: een cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens.



Uit de wetsevaluaties die sinds de inwerkingtreding van de Embryowet zijn uitgevoerd, komt naar voren dat de wettelijke definitie van embryo mogelijk ontoereikend is.<sup>3-5</sup> Zo sluit die formulering niet-levensvatbare embryo's uit, omdat zij niet het vermogen hebben om uit te groeien tot een mens. Die worden dus ook niet door de wet beschermd. Dat lijkt niet in overeenstemming met de bedoeling van de wet. Bovendien zou de huidige definitie er onvoldoende in slagen om op nieuwe onderzoeks-terreinen (bijvoorbeeld onderzoek met of naar ELS) aan te geven wat wettelijk wel en niet als embryo moet worden beschouwd.<sup>5</sup>

In de laatste evaluatie van de Embryowet is een andere definitie van embryo voorgesteld. De minister heeft in oktober 2022 aan de Tweede Kamer aangekondigd dat hij voornemens is de definitie in de wet aan te passen, zoals ook is afgesproken in het coalitieakkoord. Het is de bedoeling te kiezen voor een definitie die de ontstaanswijze als uitgangspunt neemt en niet (meer) het vermogen uit te groeien tot mens. Een nieuwe definitie van menselijk embryo zal volgens de minister in ieder geval verwijzen naar het klassieke scenario: een biologische entiteit die het resultaat is van samensmelting van een menselijke eicel en een menselijke zaadcel, in alle stadia van de embryonale ontwikkeling.<sup>6</sup> Het is nog onduidelijk of entiteiten die langs een andere weg dan bevruchting zijn ontstaan, zoals de eerder genoemde ELS, al dan niet onder de bescherming van de Embryowet vallen. De vraag daarbij is of deze entiteiten over dezelfde biologische en/of moreel relevante

kenmerken beschikken als klassieke humane embryo's, op grond waarvan zij eenzelfde rechtsbescherming zouden moeten genieten.

In dit advies zal de commissie spreken van klassieke embryo's indien zij verwijst naar embryo's die zijn ontstaan via bevruchting ofwel versmelting van een menselijke eicel en een menselijke zaadcel. Biologische entiteiten met een (grotendeels) menselijk genoom, die op een andere wijze zijn ontstaan maar wel de normale embryonale stadia doorlopen en alle benodigde celtypen bevatten, noemt de commissie 'embryo's anderszins'.

Wanneer het in dit advies gaat over een embryo, wordt hiermee altijd een menselijk embryo bedoeld, tenzij anders aangegeven.

### *Embryo versus foetus*

Zodra een embryo zich in het menselijk lichaam bevindt, hanteert de Embryowet hiervoor het begrip foetus. Deze wettelijke definitie wijkt af van het gangbare medische taalgebruik in het geval van een zwangerschap. Dan wordt vanaf de derde maand pas gesproken van een foetus. Tot aan de derde maand wordt het ontwikkelende individu nog embryo genoemd. Aangezien het bij het onderzoek met embryo's in dit advies niet gaat om een zwangerschap, zullen de wettelijke definities aangehouden worden. Dat betekent ook dat in hypothetische zin gesproken kan worden over



embryonale ontwikkeling in vitro bij stadia die in vivo aangeduid zouden worden als onderdeel van de foetale ontwikkeling.

#### *Telling vanaf bevruchting*

In dit advies wordt overwegend gesproken van ontwikkelingsduur na bevruchting, tenzij anders is aangegeven. In vitro wordt namelijk geteld vanaf het moment van bevruchting. Ontwikkelingsduur (in vitro) en zwangerschapsduur (in vivo) lopen niet gelijk. Een zwangerschap wordt gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie. In de praktijk komt dit neer op een verschil van twee weken. Een embryo in vitro met een ontwikkelingsleeftijd van 14 dagen na bevruchting is gelijk aan een zwangerschap van 4 weken.

### **1.4 Werkwijze**

Het advies is gebaseerd op de voor dit onderwerp relevante rechtsbronnen, zoals de Embryowet, Kamerstukken, Europese jurisprudentie en wetsevaluaties; medisch- en ethisch-wetenschappelijke literatuur en onderzoeksrapporten. Voor dit advies heeft de commissie tweemaal de vaste Commissie Ethiek en recht van de Gezondheidsraad geraadpleegd. De Commissie Ethiek en recht heeft aandachtspunten en suggesties aangedragen, en is niet verantwoordelijk voor de inhoud van dit advies. Daarnaast heeft de commissie externe deskundigen geraadpleegd over de ontwikkeling van het debat en de besluitvorming buiten Nederland.

Tot slot is het advies getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

### **1.5 Leeswijzer**

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie het juridisch kader en de achtergrond en overwegingen die ten grondslag liggen aan de veertiendagengrens in de Embryowet. Verder komt aan de orde welke wet- en regelgeving in andere landen wordt gehanteerd en welk wetenschappelijk onderzoek nu al met embryo's gedaan wordt.

In hoofdstuk 3 staat de heroverweging van de veertiendagengrens centraal. Hierin gaat de commissie in op de beschermwaardigheid van het menselijk embryo, maatschappelijke overwegingen en het belang van wetenschappelijk onderzoek. Vervolgens verkent de commissie in hoofdstuk 4 welke soorten ELS er zijn, en in hoeverre er voor deze entiteiten een ontwikkelingsgrens zou moeten gelden. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies.

Bij het advies hoort ook een achtergronddocument. Het achtergronddocument biedt een overzicht van de belangrijkste veranderingen die het embryo in de derde en vierde week van zijn ontwikkeling doormaakt. Daarnaast zijn alternatieven voor embryo-onderzoek tegen elkaar afgezet.



02

# veertiendagengrens voor onderzoek met embryo's



Internationaal is er consensus over het belang van een evenwicht tussen het beschermen van (beginnend) menselijk leven en het toestaan van wetenschappelijk onderzoek met embryo's. In veel landen geldt daarbij een grens van veertien dagen na bevruchting. De commissie stelt vast dat de huidige mogelijkheden om kennis te vergaren over de vroege embryonale ontwikkeling beperkt zijn. Inmiddels is het praktisch mogelijk gebleken embryo's langer in kweek te houden. De internationale wet- en regelgeving laat ruimte om de veertiendagengrens op te schuiven.

## 2.1 Relatieve en progressieve rechtsbescherming

Bescherming van beginnend menselijk leven wordt in de samenleving als belangrijke waarde gezien. Embryo's hebben in onze maatschappij daarom een zekere status op grond waarvan zij bescherming genieten. De heersende gezondheidsrechtelijke leer gaat uit van een relatieve en progressieve beschermwaardigheid van het embryo.<sup>7-10</sup> Progressieve beschermwaardigheid houdt in dat de beschermwaardigheid toeneemt naarmate het embryo zich verder ontwikkelt. Zo geniet een embryo in het lichaam van de vrouw dat nog niet is ingenesteld in de baarmoeder minder bescherming dan daarna. Het ingenestelde embryo geniet op zijn beurt weer minder bescherming dan een levensvatbare foetus.<sup>11</sup>

De beschermwaardigheid van het embryo of de foetus neemt in de loop van de ontwikkeling toe, maar wordt binnen het recht niet als absoluut beschouwd. De relatieve beschermwaardigheid van het embryo maakt dat

daarop tot op zekere hoogte inbreuk kan worden gemaakt als zwaarwegende belangen dat rechtvaardigen.<sup>8,12,13</sup>

De leer van de relatieve en progressieve beschermwaardigheid wordt ook in het recht weerspiegeld. Het gaat daarbij om een globaal juridisch kader voor handelingen met en bescherming van het embryo, waarbinnen veelal nog nadere afweging nodig is. In dat verband is met name te wijzen op de Embryowet, waarin dat soort afwegingen op het niveau van de wet, dan wel via zelfregulering (Modelreglement Embryowet) wordt gemaakt.<sup>10</sup>

### 2.1.1 Argumentatie rond de veertiendagengrens in de Embryowet

De Embryowet is in 2002 in werking getreden, met als algemeen uitgangspunt respect voor de menselijke waardigheid en (beginnend) menselijk leven. Uit de Embryowet volgt dat hiermee bedoeld wordt: terughoudendheid bij handelingen met embryo's, ook waar het gaat om het embryo in vitro in een vroege fase van de ontwikkeling.<sup>7</sup> Als gevolg van ontwikkelingen in de voortplantingstechnologie ontstond er al in de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw discussie over de aanvaardbaarheid van het gebruik van embryo's in vitro voor wetenschappelijk onderzoek. Dergelijk onderzoek zou belangrijke, collectieve belangen kunnen bevorderen, waaronder het welzijn van toekomstige kinderen, het voorkomen en genezen van ziekten en het welzijn van minder vruchtbare paren. De Embryowet beoogt het evenwicht te bewaren tussen deze collectieve belangen en het principe van respect voor (beginnend)



menselijk leven en de menselijke waardigheid. Hiervoor zijn een aantal bepalingen in de wet opgenomen:

- *Het verbod om embryo's tot stand te brengen voor onderzoek (artikel 24, onderdeel a, Embryowet):*  
De embryo's waar het in dit advies om gaat, zijn embryo's die overgebleven zijn van in-vitrofertilisatie (ivf)-behandelingen. Paren kunnen schriftelijk toestemming geven om hun embryo's te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek. Zolang het onderzoek nog niet is uitgevoerd, kan de toestemming op elk moment ingetrokken worden. Paren kunnen ook vastleggen dat er alleen onderzoek mag worden gedaan als zij zijn ingelicht over het doel en de aard van het onderzoek en hier expliciet toestemming voor hebben gegeven. Als de embryo's niet worden gedoneerd voor onderzoek en paren wensen de embryo's niet langer te bewaren, dan zullen de embryo's te gronde gaan.<sup>1</sup>
- *De toetsing van protocollen voor onderzoek met embryo's en foetussen door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO, artikel 3 Embryowet):*  
De CCMO toetst vooraf onder andere of het redelijkerwijs aannemelijk is dat de kennis die het onderzoek oplevert van belang is voor de geneeskunde en of de onderzoeksvraag niet op een andere manier (zonder gebruikmaking van embryo's) te beantwoorden is.
- *De veertiendagengrens voor onderzoek met embryo's (artikel 24, onderdeel e, Embryowet):*  
Het is verboden om een embryo buiten het menselijk lichaam zich

langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen. Na 14 dagen zullen de embryo's te gronde gaan. In de memorie van toelichting onderkende de wetgever dat het wetenschappelijk van belang kan zijn om embryo's zo lang mogelijk in vitro in leven te houden, bijvoorbeeld om onderzoek naar de vroege embryonale ontwikkeling mogelijk te maken.

Tegelijkertijd stelde de wetgever dat er een duidelijke grens moest worden getrokken. De nationale en internationale consensus werd door de wetgever aangevoerd als eerste argument voor de ontwikkelingsgrens van veertien dagen.

In 1979 is de Amerikaanse *Ethics Advisory Board* (EAB) de eerste geweest die bepleit heeft om een grens te stellen aan de experimentele techniek van ivf, om zorgen over misbruik van deze techniek weg te nemen. Men was vooral bang voor genetische manipulatie, lukraak experimenteren met embryo's en het doen ontstaan van genetische hybriden (mens-diercombinaties). De Verenigde Staten kenden destijds nog geen wetgeving over embryo's, maar wel over onderzoek met foetussen. Daarin werd een foetus gedefinieerd als een embryo vanaf de innesteling (dus anders dan in de Embryowet waarin elk embryo in het menselijk lichaam als foetus wordt aangemerkt, dus ook voor innesteling). De grens voor onderzoek met embryo's werd door de EAB derhalve gesteld op het stadium normaal geassocieerd met voltooiing van de innesteling (14 dagen na bevruchting).<sup>14</sup>



De Britse *Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology* (ook wel Warnock-commissie genoemd) stelde in 1984 een soortgelijke grens voor ter regulering van onderzoek met embryo's, gelet op de maatschappelijke onrust rondom dit onderzoeksterrein. De Warnock-commissie meende dat alle stadia in principe even belangrijk zijn voor de ontwikkeling van een embryo, en dat er daarom biologisch gezien niet een stadium aan te wijzen was waarna het embryo niet meer in leven gehouden mocht worden. Toch moest er een duidelijke grens gesteld worden, om publieke onrust weg te nemen. Uiteindelijk was de voorgestelde grens de uitkomst van een optelsom van overwegingen. Een van de overwegingen was gebaseerd op het argument dat het te behalen voordeel moet opwegen tegen de te berokkenen schade:

*pleasure over pain*. Zolang het embryo geen pijn voelt, zou onderzoek in vitro toegestaan moeten zijn. Pijn hangt samen met (functionele) activiteit van het centraal zenuwstelsel. Volgens de Warnock-commissie verschijnen de eerste kenmerken van het centraal zenuwstelsel (start van de neurulatie) op dag 22 of 23 na de bevruchting en dus zou embryo-onderzoek tot ongeveer 22 dagen na bevruchting toegestaan kunnen zijn. Naast het ontstaan van die eerste kenmerken, werd ook gekeken naar de eerste verschijnselen van (functionele) activiteit van het centraal zenuwstelsel. Het exacte moment hiervan was destijds niet vast te stellen, maar het was bekend – zoals we dat nu ook weten – dat dit moment aanzienlijk later in de ontwikkeling ligt. Een andere overweging was om de grens te trekken bij een nog eerder stadium van de neurale ontwikkeling,

namelijk de verschijning van de neurale plaat. Dit zou rond dag 17 zijn. De Warnock-commissie heeft de grens voor embryo-onderzoek uiteindelijk gesteld op 14 dagen na bevruchting. Internationaal wordt deze grens ook wel de *Warnock-rule* genoemd. De belangrijkste argumenten voor de veertiendagengrens waren dat verschillende medische beroepsverenigingen pleitten voor een grens aan het einde van de innesteling (14 dagen na bevruchting) en dat voor de ontwikkeling van het individu de vorming van de primitiefstreep een belangrijk referentiepunt is. Tot ongeveer 14 dagen na de bevruchting is het nog mogelijk dat er twee primitiefstrepen gevormd worden, wat leidt tot een eeneiige tweeling. De primitiefstreep is in dat kader dus een teken van individuatie.<sup>15</sup>

Ook de Gezondheidsraad heeft in 1986 geadviseerd een veertiendagengrens te hanteren voor onderzoek met embryo's. De raad was destijds gevraagd advies uit te brengen over kunstmatige voortplanting, te weten in-vitrofertilisatie (ivf), kunstmatige inseminatie met donorzaad (KID) en draagmoederschap. De opvatting van de Gezondheidsraad was in lijn met de Warnock-commissie en de EAB. Belangrijke argumenten voor de raad waren de individuatie na veertien dagen en de buitenlandse consensus over de veertiendagengrens.<sup>16</sup>

Als tweede argument voor de veertiendagengrens in de Embryowet voerde de wetgever aan dat aan het einde van de tweede week van de embryonale ontwikkeling (dag 14 na bevruchting) het onderscheid



zichtbaar wordt tussen de cellen waaruit het toekomstige individu zich zal ontwikkelen en de eerste cellen die de aanleg vormen van de zwangerschapsondersteunende weefsels (vliezen, navelstreng en placenta).<sup>1</sup>

Hoewel de voltooiing van de innesteling van het embryo in de baarmoeder (in vivo) juridisch wordt gezien als een overgangsmoment dat een hogere mate van rechtsbescherming voor het embryo impliceert, leidt dit in de evaluaties van de Embryowet niet tot de conclusie dat een embryo in vitro zich ook niet langer dan veertien dagen zou moeten kunnen ontwikkelen.<sup>4,5</sup>

### 2.1.2 De veertiendagengrens in internationaal perspectief

#### *Europees Hof voor de Rechten van de mens*

Internationaal is het nooit tot een gemeenschappelijk normatief uitgangspunt gekomen voor onderzoekshandelingen met embryo's. Het Europees Hof voor de Rechten van de mens (hierna: het Hof) heeft tot nu toe geen duidelijk standpunt ingenomen over de vraag of embryo's binnen het bereik van het Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens en de Fundamentele Vrijheden (EVRM) vallen. Het Hof heeft slechts opgemerkt dat het embryo en de foetus, gelet op hun vermogen om uit te groeien tot een mens, een zekere bescherming zouden moeten genieten op grond van de menselijke waardigheid, maar zonder dat hier de status van persoon met een recht op leven aan wordt verbonden.<sup>17</sup> De invulling van deze bescherming laat het Hof over aan de discretionaire bevoegdheid van de verdragsstaten. De staten krijgen hierbij een ruime beoordelings-

vrijheid (*margin of appreciation*), zoals gebruikelijk is bij ethisch gevoelige onderwerpen op een terrein waarbinnen technische ontwikkelingen elkaar snel opvolgen en waarover op Europees niveau geen consensus bestaat. Onderzoek met embryo's is volgens het Hof ook zo'n gevoelig onderwerp waar geen consensus over bestaat en waarbij het dus aan de verdragsstaten is om dit al dan niet in nationale wetgeving te reguleren.<sup>18</sup>

In het Verdrag inzake de bescherming van de rechten van de mens en biogeneeskunde, ook wel het Biogeneeskundeverdrag genoemd, wordt wel uitdrukkelijk melding gemaakt van onderzoek met embryo's.

Nederland heeft het Biogeneeskundeverdrag ondertekend, maar niet geratificeerd. De Embryowet was destijds net in voorbereiding en een aantal bepalingen uit die wet wijkt af van de inhoud van het verdrag.

Op die punten is bij de ondertekening dan ook een voorbehoud gemaakt.<sup>19</sup>

Nederland wilde bijvoorbeeld de mogelijkheid behouden om toe te staan dat embryo's tot stand gebracht kunnen worden voor wetenschappelijk onderzoek (vooralsnog geldt hiervoor een tijdelijk verbod).<sup>20</sup> Artikel 18 van het Biogeneeskundeverdrag verplicht verdragsstaten die onderzoek met embryo's toestaan om bij wet voldoende bescherming te bieden aan deze embryo's en verbiedt expliciet het creëren van embryo's voor onderzoeksdoeleinden. Doordat het Biogeneeskundeverdrag niet geratificeerd is, is een beroep op de bepalingen uit het verdrag bij de Nederlandse rechter niet mogelijk.<sup>21</sup> Overigens verwijst het Hof in uitspraken wel regelmatig



naar het Biogeneeskundeverdrag, ongeacht of de beklagde verdragsstaat het verdrag heeft geratificeerd.<sup>22</sup>

### *International Society for Stem Cell Research*

De richtlijnen van de *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR) vormen ook een normatief kader voor onderzoek met embryo's. De richtlijnen van de ISSCR zijn een internationale maatstaf voor ethisch handelen, zorgvuldigheid en transparantie in stamcelonderzoek.<sup>23</sup> In 2021 heeft de ISSCR haar richtlijnen voor stamcelonderzoek aangepast, onder andere rond de veertiendagengrens. In de nieuwe richtlijnen wijst de ISSCR op de technologische vooruitgang in het kweken van embryo's en de potentie van embryo-onderzoek om de gezondheid en het welzijn van mensen te verbeteren. De ISSCR roept op tot een maatschappelijke dialoog over het wetenschappelijk belang van onderzoek met embryo's en de ethische vragen die dat oproept. De ISSCR vindt dat er ruimte is om embryo's zich te laten ontwikkelen voorbij de veertiendagengrens, als er voldoende maatschappelijk draagvlak voor is en als lokale wet- en regelgeving dit toestaat. Dit vereist wel een systeem waarbij, aan de hand van het wetenschappelijke doel en de noodzaak van het onderzoek, per onderzoeksprotocol wordt afgewogen of het gerechtvaardigd is om embryo's langer dan veertien dagen buiten het lichaam te kweken.<sup>24</sup>

### *Wet- en regelgeving in andere landen*

Matthews en Moralí laten zien dat landen verschillen in hun regelgeving voor onderzoek met embryo's.<sup>2</sup> Zij onderzochten de wet- en regelgeving op het terrein van onderzoek met embryo's van de Verenigde Staten, China, Japan, Duitsland, Zuid-Korea, Frankrijk, India, het Verenigd Koninkrijk, Rusland, Brazilië, Taiwan, Italië, Canada, Spanje, Turkije, Australië, Zwitserland, Nederland, Zweden, Israël, België en Oostenrijk. Deze 22 landen bleken te kunnen worden onderverdeeld in vier categorieën: landen met een algeheel verbod op onderzoek met embryo's, geen grens voor onderzoek met embryo's, een veertiendagengrens of een andere grens. De meeste landen hebben een veertiendagengrens opgenomen in hun wet- of regelgeving. Zwitserland heeft als enige een wettelijke onderzoeksgrens van zeven dagen na bevruchting, maar deze geldt slechts voor het gebruik van embryo's als bron van embryonale stamcellen. Ander onderzoek met embryo's is in Zwitserland verboden. Ook in Rusland, Italië, Turkije, Oostenrijk en Duitsland geldt een verbod op onderzoek met embryo's. In Brazilië en Israël geldt geen wettelijke grens voor onderzoek met embryo's. De Verenigde Staten kennen in principe ook geen onderzoeksgrens, alhoewel wetenschappers geen federale financiering kunnen ontvangen voor onderzoek waarbij humane embryo's worden gecreëerd of vernietigd.<sup>25,26</sup> Verdere regulering wordt aan de staten overgelaten.



Ondanks de ruimte die het Hof en de ISSCR hebben gelaten voor onderzoek met embryo's, is er nog geen land geweest dat de veertiendagengrens heeft aangepast. In het Verenigd Koninkrijk heeft de *Nuffield Council on Bioethics* in 2016 wel een workshop gehouden waarin bediscussieerd werd of er overtuigende redenen waren om de veertiendagengrens te heroverwegen. Conclusie was dat er destijds in het Verenigd Koninkrijk te weinig politiek en maatschappelijk draagvlak was om de veertiendagengrens te heroverwegen. Om het politieke debat te kunnen openen, zouden de voordelen van onderzoek voorbij de veertiendagengrens eerst aannemelijker gemaakt moeten worden. Daarnaast moet er een bevredigend alternatief regulatorisch systeem beschikbaar zijn. De *Nuffield Council* oordeelde op dat moment dat de wetenschappelijke voordelen die behaald zouden kunnen worden met opschuiven van de grens onvoldoende gespecificeerd konden worden. Daarnaast leek het niet waarschijnlijk dat er een alternatief regulatorisch systeem te bedenken was dat brede maatschappelijke steun zou genieten. Zolang de wetenschappelijke voordelen en de beschikbaarheid van een alternatief onvoldoende concreet zijn, zou het risico op verlies van publiek vertrouwen te groot zijn. Sindsdien is het politieke debat over de veertiendagengrens in het Verenigd Koninkrijk nog niet heropend, maar de kwestie is nog steeds in beeld bij de regelgevende instantie, de *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA).<sup>27</sup>

Ook in Frankrijk is er debat gevoerd over een nieuwe grens. In Frankrijk gold geen wettelijke grens voor onderzoek met embryo's, maar er werd in de praktijk wel een zevendagengrens gehanteerd. Het debat ging om de vraag of er bij wetswijziging een grens van 7, 14 of 21 dagen moest worden opgenomen. De regering deed een voorstel voor een veertiendagengrens. De Franse Eerste Kamer ging akkoord, maar de Senaat niet. De Senaat pleitte voor een grens van 21 dagen.<sup>28</sup> Uiteindelijk heeft de Senaat toch ingestemd met een onderzoeksgrens op dag 14, vooral op basis van pragmatische en politieke argumenten. Bij de wetswijziging in 2021 is toen een veertiendagengrens opgenomen.<sup>29</sup>

## 2.2 Wetenschappelijk onderzoek met embryo's

### 2.2.1 Huidig onderzoek met embryo's tot aan 14 dagen

Ten tijde van de invoering van de veertiendagengrens vormde deze geen daadwerkelijke beperking voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het was immers niet mogelijk om intacte embryo's langer dan een week buiten het menselijk lichaam (in vitro) in kweek te houden.<sup>30</sup> De meeste ontdekkingen die gedaan zijn met behulp van embryo-onderzoek hebben dan ook betrekking op de eerste 7 dagen na bevruchting (de pre-implantatieperiode). Ook in vivo kan de ontwikkeling van embryo's na 7 dagen nauwelijks verder bestudeerd worden, doordat het embryo bij innesteling in de baarmoeder (in vivo) als het ware uit het zicht verdwijnt.<sup>31</sup> Desalniettemin heeft onderzoek met humane embryo's tot nu toe veel inzichten opgeleverd, vooral fundamentele kennis over de humane



ontwikkeling. Daarnaast is onderzoek met embryo's ingezet om fertiliteitsbehandelingen, zoals ivf, te ontwikkelen.<sup>32</sup> Met behulp van embryo's wordt nog steeds onderzoek gedaan om deze behandelingen te verbeteren.<sup>33</sup> Aangezien het in Nederland verboden is om embryo's speciaal voor onderzoek tot stand te brengen, blijft de praktijk van het embryo-onderzoek in ons land beperkt tot onderzoeksvragen die met restembryo's beantwoord kunnen. Dit zijn embryo's die over zijn van ivf-trajecten en aan de wetenschap zijn gedoneerd.

In 2016 hebben twee Britse en Amerikaanse onderzoeksgroepen grote vooruitgang geboekt op het gebied van onderzoek met humane embryo's. Het is de onderzoekers van beide groepen gelukt embryo's langer dan 7 dagen na bevruchting in leven te houden. De onderzoekers hebben de embryo's tot aan dag 14 in het laboratorium gekweekt en ontdekten dat de embryo's in vitro eenzelfde omgeving hadden gecreëerd als in de baarmoeder.<sup>34,35</sup> Door deze ontdekking wordt het wellicht ook mogelijk om de ontwikkeling van humane embryo's na 14 dagen te onderzoeken. Het is een andere onderzoeksgroep inmiddels ook gelukt om embryo's van primaten (makaken) tot 20 dagen na bevruchting in kweek te houden.<sup>36</sup> Dit maakt het aannemelijk dat het ook technisch mogelijk moet zijn om humane embryo's voorbij de veertiendagengrens buiten het lichaam in kweek te houden.<sup>31</sup>

### 2.2.2 Kennishiaten

Met de intrede van ivf-procedures en de (beperkte) mogelijkheid om embryo's in vitro te onderzoeken is er meer informatie beschikbaar gekomen over de vroege ontwikkeling van het embryo, ook over processen die moeilijk in abortusmateriaal te bestuderen zijn, zoals fysiologische, moleculaire en genetische processen. De humane embryonale ontwikkeling na 14 dagen blijft echter nog grotendeels onduidelijk. De kennis die momenteel beschikbaar is over het humane embryo na innesteling is gebaseerd op diverse bronnen: diermodellen, stamcelonderzoek, onderzoek van abortusmateriaal en wetenschappelijke verzamelingen (zie Achtergronddocument, tabel 1).

De wetenschappelijke verzamelingen betreffen met name die van het *Carnegie Instituut* in Washington en die van het *Congenital Anomaly Research Center* in Kyoto. Deze instituten verzamelden vanaf het begin van de vorige eeuw menselijke embryo's om ze te bestuderen.

Deze embryo's waren afkomstig van abortussen of gevonden bij vrouwen bij wie – na conceptie – de baarmoeder verwijderd moest worden.<sup>27,37</sup>

Deze collecties hebben veel inzicht geboden in de vroege embryonale ontwikkeling. Aangezien de wetenschappelijke verzamelingen slechts statische beeldopnamen betreffen, blijft de informatie beperkt tot morfologische veranderingen.



Daarnaast is er kennis over de embryonale ontwikkeling verkregen door onderzoek met embryo's van diermodellen, zoals muizen, koeien en – in beperkte mate – apen. Deze diermodellen worden vaak gebruikt als alternatief voor onderzoek met humane embryo's. Diermodellen kunnen het gebruik van humane embryo's voor wetenschappelijk onderzoek nooit volledig vervangen, omdat er altijd geverifieerd zal moeten worden in hoeverre de bevindingen uit onderzoek met diermodellen representatief zijn voor de embryonale ontwikkeling van mensen. Bevindingen uit onderzoek met bijvoorbeeld muizenembryo's zijn niet een-op-een over te nemen voor de humane ontwikkeling. Zo blijkt een aantal factoren en genen die veranderingen in de uiterlijke kenmerken van muizenembryo's teweegbrengen ook in humane embryo's voor te komen, alleen spelen die factoren vaak een andere rol en komen ze op een ander moment en andere plaats tot expressie.<sup>38,39</sup> Hoewel humane embryo's voorafgaand aan de innesteling zich qua uiterlijk hetzelfde ontwikkelen als muizenembryo's, verschillen de snelheid waarmee de embryo's zich ontwikkelen en de timing van bepaalde processen in de ontwikkeling sterk.<sup>40</sup>

Veel kennis is ook verkregen met behulp van stamcelonderzoek. Stamcelonderzoek is voor veel toepassingen een geschikt alternatief voor onderzoek met embryo's. Zo wordt stamcelonderzoek gebruikt om het ontstaan van verschillende celtypen te begrijpen. Met stamcellen is het eenvoudig om verschillende kweekcondities naast elkaar te testen, en cellen genetisch te manipuleren en vervolgens nauwkeurig te bestuderen.

Aangezien tweedimensionale stamcellen zich anders gedragen dan echte organen, wordt er ook steeds meer gebruik gemaakt van 3D-stamcelmodellen. Deze modellen (*organoids*) vertonen een deel van de complexiteit en functionaliteit van specifieke organen en weefsels, doordat cellen met elkaar communiceren en zichzelf reguleren en organiseren in ruimtelijke structuren. *Organoids* en 2D-stamcelmodellen zijn geschikt om het ontstaan van specifieke celtypen en functies van organen te bestuderen. Hoewel stamcelonderzoek dus voor sommige onderzoeksvragen een goed alternatief is voor onderzoek met embryo's, ontbreekt het *organoids* aan het vermogen om daadwerkelijk de vorm van het beoogde orgaan aan te nemen, bijvoorbeeld omdat deze modellen niet altijd rekening houden met de vorming van de lichaamsassen. De drie lichaamsassen (voor-achter, links-rechts, boven-onder) worden in de derde week van de embryonale ontwikkeling gevormd. Langs deze assen horen op bepaalde plekken specifieke genen tot expressie te komen, waardoor op die plekken de verschillende organen worden aangelegd.

Ook abortusmateriaal is een alternatief voor onderzoek met humane embryo's. Voorwaarde voor het gebruik van abortusmateriaal is dat degene die de vrucht heeft gedragen toestemming moet geven en de partner geen bezwaar zal maken (art. 3 Wet foetaal weefsel). Een beperking is echter dat abortusmateriaal grotendeels niet intact is, waardoor hiermee beperkt onderzocht kan worden hoe de processen



achter de ontwikkeling van het embryo worden gereguleerd. Hoewel abortusmateriaal in principe beschikbaar is vanaf dag 28 na het begin van de vorige menstruatie (dag 14 van de embryonale ontwikkeling) is het heel zeldzaam dat een embryo dan ook vindbaar is in de vruchtzak.<sup>41</sup> Vanaf dag 28 van de embryonale ontwikkeling is abortusmateriaal doorgaans wel geschikt voor onderzoek.

Voor onderzoek naar de hele vroege embryonale ontwikkeling tot ongeveer 28 dagen bestaan niet of nauwelijks volwaardige alternatieven voor het gebruik van embryo's. Dit alles leidt tot de conclusie dat er een kennishiaat bestaat als het gaat om de vroege embryonale ontwikkeling.



# 03 heroverweging veertiendagengrens voor klassieke embryo's



Ethisch gezien is er volgens de commissie niet een moment aan te wijzen waarop onderzoek met embryo's ontoelaatbaar is, behalve laat in de ontwikkeling. Daaraan voorafgaand ligt een periode waarin het belang van onderzoek en de bescherming van (beginnend) menselijk leven in principe tegen elkaar afgewogen kunnen worden. Lang was het technisch niet mogelijk embryo's langer in kweek te houden dan 14 dagen en was er geen reden om onderzoek met embryo's na 14 dagen toe te staan. Nu de technologische mogelijkheden toenemen, ziet de commissie geen doorslaggevende ethische redenen om de veertiendagengrens te behouden. De commissie vindt een grens van 28 dagen verdedigbaar, juist gelet op het maatschappelijk perspectief, en daarmee samenhangend de huidige onmogelijkheid om de periode tussen 14 en 28 dagen op een andere manier te onderzoeken en de waardevolle informatie die met behulp van embryo-onderzoek kan worden verkregen.

### 3.1 Beschermwaardigheid van het menselijk embryo

Er bestaat overeenstemming over het idee dat embryo's vanaf hun ontstaan een zekere, op zijn minst beperkte beschermwaardigheid genieten. De Embryowet bevestigt dit. Onder beschermwaardigheid wordt hier verstaan dat embryo's een respectvolle behandeling verdienen, ook als ze – in het geval van embryo's die overblijven bij ivf-trajecten – uiteindelijk te gronde gaan. Die beschermwaardigheid is gebaseerd op de waarde van het embryo; het kan gaan om diens intrinsieke waarde, ook wel morele status genoemd, of om diens extrinsieke waarde.

Een entiteit heeft morele status als die entiteit er – vanwege bepaalde intrinsieke eigenschappen – omwille van zichzelf toe doet. De entiteit heeft daarmee een intrinsieke, niet-instrumentele waarde. Morele status houdt in dat in de omgang met dergelijke entiteiten rekening gehouden moet worden met hun behoeften, belangen en welzijn.<sup>42</sup>

De beschermwaardigheid van het embryo kan daarnaast gebaseerd zijn op diens extrinsieke waarde. Het embryo verdient dan bescherming niet omwille van het embryo zelf, maar omwille van de betekenis die het embryo binnen de gemeenschap heeft. Die waarde wordt ook wel aangeduid als de relationele en symbolische waarde van het embryo.

Daarnaast wordt breed verondersteld dat de beschermwaardigheid van het menselijk embryo gradueel, progressief in de tijd en relatief is.<sup>7-10,39,43</sup>

- Gradueel betekent dat morele status gradaties kent: entiteiten kunnen op grond van intrinsieke eigenschappen gerangschikt worden van helemaal geen morele status tot volledige morele status. Hoe hoger de morele status, hoe sterker de morele verplichtingen tegenover de entiteit zijn.
- Progressief: vaak wordt verondersteld dat de morele status van menselijke embryo's, en daarmee hun beschermwaardigheid, toeneemt naarmate het embryo zich verder ontwikkelt (zie ook hoofdstuk 2). De Gezondheidsraad heeft zich in eerdere adviezen ook in deze zin uitgesproken over de progressieve beschermwaardigheid van embryo's



en foetussen.<sup>39</sup>

- Relatief wil zeggen dat er andere belangen kunnen zijn die in moreel opzicht zwaarder wegen dan de beschermwaardigheid van (beginnend) menselijk leven.<sup>39</sup> Die zienswijze blijkt bijvoorbeeld uit wetgeving die wetenschappelijk onderzoek met restembryo's onder voorwaarden toestaat en uit de Nederlandse abortuswetgeving.

Lange tijd vielen de veronderstelde ethische grenzen aan embryo-onderzoek samen met wat technisch mogelijk was. Nu de mogelijkheden om embryo's in vitro in kweek te houden zijn toegenomen, vindt de commissie het relevant om de criteria voor en grenzen aan de beschermwaardigheid van het embryo kritisch tegen het licht te houden. De commissie heeft de vraag gesteld of er een moment aan te wijzen is waarop de beschermwaardigheid van het embryo in vitro zo hoog is, dat het moeilijk voorstelbaar is dat daar een onderzoeksbelang tegenop zou kunnen wegen. De commissie is ervan uitgegaan dat in een pluralistische samenleving verschillende redelijke zienswijzen bestaan op de beschermwaardigheid van het menselijk embryo.<sup>44</sup> Dat is niet alleen een feit, maar ook een goed. Om recht te doen aan het ideaal van een pluralistische samenleving, moet gekeken worden naar waar burgers het over eens kunnen worden.<sup>45</sup> Een dergelijke gemeenschappelijke basis wordt ook wel overlappende consensus genoemd.<sup>44</sup> Om die voor dit onderwerp te identificeren, heeft de commissie de argumenten in verschillende zienswijzen getoetst: zijn ze bijvoorbeeld consistent en

verenigbaar met de huidige wetenschappelijke inzichten? En zijn ze verenigbaar met fundamentele ethische waarden, zoals gelijkwaardigheid? Ook heeft de commissie zo veel mogelijk recht proberen te doen aan morele overtuigingen die onder de bevolking breed leven, en aan de uitgangspunten van het bestaande wettelijk systeem. Op deze manier heeft de commissie geprobeerd te komen tot criteria die op redelijke gronden het meest overtuigen van een moment waarop de beschermwaardigheid van het embryo in vitro zo hoog is, dat die een universele grens voor onderzoek afdwingt. In haar verkenning naar de meest overtuigende argumenten, is de commissie ook ingegaan op criteria die minder overtuigen. Daarnaast gaat de commissie in op criteria die in principe breed gedragen zijn in een seculiere samenleving. Het feit dat er voor bepaalde groepen in de samenleving ook levensbeschouwelijke bezwaren kunnen spelen, is reden temeer om niet lichtvaardig met dit vraagstuk om te gaan.

### 3.1.1 Onbetwiste criteria voor morele status

Er is volgens de commissie een aantal criteria die een goede onderbouwing geven van morele status. Deze criteria zijn moeilijk betwistbaar en worden breed erkend. Een van die criteria is het beschikken over zelfbewustzijn: begrip van zichzelf als subject dat door de tijd heen bestaat, dus met een verleden en een toekomst. Zelfbewustzijn stelt de entiteit in staat om herinneringen en intenties te vormen, waarmee een belang ontstaat om plannen voor de toekomst te



realiseren en het bestaan naar eigen inzicht vorm te geven (zelfbeschikking), en om betekenisvolle relaties met anderen aan te gaan. Dit wordt ook wel samengevat als persoon-zijn. Personen zijn respect aan elkaar verschuldigd als gelijkwaardige leden van de morele gemeenschap. Daaruit volgt de norm dat personen nooit louter als instrument behandeld mogen worden.

Voor embryo's geldt dat zij in ieder geval geen morele status kunnen hebben op grond van zelfbewustzijn of persoon-zijn; ze beschikken immers nog niet over de daarvoor benodigde hersenfuncties. Maar, niet alleen personen hebben belangen die geschaad kunnen worden. Dat geldt ook voor entiteiten die beschikken over basale cognitieve functies, zoals bewustzijn en/of het vermogen om pijn en plezier te ervaren (*sentience*).<sup>46</sup> Bewustzijn en het vermogen om pijn en plezier te ervaren zijn kenmerkend voor morele status. Personen hebben de morele plicht om het welzijn van entiteiten met die vermogens met zorg te behandelen. In vivo ontstaan de hersenstructuren en functies die nodig zijn voor waarneming en bewustzijn pas vanaf een zwangerschapsduur van ongeveer 24 weken.<sup>47</sup>

Volgens de commissie vormen basale cognitieve functies een gerechtvaardigd en noodzakelijk criterium voor een zekere, zij het beperkte, morele status, maar is er iets aanvullends (persoon-zijn) nodig om een hogere morele status te verkrijgen. Dit sluit aan bij de notie dat

morele status verschillende gradaties kent.<sup>43</sup> Persoon-zijn moet echter niet verward worden met uitsluitend mens-zijn. Mens-zijn is namelijk geen houdbaar criterium als daarmee wordt bedoeld dat uitsluitend behoren tot de menselijke soort bepalend is voor morele status. De boodschap is dan dat mensen meer waard zijn omdat ze meer waard zijn. Dat komt neer op speciësisme: discriminatie op basis van biologische soort.<sup>48</sup> Maar als de waarde van mens-zijn wordt uitgelegd in termen van moreel relevante vermogens waarover niet uitsluitend mensen beschikken (zoals zelfbewustzijn), is er geen sprake van speciësisme.

### 3.1.2 Personen-in-wording

Het idee dat het embryo in vitro pas voor het eerst belangen zou hebben zodra er sprake is van bewustzijn en het vermogen om pijn en plezier te ervaren, lijkt niet in overeenstemming met de morele intuïtie dat menselijke embryo's ook zonder die vermogens beschermwaardig zijn. Een argument om menselijke embryo's zonder *sentience* of bewustzijn toch morele status toe te kennen, verwijst naar hun vermogen om uit te groeien tot een persoon. Dit wordt ook wel het potentialiteitsargument genoemd. Dit argument verklaart waarom het embryo toch een zekere morele status zou kunnen hebben, ook al is van bewustzijn, laat staan van zelfbewustzijn nog geen sprake.<sup>49</sup> Volgens dit argument moeten menselijke embryo's beschouwd worden als personen-in-wording: ze zijn van nature aangelegd om hun intrinsieke bestemming tot personen te realiseren.<sup>50</sup>



In discussies over de morele status van het menselijk embryo is specificatie van het begrip potentialiteit belangrijk. Met potentialiteit is hier iets anders bedoeld dan een loutere mogelijkheid. Als dat wel zo zou zijn, dan is het potentialiteitsargument kwetsbaar voor het tegenargument dat elke entiteit in potentie heel veel andere entiteiten is.<sup>51</sup> In het geval van embryo's zou morele status dan ook moeten worden toegekend aan eicellen en zaadcellen, of zelfs aan de voedingsstoffen waaruit ze ontstaan, omdat ook deze in potentie een persoon zouden kunnen zijn.<sup>52,53</sup> Deze, enigszins absurde gevolgtrekking wordt echter vermeden als met potentialiteit wordt bedoeld dat een entiteit het vermogen heeft om de relevante eigenschap X te ontwikkelen op basis van factoren die zich in de entiteit zelf bevinden. Om deze betekenis van het begrip te onderstrepen wordt vaak de term actieve potentialiteit gebruikt.<sup>50,51</sup> Van actieve potentialiteit is sprake als een entiteit de eigenschap X ontwikkelt omdat het in de natuur van die entiteit zit om eigenschap X te ontwikkelen.<sup>54</sup> Wanneer het ontwikkelingsproces primair door externe factoren wordt aangedreven, is er geen sprake van actieve potentialiteit.

Spreeken over actieve potentialiteit is dus een voorwaarde om het potentialiteitsargument op een zinvolle manier te kunnen gebruiken. Een tweede voorwaarde is dat de persoon-in-wording hetzelfde individu betreft als de latere persoon.<sup>55</sup> Die voorwaarde wordt ook wel numerieke identiteit genoemd: er moet sprake zijn van een unieke persoon-in-wording waarvan de essentie door de tijd heen behouden blijft.

Er kan op verschillende manieren invulling gegeven worden aan het potentialiteitsargument. De persoon-in-wording kan dan verondersteld worden op verschillende momenten voor het eerst te bestaan. Hoe hoog de morele status precies is van de persoon-in-wording, is daarmee nog niet gezegd.

#### *Persoon-in-wording vanaf de conceptie*

Sommigen beredeneren dat het menselijk embryo vanaf de conceptie (samensmelting van een zaad- en eicel) gezien kan worden als een persoon-in-wording.<sup>54</sup> De latere persoon is niet identiek aan de zaadcel of eicel waaruit die is ontstaan, maar wel aan het embryo dat daaruit voortkomt. De kritiek op deze zienswijze is dat het niet voldoet aan de voorwaarde van numerieke identiteit. Tot het verschijnen van de primitiefstreep, rond dag 14 van de embryonale ontwikkeling heeft het embryo het vermogen tot splitsing en fusie. Tot die tijd kunnen er uit het embryo nog meerdere identieke personen ontstaan. Dat maakt het minder aannemelijk dat vóór deze ontologische individuatie er al sprake kan zijn van een persoon-in-wording.

#### *Persoon-in-wording vanaf moment dat geen eeneiige tweeling meer kan ontstaan*

Het moment waarop uit het menselijk embryo geen eeneiige tweeling meer kan ontstaan, wordt door sommigen beschouwd als het begin van de persoon-in-wording.<sup>56</sup> In deze zienswijze wordt wel voldaan aan de



voorwaarde van numerieke identiteit: vanaf het verschijnen van de primitiefstreep is er sprake van een unieke persoon-in-wording waarvan de essentie door de tijd heen behouden blijft.

*Persoon-in-wording vanaf aanleg cardiovasculair stelsel of hersenfuncties*

Een ander moment dat door sommigen wordt genoemd als het begin van de persoon-in-wording is wanneer er sprake is van een organisme dat in fysiologisch opzicht lijkt op de latere mens. Volgens deze zienswijze is er geen sprake van actieve potentialiteit zonder een functioneel centraal controlesysteem dat de fysiologische homeostase (zelfregulatie) in stand houdt en de ontwikkeling coördineert.<sup>50</sup> Als een zichzelf regulerend organisme het criterium is om personen-in-wording mee te onderscheiden, dan zou een parallel getrokken kunnen worden met het doodskoncept.

Mensen zijn dood als er geen hartactiviteit meer is en daardoor de bloedsomloop en ademhaling zijn gestopt. Artsen noemen dit overlijden na een circulatiestop. Het spiegelbeeld daarvan zou kunnen zijn: de persoon-in-wording begint zodra er functionele hartactiviteit is, inclusief bloedsomloop en ademhaling.<sup>50</sup> De aanleg van het cardiovasculair stelsel is een complex proces dat zich uitstrekt over een periode van meerdere weken.

Rond dag 22 na bevruchting begint de hartbuis te kloppen en vanaf dat moment start de bloedsomloop. Het duurt echter nog een aantal weken voordat het hart zijn definitieve vorm krijgt. Het embryonale hart begint namelijk als een buis.<sup>57</sup> De omvang van deze buis neemt tijdens de ontwikkeling toe, waarna deze zich moet buigen en een lus vormt, voordat

de uiteindelijke vorm van het hart ontstaat.<sup>58</sup> Bij het ontstaan van de bloedsomloop en het kloppen van de hartbuis zijn de longen nog niet aangelegd. Pas rond week 12 van de zwangerschap is het cardiovasculair systeem volledig aangelegd. Het vermogen om spontaan adem te halen ontwikkelt de foetus echter pas tegen het einde van de zwangerschap. Bij premature pasgeborenen moet de spontane ademhaling vaak alsnog ondersteund worden. Als een functionele bloedsomloop en ademhaling het criterium is voor personen-in-wording, dan is het dus niet zo eenvoudig om hieraan een moment te koppelen.

Een andere invulling van het criterium van een zichzelf regulerend organisme, is de parallel met hersendood. Hersendood betekent dat alle functies van de hersenen zijn gestopt en ook nooit meer kunnen herstellen.<sup>59</sup> Het spiegelbeeld daarvan is dat de persoon-in-wording begint zodra er sprake is van elektrische activiteit in de hersenen en hersenstam. Alhoewel de aanleg van het zenuwstelsel al vroeg in de embryonale ontwikkeling begint met de vorming van de neurale buis, ligt het vroegste moment waarop er bij menselijke embryo's sprake kan zijn van hersenactiviteit rond 7 weken na bevruchting, als de basale hersenstructuren vorm beginnen te krijgen. In dit stadium gaat het nog om een hele primitieve vorm van hersenactiviteit; de hersenstructuren en functies die nodig zijn voor waarneming en bewustzijn ontstaan pas veel later, vanaf een zwangerschapsduur van ongeveer 24 weken.<sup>47</sup> Ook hieraan is dus niet simpelweg een moment te koppelen.



*Persoon-in-wording vanaf levensvatbaarheid buiten de baarmoeder*

Sommigen veronderstellen dat het zich ontwikkelende embryo een coproductie is van zichzelf en de zwangere persoon.<sup>60</sup> In die zienswijze biedt het lichaam van de zwangere persoon veel meer dan alleen een voedende en ondersteunende omgeving. De redenering hier is dat de embryonale ontwikkeling wordt aangedreven door een complex samenspel van maternale en embryonale factoren. De maternale factoren spelen in deze opvatting een veel bepalender rol dan in de opvatting dat er sprake is van een autonoom proces waarmee het embryo zijn eigen ontwikkeling aanstuurt. Aan de voorwaarde voor actieve potentialiteit wordt in die zienswijze dan ook niet voldaan. Volgens deze opvatting zou er pas sprake kunnen zijn van actieve potentialiteit, en dus van een persoon-in-wording, zodra het embryo primair van zichzelf afhankelijk is voor zijn ontwikkeling tot persoon. Een invulling van potentialiteit zou dan levensvatbaarheid buiten de baarmoeder kunnen zijn. Bij embryo's in vitro is er geen moederlichaam, en wordt de vraag hypothetisch: vanaf welk moment is het embryo in vitro grotendeels afhankelijk van zichzelf voor zijn ontwikkeling tot persoon? Die vraag is op dit moment niet te beantwoorden omdat er simpelweg te weinig kennis bestaat over de ontwikkeling van embryo's in vitro na 14 dagen.

*Variant potentialiteitsargument: kans op een waardevolle toekomst*

Soms wordt naar een variant van het potentialiteitsargument verwezen met *a future like ours*, ofwel een toekomst als de onze. Dit argument stelt:

een embryo is aangelegd om zich tot een persoon te ontwikkelen, en van de kans om die toekomst ook daadwerkelijk te realiseren mogen we het niet beroven.<sup>61,62</sup> De vooronderstelling is dat het leven iets bijzonders en waardevols is dat embryo's niet afgenomen zou mogen worden.

Dat veronderstelt de plicht om de omstandigheden te creëren voor het embryo om een persoon te worden, en om het embryo in ieder geval niet te gronde laten gaan. Dat introduceert een complexe problematiek; voor alle levende entiteiten (zoals ook planten en ecosystemen) kunnen immers toestanden onderscheiden worden waarin ze floreren, of waarin hun voortbestaan bedreigd wordt. Bepaalde auteurs hebben opgemerkt dat een belang hebben bij een gunstig voortbestaan niet genoeg is om te zeggen dat we het de desbetreffende entiteit verschuldigd zijn dat voortbestaan ook te realiseren. Daarvoor is het nodig dat het van persoonlijke waarde is voor een entiteit die zich van dat belang bewust is.<sup>63,64</sup> Omdat embryo's en foetussen geen zelfbewustzijn hebben, gaat het argument van een waardevolle toekomst voor hen dan niet op. Anderen nemen het standpunt in dat alle levende entiteiten belang hebben bij hun voortbestaan. Dat belang zal dan echter altijd kunnen worden afgewogen tegen andere belangen.

*Geen persoon-in-wording meer na verstrijken innestelingstermijn?*

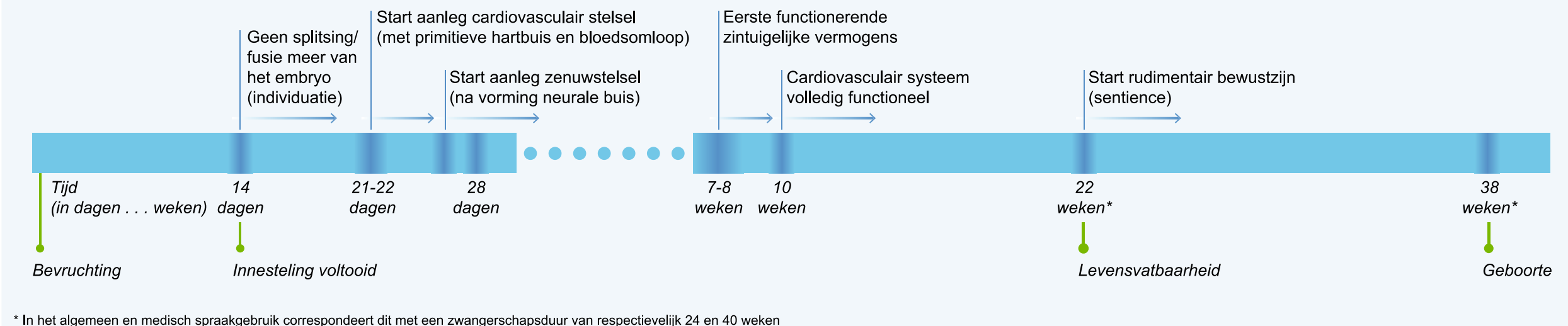
Een enigszins omgekeerde redenering zou kunnen zijn dat het embryo in vitro op een gegeven moment het vermogen verliest om ooit tot een persoon uit te groeien. De termijn voor effectieve innesteling in de



baarmoeder verstrijkt na ongeveer 14 dagen na bevruchting (het zogeheten *window of implantation*). Een voorlopige conclusie zou kunnen zijn dat voor zover embryo's in vitro actieve potentialiteit hebben, ze die verliezen als ze niet op het juiste moment in een receptieve baarmoeder zijn geplaatst. Daarmee lijkt de kwestie echter nog niet in zijn geheel afgedaan; effectieve innesteling in de baarmoeder is weliswaar essentieel voor verdere ontwikkeling in vivo, maar of de daarmee corresponderende termijn van 14 dagen ook zo essentieel is voor verdere ontwikkeling in

vitro is niet aangetoond. Voorlopig zal de complexe in vivo-omgeving lastig na te bootsen zijn voor embryo's in vitro. Misschien zullen wetenschappers op termijn wel in staat zijn om een omgeving te scheppen die dat gemis compenseert. Het is in ieder geval op wetenschappelijke gronden nog niet uit te sluiten dat embryo's in vitro het vermogen hebben om – ook na 14 dagen – de stadia van normale embryonale ontwikkeling te doorlopen.

#### Moreel relevante gebeurtenissen in de humane ontwikkeling



**Figuur 2** Tijdlijn van embryonale ontwikkeling in relatie tot moreel relevante gebeurtenissen in de humane ontwikkeling



*Het potentialiteitsargument als criterium voor morele status*

De verschillende invullingen van het potentialiteitsargument overziend, is de commissie van mening dat de waarde van dit argument in het kader van dit advies beperkt is. Het onderbouwt de intuïtie dat de beschermwaardigheid van een embryo eerder begint dan bij het ontstaan van *sentience* of zelfbewustzijn, doordat het laat zien dat er verschillende moreel betekenisvolle stadia zijn in de ontwikkeling van een embryo. De morele implicatie daarvan is alleen niet dat het embryo in die stadia dezelfde bescherming zou moeten genieten als de latere persoon, maar dat er sprake is van een beperkte, progressieve beschermwaardigheid die mag worden afgewogen tegen andere belangen.<sup>65</sup> Daarom is het potentialiteitsargument op zichzelf niet toereikend voor het bepalen van een (nieuwe) grens.<sup>44</sup>

**3.1.3 Relationele en symbolische waarde**

Morele status op grond van de intrinsieke eigenschappen van een entiteit vormt niet de enige beperking op de handelingen die met die entiteit verricht mogen worden. Andere redenen voor dergelijke beperkingen zouden gevonden kunnen worden in de relationele waarde en symbolische waarde van entiteiten. De beschermwaardigheid van een entiteit volgt dan niet uit de intrinsieke eigenschappen van de betrokken entiteit zelf, maar uit de sociale of biologische verbintenis die de entiteit met andere entiteiten heeft.

*Relationele waarde*

De relationele waarde van het menselijke embryo zou – samen met het potentialiteitsargument – kunnen verklaren waarom het een bijzondere bescherming geniet ver voordat er sprake is van cognitieve functies. Neem de relatie die een zwangere persoon ervaart met het embryo in de baarmoeder. Momenten waarop tijdens de zwangerschap van een sociale relatie sprake kan zijn, is als de zwangere persoon zich ervan bewust is zwanger te zijn, of de aanwezigheid van de foetus ervaart, meestal vanaf een aantal weken. Deze sociale relatie kan in betekenis toenemen gedurende de zwangerschap.

Embryo's die ontstaan zijn uit de ei- en zaadcellen van bepaalde individuen hebben voor die individuen onbetwist een betekenis, los van de belofte van een mogelijk toekomstig eigen kind voor deze individuen. Daarom is hun toestemming vereist voor iedere handeling met zulke embryo's, ook als die niet op de geboorte van een kind gericht is.

Relationele waarde kan ook bestaan zonder dat er specifieke individuen zijn die een waardevolle relatie hebben met de entiteit. De sociale of biologische relatie die we als gemeenschap hebben tot pasgeborenen, foetussen en mogelijk zelfs embryo's in vitro zou ook reden kunnen zijn voor een respectvolle houding. Een voorbeeld: dat iedereen aan baby's beschermwaardigheid toekent, komt niet doordat iedereen ervan overtuigd is dat die al zelfbewustzijn hebben en plannen voor de toekomst



maken. De reden is dat baby's een van ons zijn. De relationele waarde van embryo's in vitro is redelijkerwijs niet even groot als die van foetussen of pasgeboren kinderen. In elk geval zal die waarde niet het gewicht hebben dat wetenschappelijk onderzoek met zulke embryo's in alle gevallen in de weg staat.

#### *Symbolische waarde*

Beschermwaardigheid kan ook toegekend worden op grond van het symbool waarvoor de entiteit binnen een gemeenschap staat. Dat wordt ook wel symbolische waarde genoemd. Op grond van hun symbolische waarde genieten bijvoorbeeld stoffelijk overschotten van mensen bescherming tegen onaanvaardbare behandeling, zoals mishandeling en commercieel gebruik.<sup>51</sup> Dat respect komt voort uit het soort samenleving dat we willen zijn. Zo heeft een vlag meer betekenis dan slechts een lap stof: deze heeft een symbolische waarde die samenhangt met de geschiedenis, waarden en idealen van een bepaald land of een bepaalde gemeenschap. Op een vergelijkbare manier heeft het embryo in vitro symbolische waarde. Menselijke embryo's worden dan beschouwd als veel meer dan celmateriaal alleen; ze staan voor het begin van het menselijk leven en alle sociale normen en rituelen die daarmee gepaard gaan. Vanwege de symbolische waarde dienen embryo's met respect te worden behandeld, wat in ieder geval betekent dat zij niet voor triviale doeleinden mogen worden gebruikt.

Waarschijnlijk neemt de symbolische waarde van het menselijk embryo toe naarmate de zwangerschap vordert. De waarde zou kunnen samenhangen met allerlei fenomenen: kennis over een zwangerschap, zichtbaarheid van een zwangerschap en/of uiterlijke gelijkenissen van het embryo met een mens. Hoewel er in vitro technisch gezien geen sprake is van een zwangerschap, hebben verschillende tijdstippen mogelijk symbolische betekenis vanwege de parallel met een zwangerschap. Zo lijkt het tijdstip waarop het embryo zich in vivo innestelt (14 dagen na bevruchting) symbolisch van betekenis te zijn voor de behandeling van embryo's in vitro, ook al vindt daar geen innesteling plaats. Dit is namelijk het vroegste moment waarop een zwangerschap kan worden vastgesteld. Ook haalt het merendeel van de bevruchte eicellen de innesteling niet en gaat daardoor verloren. De vraag is welk gewicht moet worden toegekend aan symbolische waarde. Datgene waarnaar een entiteit met symbolische waarde verwijst zal altijd beschermwaardiger zijn dan de entiteit zelf. Wie een embryo van 14 dagen waarde toekent omdat het in symbolische zin verwijst naar een pasgeboren baby zal aan de pasgeborene meer moreel gewicht toekennen dan aan het embryo.

De commissie stelt dat embryo's in vitro een zekere symbolische waarde en relationele waarde hebben. Naarmate zij meer herkenbare menselijke gedaanten aannemen, worden zowel symbolische als relationele waarde van grotere betekenis. Dit sluit aan bij het idee van een geleidelijk toenemende beschermwaardigheid die, zeker in het begin, afweging



tegen gewichtige onderzoeksbelangen niet hoeft uit te sluiten.

De relationele en symbolische waarde van menselijke embryo's biedt mogelijk ook een niet-speciësisistisch argument voor de verkieslijkheid van dieronderzoek boven onderzoek met menselijke embryo's.

De vooronderstelling is dat menselijke embryo's zonder *sentience* beschermwaardiger zijn dan dieren met een basaal niveau van bewustzijn. Medisch-wetenschappelijk onderzoek met de meeste diersoorten (*sentient animals*) is onder voorwaarden namelijk wel toegestaan – al is ook die praktijk niet onomstreden. In ieder geval wordt de subsidiariteitseis voor embryo-onderzoek vaak zo uitgelegd dat het gebruik van menselijke embryo's niet aanvaardbaar is als hetzelfde onderzoek ook met dieren kan worden gedaan. De hogere beschermwaardigheid van menselijke embryo's zou herleid kunnen worden tot het argument 'omdat menselijke embryo's een hogere relationele en symbolische waarde hebben' en niet omdat ze behoren tot de menselijke soort per se.

### 3.2 Belang van wetenschappelijk onderzoek

Tijdens de gehele humane embryonale ontwikkeling vinden er belangrijke processen plaats. Vanuit de bevruchte eicel ontstaan alle weefsels en organen, die uiteindelijk een nieuw individu vormen. De hele periode van bevruchting tot de geboorte van het volledig ontwikkelde individu duurt gemiddeld 38 weken. Dat correspondeert met een zwangerschapsduur van 40 weken. Aangezien het moment van bevruchting bij een zwangerschap niet exact is vast te stellen, wordt daarbij gerekend vanaf de eerste

dag van de laatste menstruatie – zo'n twee weken voor de bevruchting. In vitro is het moment van bevruchting wel vast te stellen en wordt de ontwikkeling daarom vanaf dat moment aangegeven. Gedurende deze periode vinden allerlei ontwikkelingen plaats (zie figuur 2 op pagina 30). De meeste ontwikkelingen zijn voltooid als een embryo 24 weken oud is. Vanaf een zwangerschapsduur van 22-24 weken (foetale leeftijd van 20-22 weken) is het – althans op dit moment – mogelijk om een te vroeg geborene in leven te houden.

De embryonale ontwikkeling gaat niet altijd goed. Ontwikkelingsstoornissen in de eerste paar weken van de zwangerschap kunnen de oorzaak zijn van onvruchtbaarheid of vroege miskramen. Het gaat hier dan bijvoorbeeld om implantatiestoornissen of een ontwikkelingsstilstand in de fase voor de implantatie. Stoornissen later in de embryonale ontwikkeling kunnen leiden tot late miskramen of tot kinderen met aangeboren afwijkingen. Wetenschappelijk onderzoek met behulp van menselijke embryo's kan belangrijke inzichten genereren in een periode die nu vrijwel onzichtbaar is voor de wetenschap (vooral tussen dag 14 en 28). Dit onderzoek zal naar verwachting leiden tot fundamentele kennis, begrip van ziekten en ontwikkelingsstoornissen, klinische toepassingen (voorkómen van ziekte en behandeling van onvruchtbaarheid) en wetenschappelijke validatie van onderzoeksmodellen.<sup>30</sup> Hieronder worden de belangrijkste onderzoeksgebieden in het kort beschreven. Een uitgebreider overzicht staat in het achtergronddocument (tabel 2).



### 3.2.1 Fundamentele kennis

Onderzoek met embryo's in vitro na 14 dagen zal naar verwachting leiden tot fundamentele kennis over de humane ontwikkeling, bijvoorbeeld door inzicht te geven in de genexpressie en moleculaire processen die schuilgaan achter de fysiologische veranderingen in embryo's.<sup>27</sup>

In de derde week van de embryonale ontwikkeling worden onder andere de lichaamsassen van het embryo gevormd. In de vierde week van de ontwikkeling worden de organen van het embryo aangelegd (organogenese). Door meer kennis te vergaren van de normale embryonale ontwikkeling, zoals de orgaanvorming, kan er ook achterhaald worden hoe en waarom er ontwikkelingsstoornissen optreden. Voor dit soort fundamenteel onderzoek is het nodig het embryo in zijn geheel te bestuderen en volstaat het niet om het onderzoek bijvoorbeeld te beperken tot embryoachtige structuren die slechts enkele orgaan-systemen vormen.

#### Aangeboren hartafwijkingen (vervolg)

hangt daarom ook samen met de vorming van de lichaamsassen in het embryo. *Looping* speelt een belangrijke rol in de vorming van het hart en verstoringen in dit proces kunnen een veelvoud aan aangeboren afwijkingen veroorzaken.<sup>58</sup>

Ongeveer 1 op de 100 baby's wordt geboren met een hartafwijking. Afwijkingen aan het hart zijn daarmee de meest voorkomende aangeboren afwijkingen. Aangeboren hartafwijkingen zijn verantwoordelijk voor 40% van de prenatale sterfte. De oorzaken van aangeboren hartafwijkingen zijn vaak onbekend.<sup>67</sup> Wel is duidelijk dat 15% van de hartafwijkingen een genetische oorzaak heeft en 30% van de afwijkingen wordt geassocieerd met omgevingsfactoren.<sup>57</sup>

Er wordt veel onderzoek gedaan naar de (genetische) regulatie van *cardiac looping*. Het gaat voornamelijk om dieronderzoek bij kippen en vissen.

Dit onderzoek is van grote waarde geweest voor het begrip van het menselijke hart. Echter, er is meer informatie nodig over het humane embryonale hart om een vergelijking te kunnen maken met de diermodellen.<sup>68</sup> Gelet op de samenhang met de lichaamsassen en een functionele bloedsomloop is het voor het begrip van de vorming van het hart noodzakelijk om het embryo als geheel te kunnen beschouwen. Onderzoek voorbij de veertiendagengrens kan bijdragen aan de kennis over de vorming van het hart en daarmee ook over de oorzaken van aangeboren hartafwijkingen.

#### Aangeboren hartafwijkingen

De voorloper van het hart, de primitieve hartbuis, ontstaat in de derde week van de embryonale ontwikkeling en is een van de eerste structuren die in het embryo worden aangelegd.<sup>66</sup> Het embryonale hart ontstaat als een bijna symmetrische buis, in het midden van het embryo.<sup>57</sup> De hartbuis neemt uiteindelijk in omvang toe en buigt zich zodat er een lus ontstaat. Het proces dat leidt tot de transformatie van een rechte hartbuis in een lus wordt *cardiac looping* genoemd. *Looping* is het eerste proces dat de symmetrie van het embryo doorbreekt en

### 3.2.2 Begrip van ontwikkelingsstoornissen en preventie van ziekten

Onderzoek met embryo's in vitro voorbij 14 dagen maakt het mogelijk om meer informatie te verkrijgen over de ontstaanswijze van aangeboren afwijkingen (zie Achtergronddocument, tabel 2). In Nederland heeft 3% van alle kinderen een aangeboren afwijking.<sup>69</sup> De ernst en aard van deze



afwijkingen variëren. Afwijkingen kunnen ontstaan als gevolg van een verkeerde genetische aanleg tijdens de bevruchting (chromosomale afwijkingen of specifieke genmutaties). Hierbij kan gedacht worden aan patausyndroom, waarbij een kind niet twee, maar drie exemplaren van chromosoom 13 heeft. Dit zorgt voor afwijkingen aan het hart en andere organen en een ernstige verstandelijke beperking. Aangeboren afwijkingen kunnen ook veroorzaakt worden door wat vooralsnog spontane fouten in de ontwikkeling lijken. Hiervan is bijvoorbeeld sprake bij aandoeningen als neuralebuisdefecten (zie kader). Ook blootstelling aan toxische stoffen tijdens de zwangerschap kan leiden tot afwijkingen bij het kind, zoals bij het foetaal alcoholyndroom (FAS).<sup>70</sup> Van andere afwijkingen is de oorsprong nog onbekend, zoals bij *situs inversus*, waarbij (een deel van) de organen aan de andere kant van het lichaam zitten. Als duidelijk is wat de oorsprong is van aangeboren afwijkingen, dan kan het mogelijk worden om die afwijkingen te voorkomen door actief of preventief in te grijpen. Ook hiervoor kan onderzoek met embryo's in vitro na 14 dagen van belang zijn. Het valt dan ook te verwachten dat dit soort onderzoek van toegevoegde waarde zal blijken voor toekomstige generaties.

### Neuralebuisdefecten

Neuralebuisdefecten behoren tot de meest voorkomende aangeboren afwijkingen. Deze defecten hebben hun oorsprong in de derde en vierde week van de embryonale ontwikkeling. De ontwikkeling van de neurale buis (neurulatie) begint aan het eind van de derde week en eindigt rond de 26<sup>ste</sup> dag van de embryonale ontwikkeling.<sup>71</sup> De afwijkingen ontstaan doordat de neurale buis of de neurale vouwen niet goed sluiten.<sup>71</sup>

Als de neurale buis niet volledig sluit, blijven delen van het zenuwstelsel blootgesteld aan de omgeving, waardoor er zenuwschade kan ontstaan. Het type en de ernst van het neuralebuisdefect is afhankelijk van de plek waar de neurale buis niet goed gesloten is.<sup>72</sup> Bij spina bifida zit er langs de rug een opening. De wervels en/of de huid over het ruggenmerg zijn dan niet goed dichtgegroeid, waardoor de vliezen van het ruggenmerg door de opening naar buiten komen. Op die plek kan het ruggenmerg of de zenuwen beschadigd raken. Naar mate de opening dicht bij het hoofd zit, kunnen de gevolgen ernstiger zijn.<sup>73</sup> Anencefalie is een aandoening waarbij de schedel zich niet of niet goed ontwikkelt, waardoor de hersenen niet kunnen groeien. Baby's met deze afwijking worden doodgeboren of overlijden kort na de geboorte.<sup>74</sup>

Er wordt vermoed dat neuralebuisdefecten een multifactoriële oorzaak hebben, waarbij zowel omgevings- als genetische factoren een rol spelen. Over de genetische component bestaat nog veel onduidelijkheid. De beschikbare kennis over sluiting van de neurale buis is momenteel afkomstig uit onderzoek met dieren en embryomodellen (ELS).<sup>72</sup> Modellen kunnen slechts een deel van de ontwikkeling zichtbaar maken en vormen daarom geen volwaardig alternatief voor

(tekst gaat door op volgende pagina)



**Neuralebuisdefecten (vervolg)**

onderzoek met embryo's. Om de vorming van de neurale buis goed te doorgronden is het nodig het gehele embryo te beschouwen. Onderzoek voorbij de veertiendagengrens kan meer inzicht opleveren in de oorzaken van neuralebuisdefecten, waarna mogelijk behandelingen kunnen worden ontwikkeld of kan worden ingezet op preventie.

**3.2.3 Effectiviteit en veiligheid van vruchtbaarheidsbehandelingen**

Om de effectiviteit en veiligheid van bestaande en nieuwe vruchtbaarheidsbehandelingen te bepalen, is onderzoek met embryo's essentieel. Het is belangrijk dat – alvorens nieuwe vruchtbaarheidsbehandelingen klinisch toepasbaar te maken – er onderzoek in vitro wordt gedaan. Omdat het hier specifiek gaat om handelingen met humane embryo's bestaan er voor dergelijk onderzoek dan ook geen alternatieven. Ook inzicht in de oorzaken van onvruchtbaarheid en herhaald zwangerschapsverlies door problemen bij de innesteling kan alleen verkregen worden met onderzoek met embryo's na 14 dagen. Van de stellen in de reproductieve leeftijd heeft 15% te maken met onvruchtbaarheid.<sup>75</sup> In-vitrofertilisatie (ivf) kan hierbij uitkomst bieden. Sinds het begin van de ivf-behandelingen is het succes ervan toegenomen. Het slagingspercentage ligt echter nog steeds slechts rond de 30%. Het merendeel van de embryo's die in de baarmoeder worden geplaatst, resulteert dus niet in een zwangerschap. De algemene aanname is dat dit komt doordat de ontwikkeling van het embryo stopt of doordat de implantatie van het embryo in de baarmoeder mislukt.

Bepaalde chromosomale afwijkingen bij het embryo kunnen hierbij een rol spelen, maar hierover is nog niet veel bekend.<sup>76</sup> Meer inzicht in de oorzaken van onsuccesvolle terugplaatsing van embryo's of de redenen dat zij zich niet doorontwikkelen, zou het slagingspercentage van ivf-behandelingen sterk kunnen verbeteren.

**Embryo's en ivf**

Bij de bevruchting ontstaat uit een haploïde eicel en een haploïde zaadcel (ieder heeft een set van 23 chromosomen) een euploïd embryo (23 chromosoomparen, in totaal 46 chromosomen). Het is bekend dat veel embryo's aneuploïd zijn, dat wil zeggen dat ze te veel of te weinig chromosomen bevatten. Dit kan komen doordat de ei- of zaadcel een verkeerd aantal chromosomen had of door foutieve delingen tijdens de ontwikkeling van het embryo. In dat laatste geval is er vrijwel altijd sprake van zogenaamde mozaïeke embryo's; embryo's met zowel euploïde als aneuploïde cellen.

De in vitro-omgeving van het embryo bij ivf-behandeling heeft mogelijk invloed op de kans op het ontstaan van mozaïeke embryo's.<sup>77,78</sup> Op die manier zou de in vitro-omgeving ook de effectiviteit van ivf-behandelingen kunnen beïnvloeden. Het is nog onvoldoende duidelijk of en in welke mate mozaïeke embryo's in staat zijn om zich te ontwikkelen tot een gezond kind. Wel wordt steeds duidelijker dat embryo's een zelfcorrigerend vermogen hebben, waarbij zij afwijkende cellen afstoten of deze verplaatsen naar de buitenkant van het embryo, van waaruit zich het toekomstige placentaire weefsel vormt.<sup>79</sup> Het lijkt er dus op dat sommige

*(tekst gaat door op volgende pagina)*



**Embryo's en ivf (vervolg)**

mozaïeke embryo's wel degelijk gezonde cellen aan de binnenkant hebben en dus ook zouden kunnen uitgroeien tot een gezonde baby.<sup>80</sup>

Mozaïeke embryo's vormen een probleem bij het toepassen van pre-implantatie genetisch testen (PGT). Indien paren een sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening of wanneer paren als gevolg van een chromosoomafwijking een verhoogd risico hebben op een miskraam, kunnen de embryo's in het ivf-traject getest worden op genetische afwijkingen. Bij een specifieke vorm van PGT (voor aneuploidie (PGT-A)) worden bij de in vitro bevruchte embryo's één of meer cellen afgenomen en getest op het aantal chromosomen in de cellen. Als er afwijkende cellen ontdekt worden met de PGT, zullen deze embryo's niet worden teruggeplaatst. Op deze manier kunnen mozaïeke embryo's, die dus mogelijk wel levensvatbaar zijn, onbedoeld worden aangemerkt als klinisch ongeschikt. Het uitsluiten van mozaïeke embryo's kan de kans op een zwangerschap bij patiënten die PGT-A ondergaan verkleinen.<sup>81</sup>

Met de mogelijkheid om embryo's zich voorbij de veertiendagengrens te laten ontwikkelen, kan meer inzicht worden verkregen in de ontwikkeling van genetische mozaïeke embryo's: kunnen deze alsnog uitgroeien tot gezonde embryo's of niet? En wat is de invloed van de in vitro-omgeving op het ontstaan van mozaïeke embryo's? Op den duur kan hiermee mogelijk de kans op succesvolle zwangerschappen bij ivf verbeterd worden.<sup>55,82</sup> Ook voor dit onderzoek geldt dat diermodellen en ELS geen alternatief zijn voor onderzoek met embryo's. Uitkomsten bij dieren kunnen immers niet een-op-een vertaald worden naar mensen. Niet-intacte ELS (die een embryo slechts gedeeltelijk nabootsen) vormen geen alternatief, omdat daarin de cellen ontbreken die aan de buitenkant van een embryo zitten, en die later uitgroeien tot onder meer de placenta en het vruchtvlies.

**3.2.4 Validatie van onderzoeksmodellen**

Op dit moment wordt de meeste kennis over de humane embryonale ontwikkeling verkregen door wetenschappelijk onderzoek met op humane stamcel-gebaseerde modellen en diermodellen (vooral muizen).

De verwachting is dat het op termijn mogelijk zal zijn om de ontwikkeling van het intacte embryo goed genoeg te kunnen modelleren met humane embryomodellen. Die modellen zijn essentieel voor meer begrip van een normale en pathologische embryonale ontwikkeling. Om te kunnen valideren in hoeverre dergelijke modellen overeenkomen met de werkelijkheid zijn er menselijke embryo's nodig als vergelijking (*benchmark*). Als gevolg van het kennishiaat tussen 14 en 28 dagen kan nu niet onderzocht worden of de ELS daadwerkelijk overeenkomen met een klassiek embryo in hetzelfde ontwikkelingsstadium.<sup>83</sup>

**3.3 Maatschappelijk perspectief**

In de politieke besluitvorming over de veertiendagengrens voor onderzoek met embryo's in vitro zijn niet alleen de beschermwaardigheid van het embryo en het wetenschappelijk belang relevant, maar ook het maatschappelijk perspectief.<sup>84</sup>

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met embryo's is een gevoelige kwestie, waarnaar in de samenleving vanuit een verscheidenheid aan perspectieven wordt gekeken.<sup>85</sup> Voor zover het redelijke zienswijzen op de omgang met embryo's betreft, is het, zoals eerder aangegeven



(paragraaf 3.1.), ethisch gezien op zichzelf van belang aan die perspectieven zoveel mogelijk recht te doen. Draagvlak bij het bredere publiek ondersteunt de morele legitimiteit van wet- en regelgeving en de eventuele wijziging daarvan. Uiteraard moet de samenleving voldoende geïnformeerd zijn over de relevante feiten.<sup>86</sup> Oog voor het maatschappelijke perspectief zorgt bijkomend voor behoud van (een hoog) publiek vertrouwen in de wetenschap en overheid.<sup>87</sup> Specifiek met betrekking tot de veertiendagengrens bestaat het risico dat wanneer de grens voor onderzoek met embryo's wordt verlegd voorbij wat de samenleving aanvaardbaar vindt, dat het draagvlak voor embryo-onderzoek in het algemeen afneemt. Kortom, een mogelijke verschuiving van de veertiendagengrens dient rekening te houden met de uiteenlopende opvattingen binnen de samenleving over dit onderwerp. In het verleden, bijvoorbeeld bij het bekende Warnock-rapport, is de maatschappelijke aanvaardbaarheid expliciet genoemd als reden om een specifieke grens te stellen aan het doen van onderzoek met embryo's.<sup>15</sup>

Er zijn nog maar weinig gegevens over hoe burgers in Nederland aankijken tegen een eventuele verschuiving van de veertiendagengrens. In 2020 heeft het Rathenau Instituut onderzoek gedaan naar opvattingen van Nederlanders over onderzoek met embryo's in het algemeen. Binnen dat onderzoek werd als subvraag gesteld of de ondervraagden het verleggen van de veertiendagengrens naar 28 dagen wenselijk zouden vinden. Hieruit kwam naar voren dat 34% van de ondervraagden het

verleggen van de veertiendagengrens naar maximaal 28 dagen geoorloofd vond. Daarentegen vond 46% dat deze grens niet moest worden verlegd; 20% van de deelnemers wist het niet.<sup>85</sup> Uit dit onderzoek bleek ook dat 39% van de ondervraagden waarde hechtte aan meer informatie over het nut en de noodzaak van het onderzoek dat door het opschuiven van de veertiendagengrens mogelijk gemaakt zou worden.<sup>85</sup> Zo blijkt het specifieke onderzoeksdoel waarvoor embryo's gebruikt zouden worden (bijvoorbeeld kennis opdoen over ernstige aandoeningen of vruchtbaarheidsbehandelingen) uit te maken bij de vraag of dit onderzoek voor hen aanvaardbaar is. Voldoende informatie en daarmee uitlegbaarheid is dus essentieel voor de maatschappelijke aanvaardbaarheid van een eventuele verschuiving van de veertiendagengrens.

Het belang van het maatschappelijke perspectief leidt volgens de commissie tot een aantal overwegingen. Om te beginnen acht zij een uniforme wettelijke grens voor onderzoek met embryo's noodzakelijk, ook als de fundamenteel-ethische en wetenschappelijke overwegingen niet direct tot een absolute grens zouden leiden, en de belangen in principe per onderzoeksprotocol tegen elkaar afgewogen zouden kunnen worden. De commissie vindt het belangrijk dat er voldoende draagvlak in de samenleving is voor specifieke wet- en regelgeving. Het ontbreken van een eenduidige grens in de wet zou voor maatschappelijke onrust kunnen zorgen. Daarnaast is een voorwaarde voor het opschuiven van de huidige grens dat het wetenschappelijk belang hiervan voldoende aannemelijk is



en kan worden uitgelegd. Voldoende informatie voor burgers over de doelen en mogelijkheden van wetenschappelijk onderzoek met embryo's is daarvoor essentieel. Dat gaat verder dan uitlegbaarheid alleen; door transparant te zijn over de doelen kunnen burgers zelf zien dat de wetenschappelijke doelen aansluiten bij de doelen waar de samenleving als geheel waarde aan hecht. Verder is belangrijk om te benadrukken dat in het geval de veertiendagengrens zou opschuiven, niet elk onderzoek tot de nieuwe grens zomaar mogelijk zal zijn. Het wetenschappelijk belang van ieder onderzoek met embryo's in vitro zal nog altijd door de CCMO worden getoetst. Een van de toetsingscriteria van de CCMO is dat voldoende aannemelijk moet zijn dat het onderzoek kennis oplevert die van belang is voor de medische wetenschap en dat het onderzoeksbelang duidelijk moet opwegen tegen het belang van respect voor (beginnend) menselijk leven. Bovendien moeten de te verwachte wetenschappelijke inzichten niet op een andere manier (zonder het gebruik van embryo's) te verkrijgen zijn. Volgens de commissie zijn deze overwegingen essentieel voor het behoud van publiek vertrouwen in medisch-wetenschappelijk onderzoek met embryo's in het bijzonder, en in de wetenschap in het algemeen.

### 3.4 Afweging en conclusie

Het vaststellen van een wettelijke grens voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met klassieke embryo's vraagt om een afweging van de beschermwaardigheid van het embryo, het belang van wetenschappelijk

onderzoek en – daarmee samenhangend – het maatschappelijk perspectief. Om deze belangen tegen elkaar af te kunnen wegen, heeft de commissie zichzelf de vraag gesteld tot welk specifiek moment de tegengestelde belangen nog in een redelijke verhouding tot elkaar kunnen staan.

De ethisch-wetenschappelijke literatuur laat zien dat er een veelheid aan opvattingen bestaat over de morele status en beschermwaardigheid van het menselijk embryo. De commissie is op zoek gegaan naar een gemeenschappelijke basis waarin die perspectieven, voor zover ze voldoen aan maatstaven van redelijkheid, samenkomen. Het is volgens de commissie op redelijke argumenten onbetwistbaar dat zodra een entiteit belangen heeft er sprake is van morele status. Belangen ontstaan in ieder geval bij zelfbewustzijn (persoon-zijn), bewustzijn en het vermogen om pijn en plezier te ervaren (*sentience*). Dat een menselijk embryo pas beschermwaardig zou zijn bij (zelf)bewustzijn, strookt echter niet met morele intuïties die veel mensen hebben. Om deze intuïties te onderbouwen wordt vaak verwezen naar het vermogen om uit te groeien tot een persoon, waarbij verschillende criteria en argumenten worden aangedragen voor personen-in-wording, zoals geen eeneiige tweeling meer kunnen worden of de aanleg van het cardiovasculair stelsel en hersenfuncties. Andere argumenten voor de beschermwaardigheid van menselijke embryo's zijn de relationele waarde en symbolische waarde die aan embryo's in vitro wordt toegekend. Die waarden maken



aannemelijk dat het menselijk embryo ruim voor het ontstaan van bewustzijn een zekere mate van beschermwaardigheid geniet.

De commissie oordeelt wel dat die relationele en symbolische waarde minder gewichtig is – in vergelijking met morele status op grond van intrinsieke eigenschappen – en dat er dus in principe altijd een afweging mogelijk is tegen andere belangen.

Een breed gedragen visie in de samenleving is dat het menselijk embryo vanaf de bevruchting een beperkte beschermwaardigheid heeft die toeneemt in de tijd, en die afgewogen kan worden tegen andere belangen. Voor het bepalen van een eenduidige grens voor onderzoek met embryo's heeft de commissie de vraag gesteld: op welk moment is de beschermwaardigheid van het embryo in vitro van dien aard dat het moeilijk is voor te stellen dat er een zwaarderwegend onderzoeksbelang tegenover zou kunnen staan? Volgens de commissie dient dat moment zich pas aan zodra embryo's beschikken over een rudimentair niveau van bewustzijn en *sentience*. Volgens de laatste wetenschappelijke inzichten ontstaat dat vermogen laat in het derde trimester, vanaf ongeveer 24 weken zwangerschap. Het tijdstip waarop er bij embryo's buiten de baarmoeder voor het eerst sprake zou kunnen zijn van *sentience* is op dit moment onmogelijk aan te wijzen. Een volledige zwangerschap buiten de baarmoeder (ectogenese) is nog niet mogelijk; momenteel lukt het alleen om het eerste gedeelte (embryo's voor de innesteling) en het laatste gedeelte (vroeggeboren baby's) van de ontwikkeling buiten de baarmoeder te laten

plaatsvinden. Consistentie vereist dat zodra het embryo in vitro voor het eerst *sentience* heeft, dat er op dat moment sprake is van belangen en daarmee morele status; mogelijk zelfs van dien aard – ook gegeven de symbolische en relationele waarde van het menselijk embryo – dat het moeilijk is voor te stellen dat er een zwaarderwegend onderzoeksbelang tegenover zou kunnen staan. Overwegingen die betrekking hebben op personen-in-wording en de relationele en symbolische waarde van embryo's zijn weliswaar moreel relevant voor de notie van toenemende beschermwaardigheid, maar ze zijn onvoldoende onderscheidend voor meer dan een beperkte morele status.

Wat het belang van wetenschappelijk onderzoek betreft, constateert de commissie dat er vanaf dag 14 na de bevruchting processen in gang worden gezet die essentieel zijn voor een normale embryonale ontwikkeling. Ook is duidelijk dat de meeste afwijkingen bij embryo's pas vanaf dag 14 ontstaan. Omdat er momenteel geen onderzoek met menselijke embryo's voorbij dag 14 na bevruchting mogelijk is, en alternatieven slechts een onvolledig beeld geven van de ontwikkeling in vivo, kan gesproken worden over een kennishiaat vanaf 14 dagen na bevruchting. De commissie verwacht dat onderzoek met embryo's in vitro een belangrijke bron zal blijken te zijn voor kennis over het ontstaan van ziekten en afwijkingen tijdens de embryonale ontwikkeling en voor het toetsen van de effectiviteit en veiligheid van vruchtbaarheidsbehandelingen. Wat dergelijk onderzoek precies zal opleveren, is op dit



moment echter niet te zeggen, omdat het nog niet gedaan is.

Op wetenschappelijke gronden is er geen duidelijk onderscheid te maken tussen momenten in de embryonale ontwikkeling waarop het wetenschappelijk belang eerst hoog en daarna laag is. Omdat alle stadia even belangrijk zijn voor een normale ontwikkeling, vormt elk moment een relevant aangrijpingspunt voor onderzoek naar afwijkingen. Wel kan onderscheid gemaakt worden tussen onderzoeksvragen die alleen maar met embryo's in vitro beantwoord kunnen worden en onderzoeksvragen waarvoor redelijke alternatieven bestaan, zoals abortusmateriaal.

Abortusmateriaal dat geschikt is voor onderzoek naar de embryonale ontwikkeling is vanaf 28 dagen na de bevruchting beschikbaar.

Hoewel het geen volwaardig alternatief is voor al het onderzoek met embryo's in vitro (abortusmateriaal bestaat zelden uit een intact embryo), zou op grond van het huidige wetenschappelijk belang een grens van 28 dagen verdedigbaar kunnen zijn. Dit geldt des te meer, omdat er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat het binnen afzienbare tijd technisch mogelijk is om embryo's langer dan die termijn in kweek te houden op een manier die representatief is voor de normale embryonale ontwikkeling in vivo.

Op grond van noch alleen de beschermwaardigheid van het embryo noch alleen het wetenschappelijk belang is er een specifiek tijdstip aan te wijzen waarop onderzoek met embryo's in vitro omslaat van aanvaardbaar naar onaanvaardbaar. Toch ziet de commissie wel reden voor het trekken

van een eenduidige grens, die bovendien niet willekeurig is.

De commissie baseert een (nieuwe) grens op het tijdsbestek waarin de relevante overwegingen voor en tegen embryo-onderzoek in redelijke verhouding tot elkaar staan. Naarmate de embryonale ontwikkeling vordert, neemt de beschermwaardigheid toe; de commissie constateert ook dat met het verstrijken van de tijd het steeds minder waarschijnlijk wordt dat embryo-onderzoek de enige manier is om noodzakelijke kennis op dit gebied te verkrijgen. Ergens ligt een punt waarop die twee tegengestelde lijnen – beschermwaardigheid en wetenschappelijk belang – elkaar kruisen. Lang lag dat punt bij 14 dagen. Zolang embryo's niet langer dan 14 dagen in kweek gehouden konden worden, waren de onderzoeksvoordelen vanaf 14 dagen nihil. Dan maakte het in feite niet uit hoe over de morele status van het embryo werd gedacht, omdat er in de afweging niets tegenover stond. Met de komst van de technische mogelijkheid om embryo's langer dan 14 dagen in kweek te houden, komen de beschermwaardigheid en het wetenschappelijk belang mogelijk in een andere verhouding tot elkaar te staan. Het is dan voorstelbaar dat het punt waarop de twee lijnen elkaar kruisen elders komt te liggen. Een grens die op deze manier is ingegeven is niet louter pragmatisch en juist vanuit maatschappelijk perspectief moreel betekenisvol. Aspecten die burgers doorslaggevend vinden hebben niet zozeer betrekking op categorische antwoorden, maar op de manier waarop tegengestelde belangen tegen elkaar zijn afgewogen, en op de randvoorwaarden die worden gehanteerd (zoals proportionaliteit en subsidiariteit).



Politieke besluiten die op een dergelijke afweging zijn gebaseerd, genieten over het algemeen een groter maatschappelijk draagvlak. Dat draagvlak is een belangrijke pijler voor de legitimiteit van politieke besluiten. Nu de grens van het technisch mogelijke lijkt op te schuiven, helpt het maatschappelijk perspectief opnieuw bij het bepalen van een concrete grens.

Volgens de commissie is het weliswaar voorstelbaar dat onderzoek met embryo's vanaf 28 dagen in zeldzame gevallen wenselijk en aanvaardbaar zou zijn, maar lijken de voordelen daarvan vooralsnog zeer beperkt. Het is niet waarschijnlijk dat het binnen afzienbare tijd technisch mogelijk zal zijn om embryo's langer dan 28 dagen in kweek te houden, en vanaf dat moment zijn er redelijke alternatieven voor embryo-onderzoek beschikbaar. Maatschappelijk staat er echter wel veel op het spel bij een grens voorbij 28 dagen: zonder een duidelijk beeld van de beoogde voordelen, zal deze voor velen moeilijk te aanvaarden zijn. Een grens van 28 dagen acht de commissie proportioneel en subsidiair, gelet op de beschermwaardigheid van het embryo, de huidige wettelijke onmogelijkheid om de periode tussen 14 en 28 dagen te onderzoeken en de waardevolle informatie die met behulp van embryo-onderzoek kan worden verkregen en het maatschappelijk perspectief.

Op grond waarvan adviseert de Gezondheidsraad een onderzoeksgrens voor menselijke embryo's van 28 dagen na bevruchting?

#### Beschermwaardigheid van het embryo

Gebaseerd op:

##### Morele status

##### Symbolische en relationele waarde

In de eerste maanden van de embryonale ontwikkeling is geen duidelijk moment aan te wijzen waarop geen enkel (onderzoeks)belang zwaarder zou kunnen wegen

#### Wetenschappelijk belang

Grootste kennishiaat: tussen 14 en 28 dagen.

Dit betreft noodzakelijke kennis over onder andere orgaanvorming, ontwikkelingsproblemen, voorkomen van ziekten en vruchtbaarheidsbehandelingen. Voor het bestuderen van de embryonale ontwikkeling vanaf 28 dagen na conceptie kan abortusmateriaal gebruikt worden.

#### Maatschappelijk perspectief

Voor de acceptatie van onderzoek met embryo's en maatschappelijk vertrouwen in de wetenschap is het belangrijk dat het belang van onderzoek met embryo's voldoende aannemelijk is gemaakt en uit te leggen is, het onderzoek van grote betekenis is en het resultaat niet op een andere manier verkregen kan worden.



# 04

## onderzoeksgrens voor embryoachtige structuren



Met behulp van stamcellen kunnen embryoachtige structuren (ELS) worden gemaakt voor onderzoeksdoeleinden. Deze ELS kunnen verschillende vormen aannemen. Relevant onderscheid is dat tussen ELS die een intact embryo nabootsen en ELS die dat niet doen. Volgens de commissie zijn ELS die een intact embryo nabootsen in morele status en beschermwaardigheid vergelijkbaar met een klassiek embryo. Voor deze embryo's anderszins zou dan ook dezelfde ontwikkelingsgrens van 28 dagen moeten gelden.

#### 4.1 Embryoachtige structuren (ELS)

Stamcellen zijn dusdanig te manipuleren dat zij in vitro de embryonale ontwikkeling geheel of gedeeltelijk kunnen nabootsen.

Er zijn verschillende benamingen in omloop voor deze entiteiten, zoals *embryoids*, synthetische of kunstmatige embryo's, *embryoid bodies* of SHEEFs (*synthetic human entiteities with embryo-like features*).<sup>55</sup> Hier zal steeds gesproken worden van ELS (embryoachtige structuren).

ELS kunnen gemaakt worden uit embryonale stamcellen of uit somatische cellen, zoals cellen van de huid. Somatische cellen moeten eerst nog herprogrammeerd of geïnduceerd worden voordat zij zich zullen gedragen als stamcellen.<sup>88</sup> Hierna worden zij *induced pluripotent stem cells* (iPSC) genoemd.<sup>89</sup> Pluripotentie betekent dat de stamcellen het vermogen hebben zich te differentiëren tot alle volwassen en embryonale celtypen, behalve de celtypen van de extraembryonale weefsels (die een deel van

de placenta, de navelstreng en het vruchtvlies vormen).<sup>55</sup> Recent onderzoek heeft echter uitgewezen dat humane pluripotente stamcellen zich mogelijk ook kunnen differentiëren tot cellen van de extraembryonale weefsels.<sup>90</sup> Daarmee wordt het ook mogelijk om intacte ELS te maken, die alle typen embryonale en extraembryonale celtypen bezitten die aanwezig zijn in het na te bootsen ontwikkelingsstadium. ELS zijn een genetische kloon van de stamcellen waaruit ze ontstaan zijn, in tegenstelling tot klassieke embryo's die ontstaan door bevruchting (23 chromosomen van een zaadcel respectievelijk eikel).<sup>55</sup>

Naast het verschil in ontstaanswijze, kan er ook onderscheid gemaakt worden tussen ELS die alle aspecten van intacte embryo's nabootsen en ELS die embryo's gedeeltelijk nabootsen. Van gedeeltelijk nabootsen is bijvoorbeeld sprake bij ELS die geen geheel embryo vormen. Niet-intacte ELS kunnen alle typen embryonale cellen bevatten, maar bevatten in ieder geval niet alle extraembryonale weefsels die aanwezig horen te zijn in het ontwikkelingsstadium waar de ELS mee overeenkomt, maar slechts één orgaan of orgaansysteem. Zo zijn er ELS waar alleen longweefsel ontwikkeld wordt, of ELS die een aantal bloedvaten vormen, zonder organen.<sup>91</sup>

Momenteel bestaat er onduidelijkheid over de rechtsbescherming van ELS. Om als embryo te worden aangemerkt, moet een cel of samenhangend geheel van cellen het vermogen hebben om uit te groeien



tot een mens (zie artikel 1 Embryowet). Omdat het bij ELS niet praktisch te onderzoeken is of hiervan sprake is, ontstaat er rechtsonzekerheid en mogelijk een beschermingstekort voor (bepaalde typen) ELS.<sup>6</sup>

## 4.2 Ontwikkelingsgrens voor embryo's anderszins

De commissie heeft de vraag gesteld of en welke ELS op grond van de Embryowet rechtsbescherming behoeven. Het uitgangspunt daarbij is dat de Embryowet (beginnend) menselijk leven beschermt. Om voor beschermwaardigheid op grond van de Embryowet in aanmerking te komen, zou het volgens de commissie moeten gaan om entiteiten die het vermogen hebben om uit te groeien tot een mens. Het gaat in dit geval niet om het potentialiteitsargument voor morele status, maar om een eigenschap die in de samenleving wordt beschouwd als moreel relevant. Voor ELS die embryo's gedeeltelijk nabootsen en niet over alle typen embryonale en extraembryonale cellen beschikken, is op redelijke gronden uit te sluiten dat zij het vermogen hebben om uit te groeien tot mens. Daarom zouden deze entiteiten volgens de commissie geen rechtsbescherming behoeven op basis van de Embryowet.

In het geval van ELS die alle aspecten van een intact embryo nabootsen is echter niet uit te sluiten dat zij kunnen uitgroeien tot een mens. Het gaat immers om biologische entiteiten met een (grotendeels) menselijk genoom, die weliswaar op een andere wijze dan via bevruchting zijn ontstaan maar die wel beschikken over alle benodigde celtypen om de

normale embryonale stadia als geheel te kunnen doorlopen. Deze intacte ELS zien er onder de microscoop net zo uit als klassieke embryo's en gedragen zich – in ieder geval tot 14 dagen – ook hetzelfde. Intacte ELS van muizen lijken vooralsnog niet te beschikken over het vermogen uit te groeien tot een muis; als die in de baarmoeder van een muis worden geplaatst, komen daar geen muizenpups uit voort. In vitro kunnen deze muizen-ELS zich echter ontwikkelen tot een derde van de zwangerschap en bevatten zij alle typen embryonale en extraembryonale cellen die aanwezig zijn in het ontwikkelingsstadium dat zij nabootsen, inclusief een kloppend hart en een bloedsomloop.<sup>92</sup> Of dat ook geldt voor intacte ELS van menselijke oorsprong, is niet bekend. De commissie heeft kennisgenomen van recente uitspraken dat het onwaarschijnlijk zou zijn dat humane ELS uit zullen groeien tot een mens.<sup>93</sup> Tegelijkertijd zijn er wetenschappelijke aanwijzingen voor het feit dat dit juist niet uit te sluiten valt.<sup>94-97</sup> Zolang het vermogen om uit te groeien tot een mens niet op redelijke gronden valt uit te sluiten, vindt de commissie het noodzakelijk om ELS die intacte embryo's nabootsen op eenzelfde wijze te beschermen als klassieke embryo's. De ontstaanswijze van de entiteit is voor de rechtsbescherming irrelevant. Om de gelijkwaardigheid duidelijk te maken, duidt de commissie deze entiteiten aan als embryo's anderszins. Het belang van wetenschappelijk onderzoek met embryo's anderszins kan, net als bij onderzoek met klassieke embryo's, in conflict komen met het belang van respect voor (beginnend) menselijk leven.



Als gevolg van het feit dat klassieke embryo's en embryo's anderszins allebei op eenzelfde manier beschermd zouden moeten worden door de Embryowet, heeft de commissie dezelfde exercitie verricht als voor de klassieke embryo's, om te bepalen waar de grens voor onderzoek met embryo's anderszins zou moeten liggen. Hierbij heeft de commissie dezelfde vragen gesteld, namelijk:

- In welke tijdspanne is het belang van onderzoek met embryo's anderszins het grootst (waar liggen kennishiaten)?
- Wanneer zou er bij embryo's anderszins voor het eerst sprake kunnen zijn van bewustzijn en *sentience*, als onbetwiste criteria voor morele status?
- Welke relationele waarde en symbolische waarde worden embryo's anderszins door de samenleving toegekend?
- Welke onderzoeksvoordelen zijn er met embryo's anderszins te bereiken?
- Welke maatschappelijke verwachtingen hebben mensen ten aanzien van een grens voor onderzoek met embryo's anderszins?

De commissie oordeelt dat klassieke embryo's en embryo's anderszins dezelfde belangrijke onderzoeksdoeleinden dienen. Het grootste kennis-hiaat bevindt zich tussen dag 14 en 28. Op fundamenteel-ethische gronden valt er voor onderzoek met embryo's anderszins geen harde grens aan te wijzen. Althans, niet een die zich eerder voordoet dan het moment waarop een embryo anderszins bewustzijn zou ontwikkelen.

Van embryo's anderszins is onbekend in hoeverre het ooit mogelijk zou zijn om ze normaal te laten ontwikkelen tot het ontstaan van bewustzijn. De relationele waarde en symbolische waarde van embryo's anderszins acht de commissie ongeveer gelijk aan die welke wordt toegekend aan klassieke embryo's. Daarbij merkt de commissie op dat er nog maar weinig onderzoek verricht is naar burgerperspectieven op onderzoek met embryo's anderszins. Het spaarzame onderzoek dat er is, toont dat mensen zowel verschillen als overeenkomsten opbrengen tussen embryo's anderszins en klassieke embryo's. Enerzijds lijken mensen klassieke embryo's natuurlijker te vinden dan de meer kunstmatige embryo's anderszins. Anderzijds treedt daaruit niet direct het beeld naar voren dat embryo's anderszins minder bescherming zouden behoeven; ook het vermogen om uit te groeien tot een mens vinden mensen moreel relevant, net zoals het gegeven dat een embryo anderszins een genetische kloon is van de cellen waaruit hij is ontstaan.<sup>98</sup> Hoe de symbolische of relationele waarde van embryo's anderszins precies verschilt van die van klassieke embryo's, is dus niet precies te zeggen. Embryo's anderszins zullen in ieder geval een zekere symbolische waarde hebben, en mogelijk enige relationele waarde, maar die waarde zal afgewogen kunnen worden tegen onderzoeksbelangen. Naar analogie met de redenering voor klassieke embryo's zijn het dan vooral maatschappelijke en pragmatische overwegingen die de wettelijke grens bepalen. Als de commissie de beschermwaardigheid van embryo's



anderszins afweegt tegen het belang van wetenschappelijk onderzoek, concludeert zij dat een grens bij 28 dagen verdedigbaar is.

Punt van aandacht bij de formulering van de ontwikkelingsgrens is dat de verbodsbepaling in de Embryowet niet refereert aan een ontwikkelingskenmerk zoals bijvoorbeeld het zichtbaar worden van de primitiefstreep (zoals de formulering van de Warnock-commissie wel doet). De wet stelt dat het embryo zich niet langer dan veertien dagen buiten het lichaam mag ontwikkelen. Intacte ELS corresponderen bij hun ontstaan met een embryo van een aantal dagen oud, waardoor zij na veertien dagen verder ontwikkeld zijn dan een klassiek embryo van veertien dagen.<sup>5</sup>

De commissie vindt het niet consistent als embryo's anderszins zich langer zouden mogen doorontwikkelen dan klassieke embryo's.

Embryo's anderszins zouden zich volgens de commissie derhalve mogen ontwikkelen tot aan het stadium dat correspondeert met een ontwikkeling van 28 dagen bij klassieke embryo's. Aangezien momenteel niet exact bekend is hoe dit stadium eruit zal zien, moet in de praktijk bij het ontstaan van embryo's anderszins gekeken worden met welke ontwikkelingsleeftijd de desbetreffende structuur bij zijn ontstaan overeenkomt. Deze ontwikkelingsleeftijd wordt vervolgens afgetrokken van de 28 dagen (stel, het embryo anderszins vertoont bij het ontstaan de kenmerken van een klassiek embryo vijf dagen na bevruchting, dan is de resterende ontwikkelingstijd 23 dagen).

### 4.3 Geen alternatief voor klassieke embryo's

Een veel gehoord geluid is dat intacte ELS als onderzoeksobject te prefereren zouden zijn boven klassieke embryo's.<sup>5</sup> Daarvoor worden verschillende argumenten aangedragen. Het belangrijkste argument is dat er minder ethische en juridische bezwaren zouden zijn tegen het gebruik van intacte ELS. De commissie vindt dit argument niet valide, nu zij heeft beredeneerd dat intacte ELS in feite ook embryo's zijn (anderszins), en daarmee moreel gezien gelijk zijn aan klassieke embryo's. Intacte ELS zouden alleen een moreel wenselijker alternatief zijn als ze niet moreel gelijkwaardig waren. De commissie is dan ook van mening dat beide soorten embryo's juridisch hetzelfde behandeld zouden moeten worden en een wettelijk verbod of wettelijke mogelijkheid om ze tot stand te brengen voor onderzoeksdoeleinden voor beide moet gelden.

De Gezondheidsraad heeft in het verleden al eens gesteld dat het onder voorwaarden toelaatbaar is om menselijke embryo's voor onderzoeksdoeleinden tot stand te brengen.<sup>39,99</sup> De commissie ziet geen reden om van dit standpunt af te wijken.

Een veel gehoord argument om, ondanks hun morele gelijkwaardigheid, toch het gebruik van embryo's anderszins te verkiezen boven dat van klassieke embryo's is dat er voor het maken van embryo's anderszins geen eiceldonoren nodig zijn. Dat is een voordeel omdat eiceldonatie een belastende ingreep is. Dit voordeel wordt echter gerelativeerd door voor het maken van klassieke embryo's resteicellen te gebruiken. Doordat er in



de ivf-praktijk steeds minder eicellen worden bevrucht, blijven er tegenwoordig meer eicellen over die hiervoor gebruikt zouden kunnen worden.

Tot slot zouden embryo's anderszins het voordeel hebben dat ze op grote schaal geproduceerd kunnen worden, en dat ze daarmee het meest efficiënte middel zijn voor embryo-onderzoek. Anders dan klassieke embryo's is het bij embryo's anderszins mogelijk om op voorhand hun eigenschappen zodanig aan te passen dat ze wellicht gebruikt zouden kunnen worden voor het bestuderen van specifieke klinische problemen. Ook die voordelen zijn relatief; embryo's anderszins zullen niet voor elke onderzoeksvraag een wetenschappelijk gelijkwaardig alternatief voor klassieke embryo's zijn. Onderzoek rondom de bevruchting kan bijvoorbeeld niet gedaan worden met embryo's anderszins.

Gelet op hun morele gelijkwaardigheid stelt de commissie dat embryo's anderszins geen moreel wenselijker alternatief zijn voor het gebruik van klassieke embryo's. Niettemin kent de toepassing van embryo's anderszins wel praktische voordelen, namelijk dat er geen eiceldonoren voor nodig zijn en dat embryo's anderszins op grote schaal geproduceerd kunnen worden. Deze voordelen kunnen er volgens de commissie echter niet toe leiden dat embryo's anderszins minder (rechts)bescherming toekomt.

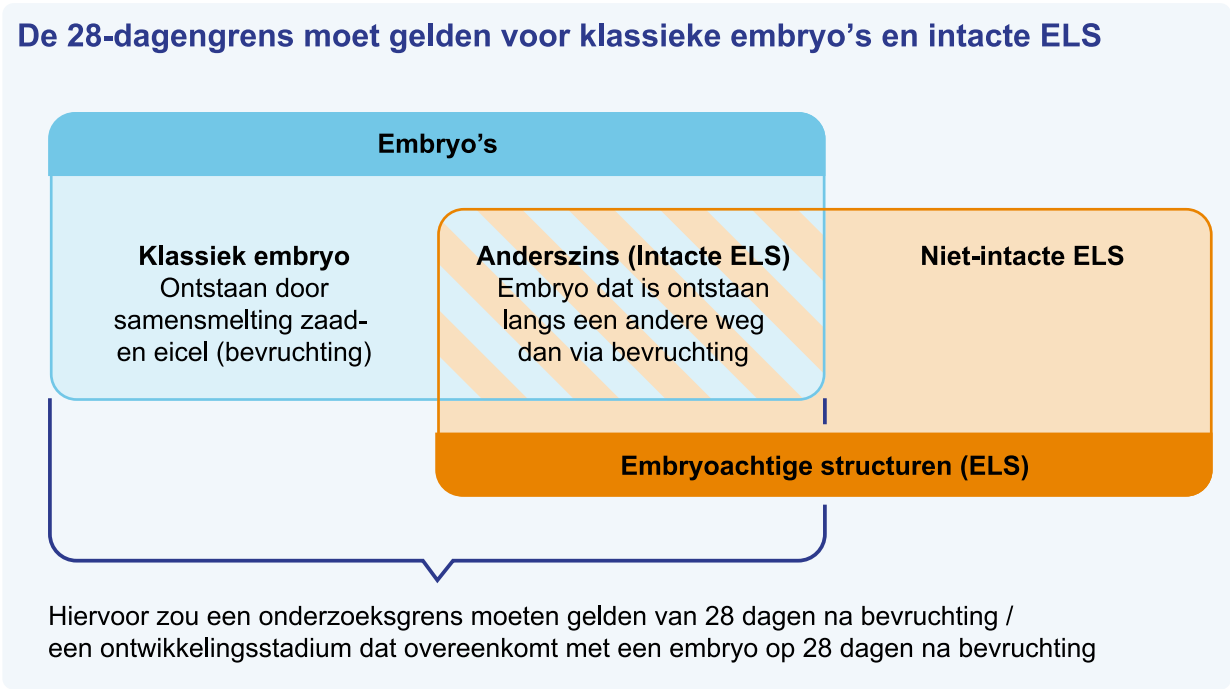
#### 4.4 ELS die geen intact embryo nabootsen

Naast embryo's anderszins bestaat er nog een categorie ELS, namelijk de ELS die geen intact embryo nabootsen. Doordat deze ELS niet alle aspecten van een intact embryo nabootsen en niet alle benodigde celtypen van de embryonale en extraembryonale weefsels bezitten, is het uitgesloten dat zij ooit uit zullen groeien tot een mens. Om die reden wordt aan deze ELS niet dezelfde morele en juridische status toegekend als aan embryo's. Het roept echter ethische vragen op wanneer deze niet-intacte ELS moreel significante eigenschappen ontwikkelen.<sup>100</sup>

Met ELS kunnen bijvoorbeeld modellen van specifieke gebieden van hersenweefsel worden gemaakt. Hypothetisch is het niet ondenkbaar dat deze ELS in de toekomst bewustzijn zouden kunnen hebben of ontwikkelen. Entiteiten die beschikken over bewustzijn hebben volgens de commissie een zekere morele status, en dienen daarom een hoge mate van bescherming te genieten.

Op dit moment is er geen wettelijke bescherming voor niet-intacte ELS. De commissie is van mening dat die bescherming er wel moet komen. De Embryowet is hiervoor niet de aangewezen wet, maar in de nog in te voeren Wet zeggenschap lichaamsmateriaal zouden bijvoorbeeld één of meerdere bepalingen over niet-intacte ELS opgenomen kunnen worden.





**Figuur 3** Schematische weergave van de relatie tussen embryo's en embryoachtige structuren



# 05 advies



In de Embryowet is opgenomen dat het verboden is om medisch-wetenschappelijk onderzoek te verrichten met menselijke embryo's in vitro voorbij een grens van 14 dagen na bevruchting. Voor dit onderzoek worden embryo's gebruikt die overblijven bij ivf-trajecten en die aan de wetenschap zijn gedoneerd. De commissie adviseert de grens op te schuiven naar 28 dagen na bevruchting en deze te laten gelden voor zowel klassieke embryo's als embryo's anderszins. Zorgvuldige toetsing van voorgenomen onderzoek door de CCMO blijft daarbij essentieel.

### **Nieuwe grens voor onderzoek met embryo's**

Bij de heroverweging van de grens heeft de commissie zich gebaseerd op de beschermwaardigheid van het menselijk embryo, het wetenschappelijk belang van onderzoek voorbij 14 dagen en het maatschappelijk perspectief.

De commissie heeft bekeken of er argumenten zijn die betrekking hebben op beschermwaardigheid van het menselijk embryo die onderzoek voorbij dag 14 ontoelaatbaar zouden maken. Onbetwiste criteria voor morele status zijn volgens de commissie bewustzijn (waaronder *sentience*) en zelfbewustzijn. In combinatie met de relationele en symbolische waarde van het menselijk embryo, dwingen bewustzijn en *sentience* een zodanige beschermwaardigheid af dat het moeilijk voorstelbaar is dat een zwaarderwegend onderzoeksbelang het gebruik van embryo's met die eigenschappen zou rechtvaardigen. Bewustzijn en *sentience* ontstaan

relatief laat in de embryonale ontwikkeling. Volgens de morele intuïtie is het embryo ook zonder die eigenschappen beschermwaardig vanwege zijn vermogen om zich tot een persoon te ontwikkelen (het criterium waar ook de huidige Embryowet van uitgaat). Het embryo zou dan bescherming verdienen op grond van het gegeven dat het een persoon-in-wording is. De commissie is van oordeel dat dit criterium weliswaar zinvol is als indicatie van moreel betekenisvolle ontwikkelingsstadia, maar niet leidt tot een overtuigende, eenduidige grens voor onderzoek.

Behalve op grond van morele status kan het embryo ook bescherming verdienen op grond van de relationele waarde of symbolische waarde van het menselijk embryo in de samenleving. Dit zou kunnen verklaren waarom het embryo een bijzondere bescherming geniet, zelfs voordat er sprake is van *sentience* en bewustzijn. Naarmate embryo's meer herkenbare menselijke gedaanten aannemen, worden zowel symbolische als relationele waarde van grotere betekenis. Dit sluit aan bij het idee van een geleidelijk toenemende beschermwaardigheid.

De relatieve, toenemende beschermwaardigheid sluit afweging tegen gewichtige onderzoeksbelangen – zeker in het begin van de ontwikkeling – echter niet uit. Uit de ethische argumentatie volgt volgens de commissie dus geen eenduidig moment waarop onderzoek met embryo's in vitro van aanvaardbaar naar onaanvaardbaar omslaat.



Toch vindt de commissie een uniforme wettelijke grens voor onderzoek met embryo's noodzakelijk, gelet op het risico van maatschappelijke onrust, onzekerheid en een gebrek aan vertrouwen in de wetenschap. Om de veertiendagengrens op te kunnen schuiven is maatschappelijk draagvlak nodig. Een voorwaarde hiervoor is dat het wetenschappelijke belang van een nieuwe grens voldoende aannemelijk gemaakt kan worden en uit te leggen is. De commissie oordeelt dat er vooral een gebrek aan kennis is over de embryonale ontwikkeling in de periode tussen 14 en 28 dagen en dat deze kennis voor een deel alleen te verkrijgen is door onderzoek met menselijke embryo's. Deze periode is van belang voor het begrip van ontwikkelingsstoornissen, aangeboren afwijkingen en vruchtbaarheidsproblemen. Om die reden komt de commissie uit op een grens van 28 dagen voor wetenschappelijk onderzoek met embryo's.

Een alternatief voor onderzoek met klassieke embryo's is onderzoek met ELS. Voor zover ELS de normale embryonale ontwikkeling doorlopen en hiermee alle aspecten van een intact menselijk embryo in het betreffende ontwikkelingsstadium nabootsen (embryo's anderszins) stelt de commissie deze ELS gelijk aan klassieke embryo's. Het is volgens de commissie niet uit te sluiten dat embryo's anderszins het vermogen hebben om uit te groeien tot een persoon. Daarom verdienen ze volgens de commissie dezelfde bescherming als klassieke embryo's.

De commissie adviseert daarom ook bij embryo's anderszins een grens

van 28 dagen te hanteren. Belangrijk om hierbij mee te nemen, is dat embryo's anderszins bij hun ontstaan corresponderen met een klassiek embryo van een aantal dagen oud. De commissie adviseert om embryo's anderszins zich te laten ontwikkelen tot aan het stadium dat correspondeert met een ontwikkeling van 28 dagen bij klassieke embryo's. In de praktijk zal het erop neerkomen dat bij het ontstaan van embryo's anderszins gekeken moet worden naar de ontwikkelingsleeftijd waarmee het embryo anderszins overeenkomt, en dit af te trekken van de 28 dagen.

#### **Voorwaarde: zorgvuldige toetsing door de CCMO**

Dat de commissie een grens van 28 dagen aanvaardbaar acht, wil niet zeggen dat er volgens de commissie tot die tijd geen sprake is van beschermwaardigheid. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 is de wettelijke grens niet de enige manier waarop bescherming wordt geboden aan embryo's in vitro. Het is de taak van de CCMO om een afweging te maken tussen het onderzoeksbelang en de beschermwaardigheid van het embryo. De CCMO maakt die afweging nu ook al voor onderzoek met embryo's. Hierbij toetst zij op proportionaliteit en subsidiariteit van het onderzoek. Daarbij is van belang of het onderzoek redelijkerwijs zal leiden tot nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap en of er bruikbare alternatieven zijn voor het onderzoek met menselijke embryo's. De ontwikkeling van embryo's zal in ieder geval niet langer mogen zijn dan strikt noodzakelijk is voor beantwoording van de betreffende onderzoeksvraag. Daarnaast is onderzoek met embryo's alleen



aangewezen als aangenomen kan worden dat de onderzoeksvraag niet beantwoord kan worden met gebruik van alternatieven. In het algemeen kan gezegd worden dat naarmate het ontwikkelingsstadium vordert er meer alternatieven beschikbaar zijn voor onderzoek met embryo's.

### **Tot slot**

Een wettelijke grens voor het wetenschappelijk gebruik van embryo's is de uitkomst van een afweging van allerlei factoren en kan volgens de commissie niet gebaseerd worden op één biologisch, wetenschappelijk of moreel gegeven. Deze factoren zijn bovendien sterk context-afhankelijk. Dit gold ten tijde van de invoering van de veertiendagengrens, gedurende de beraadslaging van de commissie en ook in de toekomst zal dit blijven gelden. Dat betekent dat nieuwe inzichten in de toekomst zouden kunnen leiden tot nieuwe afwegingen. Naar mate de wetenschap zich op dit gebied verder ontwikkelt en de opvattingen in de maatschappij veranderen, acht de commissie het voorstelbaar dat de wettelijke grens opnieuw ter discussie komt te staan. Alhoewel de onderliggende ethische principes onverkort in stand blijven, is het mogelijk dat de ethische overwegingen van de commissie anders gewogen worden. Ook de maatschappelijke context en wetenschappelijke mogelijkheden kunnen in de toekomst veranderen. Overigens zal ook dan de beschermwaardigheid van het embryo niet slechts gewaarborgd worden door een wettelijke grens, maar zal de nadruk blijven liggen op het toezicht door de CCMO.



literatuur



- <sup>1</sup> Tweede Kamer der Staten-Generaal. *Wet houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (Embryowet)*, Kamerstuk 27423 nr. 3. 4 oktober 2000.
- <sup>2</sup> Matthews KRW, Moralí D. *National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries*. Regenerative Medicine 2020; 15(7): 1905-1917.
- <sup>3</sup> Olsthoorn-Heim E, De Wert G, Winter H, Te Braakte T, Heineman M, Middelkamp A, et al. *Evaluatie Embryowet*. Den Haag: ZonMw, 2006.
- <sup>4</sup> Winter H, Dondorp W, Ploem M, Woestenburger N, Akerboom C, Legemaate J, et al. *Evaluatie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting*. Den Haag: ZonMw, 2012.
- <sup>5</sup> Dondorp WJ, Ploem MC, De Wert GMWR, De Vries MC, Gevers JKM. *Derde evaluatie Embryowet*. Den Haag, 2021.
- <sup>6</sup> Kuipers E. *Kabinetsreactie op de derde evaluatie Embryowet*. Den Haag; 17 oktober 2022.
- <sup>7</sup> Leenen HJJ. *De juridische status van het (pre)embryo: ficties over een juridische fictie*. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1994; 18: 140-144.
- <sup>8</sup> te Braake TAM. *De juridische status van het embryo: een stevig aangemeerde leer*. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1995; 19(2): 32-35.
- <sup>9</sup> van Beers B. *De mysterieuze status van het embryo* NJB 2005; (13): 678-685.
- <sup>10</sup> Leenen HJJ, Gevers JKM, Legemaate J, Ploem MC, van der Mersch MF, Plomp E, et al. *Handboek gezondheidsrecht*. Boom Juridische uitgevers; 2020.
- <sup>11</sup> Gezondheidsraad. *De regulering van cybriden en chimaeren*. Den Haag, 2019; publicatienr. 2019/14.
- <sup>12</sup> Dorscheidt JHHM. *Het belang van de ongeboren proefpersoon: de foetale chirurgie als casus*. Tijdschrift voor Familie- en Jeugdrecht 2013; 5: 134-139.
- <sup>13</sup> te Braake TAM. *Toelaatbaarheid en regulering van IVF-onderzoek*. Procreatietechnologie en recht, Preadvies voor de Vereniging voor Gezondheidsrecht: 2001.
- <sup>14</sup> Ethics Advisory Board. *Report and Conclusions: HEW Support of Research Involving Human In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. Washington: Department of Health, Education, and Welfare (HEW); 1979.
- <sup>15</sup> Department of Health & Social Security. *Report of the committee of inquiry into human fertilisation and embryology*. Londen, 1984.
- <sup>16</sup> Gezondheidsraad. *Advies inzake kunstmatige voortplanting, in het bijzonder in vitro fertilisatie, kunstmatige inseminatie met donorzaad en draagmoederschap*. Den Haag, 1986; publicatienr. 1986/26.
- <sup>17</sup> EHRM 8 juli 2004, ECLI:CE:ECHR:2004:0708JUD005392400 (Vo v. Frankrijk).
- <sup>18</sup> EHRM 3 november 2011, ECLI:CE:ECHR:2011:1103JUD005781300 (S.H. en anderen v. Oostenrijk).



- <sup>19</sup> Dondorp WJ. *De toekomstbestendigheid van de Embryowet*. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2007; 31(2): 110-116.
- <sup>20</sup> Schippers EI. *Vaststelling van de begrotingsstaten van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (XVI) voor het jaar 2015, Kamerstuk 34000 XVI, nr. 106*. Tweede Kamer der Staten-Generaal; 25 maart 2015.
- <sup>21</sup> Belinfante AD, De Reede JL. *Beginnelsen van het Nederlandse Staatsrecht*. Wolters Kluwer; 2015.
- <sup>22</sup> Dute JCJ. *Buiten de (mensenrechten)orde?* Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2015; 39(6): 394-402.
- <sup>23</sup> International Society for Stem Cell Research. <https://www.isscr.org/about>.
- <sup>24</sup> International Society for Stem Cell Research. *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. 2021.
- <sup>25</sup> Matthews KRW, Morali D. *Can we do that here? An analysis of US federal and state policies guiding human embryo and embryoid research*. J Law Biosci 2022; 9(1): Isac014.
- <sup>26</sup> *Dickey-Wicker Amendment*. <https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/1865/text>. Geraadpleegd: 9 oktober 2023.
- <sup>27</sup> Nuffield Council on Bioethics. *Human embryo culture: Discussions concerning the statutory time limit for maintaining human embryos in culture in the light of some recent scientific developments*. augustus 2017.
- <sup>28</sup> art. 14, IV, Project de loi relatif à la bioéthique van 4 februari 2020. 2019-2020. p. 42.
- <sup>29</sup> art. L-2151-5-IV Loi nr 2021-107 van 2 augustus 2021 'relative à la bioéthique'.
- <sup>30</sup> Hyun I, Wilkerson A, Johnston J. *Embryology policy: Revisit the 14-day rule*. Nature 2016; 533(7602): 169-171.
- <sup>31</sup> Williams K, Johnson MH. *Adapting the 14-day rule for embryo research to encompass evolving technologies*. Reprod Biomed Soc Online 2020; 10: 1-9.
- <sup>32</sup> Leeton J. *The early history of IVF in Australia and its contribution to the world (1970-1990)*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44(6): 495-501.
- <sup>33</sup> Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. 2023. CCMO Register. [https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_search.nsf/Searchform?OpenForm](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/Searchform?OpenForm).
- <sup>34</sup> Deglincerti A, Croft GF, Pietila LN, Zernicka-Goetz M, Siggia ED, Brivanlou AH. *Self-organization of the in vitro attached human embryo*. Nature 2016; 533(7602): 251-254.
- <sup>35</sup> Shahbazi MN, Jedrusik A, Vuoristo S, Recher G, Hupalowska A, Bolton V, et al. *Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues*. Nat Cell Biol 2016; 18(6): 700-708.
- <sup>36</sup> Niu Y, Sun N, Li C, Lei Y, Huang Z, Wu J, et al. *Dissecting primate early post-implantation development using long-term in vitro embryo culture*. Science 2019; 366(6467): eaaw5754.



- <sup>37</sup> Yamaguchi Y, Yamada S. *The Kyoto Collection of Human Embryos and Fetuses: History and Recent Advancements in Modern Methods*. Cells Tissues Organs 2018; 205(5-6): 314-319.
- <sup>38</sup> Piliszek A, Grabarek JB, Frankenberg SR, Plusa B. *Cell fate in animal and human blastocysts and the determination of viability*. Mol Hum Reprod 2016; 22(10): 681-690.
- <sup>39</sup> Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad. *Ingrijpen in het DNA van de mens, Morele en maatschappelijke implicaties van kiembaanmodificatie*. Bilthoven: COGEM, 2017.
- <sup>40</sup> De Paepe C, Krivega M, Cauffman G, Geens M, Van de Velde H. *Totipotency and lineage segregation in the human embryo*. Mol Hum Reprod 2014; 20(7): 599-618.
- <sup>41</sup> Tyser RCV, Mahammadov E, Nakanoh S, Vallier L, Scialdone A, Srinivas S. *Single-cell transcriptomic characterization of a gastrulating human embryo*. Nature 2021; 600(7888): 285-289.
- <sup>42</sup> Warren M. *Moral Status: Obligations to Persons and Other Living Things*. 1997, p 3. Oxford: Clarendon Press; 1997.
- <sup>43</sup> DeGrazia D. *Moral Status As a Matter of Degree?* The Southern Journal of Philosophy 2008; 46(2): 181-198.
- <sup>44</sup> Ismaili M'hamdi H, Rivron NC, Asscher EC. *Going high and low: on pluralism and neutrality in human embryology policy-making*. J Med Ethics 2022; jme-2022-108515: 1-9.
- <sup>45</sup> de Beaufort I, Boer T, Hollestelle M, Janssen M. *Pre-implantatie genetische diagnostiek om dragerschap te voorkomen*. Den Haag, 2019.
- <sup>46</sup> Singer P. *Practical Ethics*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
- <sup>47</sup> Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Huppi PS, Hertz-Pannier L. *The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants*. Neuroscience 2014; 276: 48-71.
- <sup>48</sup> Singer P. *Animal Liberation*. Londen: The Bodley Head Ltd; 2015.
- <sup>49</sup> Stone J. *Why Potentiality Matters*. Canadian Journal of Philosophy 1987; 17: 815-829.
- <sup>50</sup> Brown MT. *The Potential of the Human Embryo*. Journal of Medicine and Philosophy 2007; 32(585): 585-618.
- <sup>51</sup> Den Hartogh GA. *Kun je een zygote liefhebben? Over de waarde van het leven en de grenzen van de morele gemeenschap (inaugurale rede)*. Amsterdam: Universiteit Amsterdam; 1993.
- <sup>52</sup> Sumner LW. *Abortion and Moral Theory*. Princeton University Press; 1981.
- <sup>53</sup> Feinberg J. *Abortion*. Editor: (ed.) TR. Matters of Life and Death: 183-217. Philadelphia: Temple University Press; 1980.
- <sup>54</sup> Reichlin M. *The argument from potential: a reappraisal*. Bioethics 1997; 11(1): 1-23.



- <sup>55</sup> Pereira Daoud AM, Popovic M, Dondorp WJ, Trani Bustos M, Bredenoord AL, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. *Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate*. Hum Reprod Update 2020; 26(6): 779-798.
- <sup>56</sup> Mary Warnock and the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology. *The report of the Committee of inquiry into human fertilisation and Embryology*. 1984.
- <sup>57</sup> Boyd R, McMullen H, Beqaj H, Kalfa D. *Environmental Exposures and Congenital Heart Disease*. Pediatrics 2022; 149(1): e2021052151.
- <sup>58</sup> Manner J. *The anatomy of cardiac looping: a step towards the understanding of the morphogenesis of several forms of congenital cardiac malformations*. Clin Anat 2009; 22(1): 21-35.
- <sup>59</sup> Den Hartogh GA. *When are you dead enough to be a donor?* Theor Med Bioethics 2019; 40: 299-319.
- <sup>60</sup> Kingma E. *Were you a part of your mother?* Mind 2019; 128: 609-646.
- <sup>61</sup> Marquis D. *Why abortion is immoral*. J Philos 1989; 86(4): 183-202.
- <sup>62</sup> Marquis D. *Fetuses, Futures, and Values: A Reply to Shirley*. Southwest Philosophy Review 1995; 6: 263-265.
- <sup>63</sup> Boonin D. *In Defense of Abortion*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
- <sup>64</sup> McInerney PK. *Does a Fetus Already Have a Future-Like-Ours?* Journal of Philosophy 1990; 87: 264-268.
- <sup>65</sup> Pereira Daoud AM. *Chapter 6*. Editor: University M. The Ethical Ramifications of 3D Embryo-Like Structures (ELS): 2023.
- <sup>66</sup> Mandrycky CJ, Williams NP, Batalov I, El-Nachef D, de Bakker BS, Davis J, et al. *Engineering Heart Morphogenesis*. Trends Biotechnol 2020; 38(8): 835-845.
- <sup>67</sup> Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. *Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments*. Cell Biochem Biophys 2015; 72(3): 857-860.
- <sup>68</sup> Kelly RG, Buckingham ME, Moorman AF. *Heart fields and cardiac morphogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Med 2014; 4(10): a015750.
- <sup>69</sup> TNO. *Aangeboren afwijkingen in Nederland 2010-2016: Gebaseerd op de Landelijke Perinatale Registraties*. Leiden, 2018.
- <sup>70</sup> Reardon S. *Human embryos grown in lab for longest time ever*. Nature 2016; 533(7601): 15-16.
- <sup>71</sup> Appleby JB, Bredenoord AL. *Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule?* EMBO Mol Med 2018; 10(9): e9437.
- <sup>72</sup> Greene ND, Copp AJ. *Neural tube defects*. Annu Rev Neurosci 2014; 37: 221-242.
- <sup>73</sup> Phillips LA, Burton JM, Evans SH. *Spina Bifida Management*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2017; 47(7): 173-177.
- <sup>74</sup> The Medical Task Force on Anencephaly. *The infant with anencephaly*. N Engl J Med 1990; 322(10): 669-674.
- <sup>75</sup> Evans EPP, Scholten JTM, Mzyk A, Reyes-San-Martin C, Llumbet AE, Hamoh T, et al. *Male subfertility and oxidative stress*. Redox Biol 2021; 46: 102071.



- <sup>76</sup> Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ, Gemmell LC, Goldberg JM, Llarena N, et al. *A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure*. Fertil Steril 2021; 116(6): 1436-1448.
- <sup>77</sup> Rabi O, Xavier VG, Carleen H, Wael S, Ozkan O, Srividya S, et al. *Does Embryonic Culture Environment Affect Ploidy Rates in ART Cycles: A Single Center Study in UK*. J Reprod Infertil 2022; 23(3): 169-176.
- <sup>78</sup> Swain JE. *Controversies in ART: can the IVF laboratory influence preimplantation embryo aneuploidy?* Reprod Biomed Online 2019; 39(4): 599-607.
- <sup>79</sup> Wang X, Zhao J, Yao Z, Xia Q, Chang T, Zeng J, et al. *Arrested Cells/ Cellular Debris Expelled from Blastocysts Is Self-Correction Phenomenon During Early Embryonic Development*. Reprod Sci 2023; Jan 10.
- <sup>80</sup> Liu J, Wang W, Sun X, Liu L, Jin H, Li M, et al. *DNA microarray reveals that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploid and mosaic*. Biol Reprod 2012; 87(6): 148.
- <sup>81</sup> Heindryckx B, Menten B, Boel A, Dhaenens L, Popovic M. *Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate diagnostic dilemma*. Human Reproduction Update 2020; 26(3): 313-334.
- <sup>82</sup> Popovic M, Dhaenens L, Taelman J, Dheedene A, Bialecka M, De Sutter P, et al. *Extended in vitro culture of human embryos demonstrates the complex nature of diagnosing chromosomal mosaicism from a single trophectoderm biopsy*. Hum Reprod 2019; 34(4): 758-769.
- <sup>83</sup> Hyun I, Bredenoord AL, Briscoe J, Tan T. *Human embryo research beyond the primitive streak* Science 2021; 371(6533): 998-1000.
- <sup>84</sup> Steegers C, Dijstelbloem H, Brom FWA. *Meer dan status alleen: Burgerperspectieven op embryo-onderzoek*. Den Haag: Rathenau Instituut, 2008.
- <sup>85</sup> Gouman J, Vogelesang S, Verhoef P. *Gewicht in de schaal: Nederlands over onderzoek met embryo's*. Den Haag, 2020.
- <sup>86</sup> Gouman J, van Baalen S, Verhoef P. *Resultaten van de DNA-dialoog – Zo denken Nederlanders over het aanpassen van embryo-DNA*. Den Haag: Rathenau Instituut; 2021.
- <sup>87</sup> Broek-Honingh van den N, Glas I, Vennekens A. *Vertrouwen van Nederlanders in wetenschap (enquête 2021)*. Den Haag: Rathenau Instituut 2021.
- <sup>88</sup> Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*. Cell 2007; 131(5): 861-872.
- <sup>89</sup> Yu L, Wei Y, Duan J, Schmitz DA, Sakurai M, Wang L, et al. *Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells*. Nature 2021; 591(7851): 620-626.
- <sup>90</sup> Guo G, Stirparo GG, Strawbridge SE, Spindlow D, Yang J, Clarke J, et al. *Human naive epiblast cells possess unrestricted lineage potential*. Cell Stem Cell 2021; 28(6): 1040-1056 e1046.



- <sup>91</sup> Tang XY, Wu S, Wang D, Chu C, Hong Y, Tao M, et al. The authors declare no competing interests. *Human organoids in basic research and clinical applications*. Signal Transduct Target Ther 2022; 7(1): 168.
- <sup>92</sup> Tarazi S, Aguilera-Castrejon A, Joubran C, Ghanem N, Ashouokhi S, Roncato F, et al. *Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naïve ESCs*. Cell 2022; 185(18): 3290-3306 e3225.
- <sup>93</sup> Hyun I. *New Human Embryo Models Spark Needless Controversy*. Scientific American 2023.
- <sup>94</sup> Oldak B, Wildschutz E, Bondarenko V, Aguilera-Castrejon A, Zhao C, Tarazi S, et al. *Transgene-free ex utero derivation of a human post-implantation embryo model solely from genetically unmodified naïve PSCs (preprint)*. bioRxiv 2023.
- <sup>95</sup> Weatherbee BAT, Gantner CW, Iwamoto-Stohl LK, Daza RM, Hamazaki N, Shendure J, et al. *Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo*. Nature. 2023.
- <sup>96</sup> Liu L, Oura S, Markham Z, Hamilton JN, Skory RM, Li L, et al. *Modeling post-implantation stages of human development into early organogenesis with stem-cell-derived peri-gastruloids*. Cell 2023; 186(18): 3776-3792.
- <sup>97</sup> Imamura S, Wen X, Terada S, Yamamoto A, Mutsuda-Zapater K, Sawada K, et al. *Non-cell-adhesive hydrogel promotes formation of human blastoids from primed human pluripotent stem cells (preprint)*. bioRxiv. 2023.
- <sup>98</sup> Pereira Daoud AM, Dondorp WJ, Bredenoord AL, De Wert GMWR. *Dutch perspectives on the conceptual and moral qualification of human embryo-like structures: a qualitative study*. Humanities & Social Sciences Communications 2022; 9(151): 1-10.
- <sup>99</sup> Gezondheidsraad. *IVF: afrondende advisering*. Rijswijk, 1998.
- <sup>100</sup> Nicolas P, Etoc F, Brivanlou AH. *The ethics of human-embryoids model: a call for consistency*. J Mol Med (Berl) 2021; 99(4): 569-579.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

### Samenstelling Commissie Veertiendagengrens Embryowet

- prof. dr. I.D. de Beaufort, emeritus hoogleraar medische ethiek, Erasmus MC, Rotterdam, *voorzitter*
- dr. K. Van Assche, hoofddocent faculteit rechten, Universiteit Antwerpen
- prof. dr. ir. W.E. Bijker, emeritus hoogleraar technologie en samenleving, Maastricht University
- prof. dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes, hoogleraar ontwikkelingsbiologie, in het bijzonder die van de mens, LUMC, Leiden, *geraadpleegd deskundige\**
- prof. dr. W.J. Dondorp, emeritus hoogleraar humanisme en ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University
- prof. dr. G.A. den Hartogh, emeritus hoogleraar ethiek, Universiteit van Amsterdam
- dr. H. Ismaili M'hamdi, ethicus en universitair docent van de afdeling medische ethiek, filosofie en geschiedenis van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. mr. M.C. Ploem, bijzonder hoogleraar recht, zorgtechnologie en geneeskunde, Universiteit van Amsterdam
- prof. dr. S. Repping, embryodeskundige, hoogleraar zinnige zorg, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam UMC

### Incidenteel geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

- dr. D. ten Berge, universitair hoofddocent celbiologie, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. Sir J.R. Montgomery, hoogleraar gezondheidsrecht, University College London, Verenigd Koninkrijk
- prof. dr. C.L. Mummery, hoogleraar ontwikkelingsbiologie, LUMC, Leiden

### Waarnemers<sup>a</sup>

- dr. S. van Baalen, Rathenau Instituut, Den Haag
- dr. H.F. Storms, VWS, Den Haag
- I. de Beer, MSc, VWS, Den Haag

### Secretarissen

- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. D.N. Leunisse, Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag (tot 1 juli 2023)
- A. Rotteveel, MSc MA, Gezondheidsraad, Den Haag (tot 1 maart 2023)

<sup>a</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Structureel geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie. De incidenteel geraadpleegd deskundigen zijn voor dit adviestraject gehoord tijdens een commissievergadering en hebben niet deelgenomen aan de beraadslaging. Ze dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. De veertiendagengrens in de Embryowet.  
Den Haag: Gezondheidsraad 2023; publicatienr. 2023/16.

Auteursrecht voorbehouden

