

ZonMw-project "Synthetic embryos: an ethical reflection" (nr. 731020004). Rapportage van de wetenschappelijke resultaten voor het ministerie van VWS.

Onderzoeker: Ana Pereira Daoud¹

Begeleiders: Wybo Dondorp², Annelien Bredenoord³, Guido de Wert⁴

Vraagstelling subsidieoproep

Centrale vraagstelling:

- 1 Aan welke voorwaarden moeten het tot stand brengen van en de handelingen met kunstmatige embryo's voldoen om moreel aanvaardbaar te zijn?
- 2 Hoe verhouden deze kunstmatige embryo's zich tot de Embryowet?
- 3 Welke beleidsopties zijn er mogelijk?

Relevante onderzoeksvragen:

- 4 Welke ethische aspecten spelen een rol bij kunstmatige embryo's?
- 5 Hoe verhouden kunstmatige embryo's zich tot natuurlijke embryo's?
- 6 Welke mate van beschermwaardigheid is passend bij kunstmatige embryo's?
- 7 Welke potentie hebben kunstmatige embryo's om uit te groeien tot een mens? Wat doet dat met hun morele status en beschermwaardigheid? Wat betekent dit in relatie tot de Embryowet?
- 8 Bieden kunstmatige embryo's een goed alternatief voor het gebruik van embryo's voor onderzoek?
- 9 Hoe zijn de ontwikkelingen in het buitenland op het gebied van kunstmatige embryo's en het omgaan met de ethische dilemma's?

Inleiding: achtergrond en terminologie

¹ Promovendus op dit traject, Universiteit Maastricht

² Hoogleraar Humanisme en reproductieve genetica, Universiteit Maastricht

³ Hoogleraar Ethics of Technologies, Erasmus Universiteit Rotterdam

⁴ Hoogleraar Biomedische ethiek, Universiteit Maastricht

Wetenschappers zijn er in geslaagd om door het bijeenbrengen van verschillende soorten stamcellen celstructuren te kweken waarvan de organisatie lijkt op die van een menselijk embryo in een bepaalde fase van de vroege embryonale ontwikkeling. Net zoals modellen van menselijke organen (organoids) worden gebruikt om invasief onderzoek bij patiënten overbodig te maken, zou het gebruik van dergelijke embryomodellen een alternatief voor onderzoek met (door bevruchting ontstane) menselijke embryo's kunnen zijn. Dat is in dubbel opzicht een belangrijke ontwikkeling. Terwijl het huidige embryo-onderzoek kampt met schaarste aan onderzoeksmateriaal (menselijke embryo's), zijn de beoogde modellen op grote schaal te produceren. En terwijl de huidige onderzoeksmogelijkheden worden beperkt door de voorwaarden en grenzen van de embryowetgeving, gelden die niet voor modellen die wél in belangrijke opzichten op embryo's lijken, maar zelf géén embryo's zijn.

Er zijn inmiddels verschillende varianten van dergelijke modellen, aangeduid als blastoids, gastruloids, etc. Steeds gaat het om een geheel van cellen waarvan de organisatie lijkt op die van een menselijk embryo in een bepaalde fase van de vroege embryonale ontwikkeling. Op dit moment zijn die modellen nog gebrekkig en hebben ze een beperkt ontwikkelingspotentieel. Maar diverse groepen over de hele wereld werken aan verbetering. Overigens is het niet voor alle onderzoeksvragen nodig dat die modellen het volledige embryo repliceren, maar de verwachting is wel dat dat in de toekomst steeds beter mogelijk zal worden.

Dat leidt onvermijdelijk tot de spannende vraag hoe dan nog kan worden onderscheiden tussen enerzijds modellen die inderdaad niet meer dan modellen zijn en anderzijds dermate perfecte replica's dat de facto sprake is van uit stamcellen gegenereerde menselijke embryo's. Zoals het wordt geformuleerd in één van de uit dit project voorgekomen publicaties: "There is a tipping point beyond which greater similarity collapses into identity, and ELS research into human embryo research".⁵ De paradox die dit oplevert is dat hoe beter de modellen worden, des te lastiger het wordt om ze als een ethisch en juridisch neutraal alternatief voor het gebruik van menselijke embryo's te beschouwen. Waar precies die overgang ligt is niet makkelijk te beantwoorden. Terwijl in dieronderzoek de geboorte van gezond (en zelf weer fertiel) nageslacht de proef op de som zal zijn⁶, is die test bij de mens om ethische redenen niet mogelijk.

In de subsidieoproep wordt gesproken van 'kunstmatige embryo's'. Om twee redenen zien wij in dit onderzoek af van die term en gebruiken in plaats daarvan het neutralere en inmiddels ook internationaal ingeburgerde '(humane) embryo-achtige structuren' (hELS). Het probleem van de term 'kunstmatige

⁵ Pereira Daoud AM, Dondorp WJ, de Wert GMWR. The closer the knit, the tighter the fit: conceptual and ethical issues of human embryo modelling. *Reprod Biomed Online*. 2021 Dec;43(6):1123-1125.

⁶ Zo ver is men ook in dieronderzoek nog niet, al is het met muizen wel gelukt om ELS te kweken die de ontwikkeling hebben kunnen voortzetten tot aan stadia die corresponderen met de helft van de normale zwangerschapsduur (Tarazi, Aguilera-Castrejon, Joubran, et al. 2022; Amadei, Handford, Qiu, et al. 2022). In de modellen van de Hanna en Zernicka-Goetz laboratoria zijn onder meer hart- en hersenontwikkeling waarneembaar. Deze modellen hebben zich zo ver kunnen ontwikkelen met behulp van ectogenese technieken – de ELS zijn in een mechanische baarmoeder geplaatst waar hun ontwikkeling zich op adequate wijze voortzette tot aan stadia vergelijkbaar met dag E8.5 (ongeveer de helft van de zwangerschap in muizen).

embryo's' is in de eerste plaats dat die aanduiding vooruitloopt op een antwoord op de vraag waar we hier mee te maken hebben: modellen of embryo's? Het voordeel van hELS is dat die term de hele range omvat van wat evident niet meer dan modellen zijn tot en met constructen die dermate 'embryo-achtig' zijn dat het problematisch wordt om nog van een 'model' te spreken. In de tweede plaats is 'kunstmatig' een verwarrende term, aangezien vanuit een louter biologisch perspectief eventuele uit stamcellen gegenereerde embryo's niet minder natuurlijk zijn dan embryo's die het resultaat zijn van bevruchting.⁷ In plaats van 'natuurlijke embryo's' spreken we van 'door middel van bevruchting ontstane embryo's'.

Met deze aanpassingen van de terminologie bespreken we hier de vragen uit de subsidieoproep in een voor de redenering meest logische volgorde.

Hoe verhouden hELS zich tot door middel van bevruchting ontstane embryo's (=subvraag 5)?

De verschillende typen hELS komen (tot op zekere hoogte) overéén met vroege embryo's in verschillende stadia van hun ontwikkeling. Gastruloids lijken op embryo's in het stadium van de gastrulatie dat na ongeveer twee weken begint met de vorming van de primitiefstreep, maar ze missen de aanleg van de extra-embryonale weefsels (zoals de placenta) die nodig zijn voor de innesteling en verdere groei in de baarmoeder.⁸ Post-Implantation Amniotic Sac Embryoids (PASE) recapitulieren meerdere gebeurtenissen rond de ontwikkeling van de vruchtzak.⁹ Blastoids lijken op embryo's in het blastocyste stadium (ca 5 dagen); ze bestaan uit alle noodzakelijke celtypen voor de verdere ontwikkeling, zowel die van het 'eigenlijke embryo', als die van de extra-embryonale weefsels.¹⁰ Voor de nog vroegere embryonale ontwikkeling bestaan (nog) geen overeenkomstige hELS, hoewel onderzoek met recent ontdekte 'Extended Pluripotent Stem (EPS) cells' daar misschien verandering in kan brengen.¹¹ De zogeheten ETS/X-embryo's, welke eveneens uit embryonale en extra embryonale weefsels bestaan zijn (nog) niet uit menselijke stamcellen gekweekt maar lijken in muizen de embryonale ontwikkeling te kunnen modelleren vanaf het blastocyste stadium tot aan de (vroege) organogenese (~E5.5 tot ~E8.5).¹² Het

⁷ Om dezelfde reden is het ook beter om uit stamcellen gegenereerde geslachtscellen niet aan te duiden als 'kunstmatige geslachtscellen'.

⁸ Moris, N., Anlas, K., van den Brink, S. C., et al. (2020). An in vitro model of early anteroposterior organization during human development. *Nature* 582(7812), 410-415.

⁹ Shao, Y., Taniguchi, K., Townshend, R. F., et al. (2017). A pluripotent stem cell-based model for post-implantation human amniotic sac development. *Nature communications* 8(1), 1-15

¹⁰ Liu, X., Tan, J. P., Schröder, J., et al. (2021). Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids. *Nature* 591(7851), 627-632.; Yu, L., Wei, Y., Duan, J., et al. (2021). Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature* 591(7851), 620-626.; Yanagida, A., Spindlow, D., Nichols, J., et al. (2021). Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation. *Cell Stem Cell* 28(6), 1016-1022.; Kagawa, H., Javali, A., Khoei, H. H., et al. (2022). Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature* 601(7894), 600-605.

¹¹ Sozen, B., Jorgensen, V., Weatherbee, B. A., et al. (2021). Reconstructing aspects of human embryogenesis with pluripotent stem cells. *Nature communications* 12(1), 1-13.

¹² Amadei, G., Handford, C. E., Qiu, C., et al. (2022). Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature* 610(7930), 143-153.; Tarazi, S., Aguilera-Castrejon, A., Joubran, C., et al. (2022). Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell* 185(18), 3290-3306.

ontwikkelingspotentieel van de huidige hELS is beperkt. In de toekomst is denkbaar dat met wat begint als humane blastoids ook de ontwikkeling van menselijke embryo's in latere stadia kan worden gerepliceerd en bestudeerd.

Omdat hELS worden gekweekt uit stamcellen en er aan hun ontstaan geen geslachtscellen te pas komen, hebben ze geen unieke genetische identiteit. Een eventuele (vooralsnog uitsluitend theoretisch denkbare) reproductieve toepassing zou neerkomen op een vorm van kloneren.

Bieden hELS een goed alternatief voor het gebruik van door bevruchting ontstane embryo's voor onderzoek (= subvraag 8)?

Een belangrijk wetenschappelijk voordeel van hELS ten opzichte van door bevruchting ontstane embryo's is dat ze naar behoefte kunnen worden geproduceerd en gemodificeerd en daarmee onderzoek mogelijk maken waarvoor grote aantallen in genetisch opzicht identieke celstructuren nodig zijn. Bovendien is het met hELS mogelijk om de embryonale ontwikkeling 'bottom-up' te bestuderen, door elementen weg te laten of toe te voegen.

Een beperking van het wetenschappelijk nut is vooralsnog het ontbreken van volledig inzicht in hoe de desbetreffende hELS zich verhouden tot door middel van bevruchting ontstane menselijke embryo's.¹³ Voor die 'benchmarking' zal voorlopig nog veel 'gewoon' embryo-onderzoek nodig zijn. Waar het gaat om hELS (zoals gastruloids) waarmee wordt beoogd de ontwikkeling van het menselijke post-implantatie embryo te repliceren rijst als probleem dat vergelijkende gegevens grotendeels ontbreken, omdat onderzoek met menselijke embryo's in die fase nog niet goed mogelijk is en bovendien stuit op het internationaal gehanteerde verbod op het doen van wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's vanaf een ontwikkelingsduur van veertien dagen, dan wel het verschijnen van de primitiefstreep.¹⁴

Omdat er (tot nu toe) geen vroeger in de embryonale ontwikkeling inzettende hELS bestaan dan de al genoemde blastoids, is onderzoek met hELS naar de vroegste embryonale ontwikkeling niet mogelijk. Dit betekent dat hELS geen alternatief kan bieden voor vormen van embryo-onderzoek dat niet met restembryo's kan worden uitgevoerd, waaronder onderzoek naar de bevruchting en de fase van de klievingsdelingen en onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van nieuwe voorplantingstechnieken.

Om in deze lacune te voorzien¹⁵, wordt nu in één van de Psider-projecten ('Hippgametes') onderzocht of het mogelijk zou zijn menselijke embryo's te creëren door middel van bevruchting met uit stamcellen gekweekte geslachtscellen (IVG-gameten) die zodanig zijn aangepast dat het resulterende embryo zich

¹³ Posfai, E., Lanner, F., Mulas, C., et al. (2021) All models are wrong, but some are useful: Establishing standards for stem cell-based embryo models. *Stem Cell Reports* 16(5), 1117-1141.

¹⁴ De zogenoemde 'veertiendagengrens'; artikel 24e van de Embryowet.

¹⁵ Anders dan door opheffing van het verbod op het maken van onderzoeksembryo's in artikel 24a van de Embryowet

niet verder zal kunnen ontwikkelen dan tot een bepaald stadium en bijgevolg niet zal kunnen uitgroeien tot een mens.¹⁶ Het is verwarrend dat dit in de Psider-call wordt aangeduid als een ‘embryomodel’. In feite gaat het hier om niet-levensvatbare menselijke embryo’s. Het wetenschappelijk nut van het gebruik van dergelijke uit bevruchting met IVG-gameten ontstane embryo’s voor onderzoek naar de vroegste embryonale ontwikkeling is opnieuw afhankelijk van nadere ‘benchmarking’, wat niet goed mogelijk zal zijn zonder onderzoek met ‘gewone’ menselijke embryo’s die daarvoor speciaal tot stand zijn gebracht. Voor onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken lijken de beoogde niet-levensvatbare embryo’s bij voorbaat minder geschikt, omdat eventuele afwijkingen ondubbelzinnig aan de nieuwe voortplantingstechniek moeten kunnen worden toegeschreven, en niet mogelijk ook aan het gebruik van met IVG-gameten tot stand gebrachte embryo’s. Een belangrijk voordeel van dergelijke IVG-embryo’s als onderzoeksmodel is in ieder geval dat voor de benodigde eicellen geen beroep hoeft te worden gedaan op eiceldonoren. Die eicellen worden dan immers gekweekt uit stamcellen. Ook die zijn uiteindelijk afkomstig van een donor, maar aan het afstaan ervan zijn geen lichamelijke belasting en risico’s verbonden.

Welke mate van beschermwaardigheid is passend bij kunstmatige embryo’s (=subvraag 6)? Welke potentie hebben hELS om uit te groeien tot een mens? Wat doet dat met hun morele status en beschermwaardigheid? Wat betekent dit in relatie tot de Embryowet (=subvraag7)?

hELS waarmee uitsluitend de ontwikkeling van de extra-embryonale weefsels (waaronder de placenta) en/of slechts een deel van het embryo wordt gerepliceerd hebben zeker niet het vermogen uit te groeien tot een mens. Ook de huidige generatie van meer volledige hELS, zoals de blastoids die alle celtypen bevatten voor zowel de verdere embryonale en foetale ontwikkeling, alsmede voor de extra-embryonale weefsels, hebben nog slechts een beperkt ontwikkelingspotentieel. Ze zijn niet in staat uit te groeien tot een mens. Maar niet uit te sluiten valt dat verdere verbetering van dergelijke hELS er toe leidt dat dat in de toekomst wèl het geval is. De al eerder genoemde moeilijkheid is echter dat we geen aanvaardbare test hebben om dat vast te stellen. Het zou onverantwoord zijn hELS in de baarmoeder van een mens te plaatsen en te kijken of dat leidt tot (gezond) nageslacht.¹⁷ Indien het in de meer of minder nabije toekomst mogelijk blijkt nageslacht te verwekken uit ELS van zoogdieren, is nog altijd niet gezegd dat hELS kunnen uitgroeien tot een mens, maar dat wordt dan wel aannemelijker. Vergelijk: de geboorte van kloonschaap Dolly leidde indertijd tot aanpassing van de wettelijke definitie van een embryo; het werd als voldoende aannemelijk gezien dat ook mensen via een zelfde kloneringsprocedure tot ontstaan gebracht zouden kunnen worden, ook al is dat tot nu toe (voor zover bekend) nog nooit gebeurd. Stel dat het als voldoende aannemelijk gezien kan worden dat (sommige, verbeterde, toekomstige) hELS kunnen uitgroeien tot een mens. Wat zou dat betekenen voor hun morele status en beschermwaardigheid?

¹⁶ Onder de huidige in de Embryowet gehanteerde definitie (artikel 1c) is dat dan in juridisch opzicht geen embryo.

¹⁷ Het zou bovendien neerkomen op een vorm reproductief kloneren, iets dat verboden is in zo goed als alle landen waar embryo-onderzoek aan wettelijke regels gebonden is; in de Embryowet staat dat verbod in artikel 24f.

Het korte antwoord is: dat zou betekenen dat we die hELS moeten beschouwen als menselijke embryo's en dus dat ze precies dezelfde morele status en beschermwaardigheid hebben die menselijke embryo's onder meer in de Nederlandse Embryowet wordt toegeschreven. Het feit dat er aan het ontstaan van deze embryo's geen bevruchting te pas is gekomen en dat ze in die zin wellicht als 'kunstmatig' beschouwd kunnen worden, valt moeilijk aan te voeren als reden om te betwijfelen of het wel echte embryo's zijn. Vergelijk: als Dolly een schaap was (en dat valt moeilijk te ontkennen) dan moet de door klonering ontstane celstructuur waarvan de verdere ontwikkeling tot haar bestaan heeft geleid, een echt schapenembryo zijn geweest. Er is dan dus ook geen goede reden om te denken dat uit stamcellen gegenereerde (of via klonering ontstane) menselijke embryo's een andere morele status en beschermwaardigheid zou toekomen dan menselijke embryo's die door bevruchting zijn ontstaan. Zoals opgemerkt in de Memorie van Toelichting bij de Embryowet: "De beschermwaardigheid van een embryo wordt (...) niet ingegeven door de wijze van ontstaan, maar door het vermogen uit te groeien tot een mens."¹⁸

Het potentialiteitsargument

Het lange antwoord vertrekt bij de vraag wat er precies bedoeld kan zijn met 'het vermogen uit te groeien tot een mens' en waarom dat gevolgen zou moeten hebben voor de morele status van menselijke embryo's, op welke wijze dan ook ontstaan. Met morele status wordt in deze discussie bedoeld: intrinsieke en niet extrinsieke morele status. Embryo's kunnen bijvoorbeeld een extrinsieke morele status hebben vanwege het belang van een zorgvuldige behandeling van schaars onderzoeksmateriaal. Het is dan niet omwille van die embryo's zelf, maar omwille van het onderzoek en de onderzoekers dat we ze moeten beschermen. Dat is niet wat we hier onder morele status verstaan. Het idee is hier dat het vermogen uit te groeien tot een mens aan menselijke embryo's een *intrinsieke* morele status verleent. Dat betekent dat ze een gerechtvaardigde claim hebben op morele consideratie ('beschermwaardigheid'), waarbij intrinsiek wil zeggen dat we die consideratie aan die embryo's zelf verschuldigd zijn.¹⁹

De redenering die intrinsieke morele status (verder: 'morele status') verbindt aan het vermogen uit te groeien tot een mens (verder: 'potentialiteitsargument') wordt in de ethische literatuur betwist: waarom zou de mogelijkheid dat uit iets (een embryo of een hELS) iets anders (een volgroeid menselijk individu)

¹⁸ Door de Wetgever is dan ook nooit overwogen om 'therapeutisch kloneren' (het door middel van klonering tot stand brengen van menselijke embryo's als bron van autologe embryonale stamcellen bedoeld voor tissue repair) vanwege zijn 'kunstmatige' karakter uit te zonderen van het verbod op het maken embryo's voor andere doelen dan zwangerschap in artikel 24a. Blijkens de recente Kamerbrief (Kabinetsreactie op de derde evaluatie Embryowet', 17 oktober 2022) is de huidige Minister wel van plan een aldus gemotiveerde uitzondering te maken voor onderzoek met hELS die mogelijk als embryo's moeten worden beschouwd: "Om onderzoek mogelijk te houden, en omdat onderzoek met ELS minder gevoelig ligt dan onderzoek met 'klassiek' tot stand gebrachte embryo's, heb ik het voornemen om het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoeksdoeleinden niet van toepassing te laten zijn op ELS die een intact embryo nabootsen." Maar als (sommige) hELS (mogelijk) als embryo's moeten worden beschouwd, zouden ze dan niet dezelfde bescherming verdienen als via bevruchting ontstane embryo's?

¹⁹ Warren, M.A. (1997) The concept of moral status. In: Harris J, Holm S, Gillion R, et al. eds. Moral Status: Obligations to Persons and Other Living Things. New York, USA: Oxford University Press. 3–23.

kan ontstaan, morele betekenis hebben?²⁰ Wie dat serieus meent, aldus deze kritiek, zou ook morele status moeten toekennen aan afzonderlijke geslachtscellen, of zelfs aan individuele lichaamscellen die er immers via een tussenstap (ombouw tot ‘induced pluripotent stem cells’ of transplantatie van de celkern in een ontkernde eicel – zie opnieuw Dolly) toe zouden kunnen worden gebracht om uit te groeien tot een mens.²¹ Deze kritiek berust echter op een onjuiste interpretatie van ‘potentialiteit’. Als daarmee een loutere ‘mogelijkheid’ bedoeld zou zijn, waarvan de realisering geheel en al wordt bepaald door contingente en externe factoren, dan is inderdaad onduidelijk waarom zulke ‘potentialiteit’ morele betekenis zou hebben. Maar dat is niet wat de verdedigers van het potentialiteitsargument bedoelen. Wat ze bedoelen is niet ‘passieve’, maar ‘actieve potentialiteit’: een actieve gerichtheid op de realisering van een intrinsieke bestemming.²² Dat veronderstelt een organisme dat een autonome ontwikkeling doormaakt, maar ook behoud van identiteit bij de realisering van de bestemming daarvan: het zich ontwikkelende embryo is hetzelfde individu als het kind dat er uit ontstaat.²³

Vier versies van het potentialiteitsargument

Als potentialiteit zo wordt opgevat (‘actieve potentialiteit’) is minder vreemd dat aan dat vermogen morele betekenis zou kunnen worden gehecht. Er zijn verschillende versies van die redenering. Een belangrijk onderscheid valt om te beginnen te maken tussen versies van het potentialiteitsargument die uitkomen bij een volledige dan wel een beperkte morele status. Onder volledige morele status wordt verstaan: de status die ieder van ons als menselijke persoon toekomt en die er op neer komt dat we elkaar (in Kants beroemde woorden) nooit louter als middel mogen behandelen. Volgens het potentialiteitsargument moeten menselijke embryo’s worden gezien als potentiële personen en volgens degenen die daaraan ‘volledige morele status’ verbinden, hebben ze daarom dezelfde status en beschermwaardigheid als paradigmatische personen,²⁴ terwijl anderen denken dat het dan hoogstens om een beperkte morele status kan gaan.²⁵ De morele intuïtie dat aan het vermogen van menselijke embryo’s

²⁰ Feinberg, J. (1992) Freedom and fulfillment. Philosophical Essays. New Jersey: Princeton University Press.

²¹ Harris, J. (1985) The value of life: An introduction to medical ethics. London, UK: Routledge; Piotrowska, M. (2020) Avoiding the potentiality trap: thinking about the moral status of synthetic embryos. *Monash Bioeth Rev* 38, 166-180.

²² Jochemsen, H., Garcia, E., Meir, A., et al. (2004) Human stem cells. Sources of hope and of controversy. A study of human stem cell research and the patenting of related interventions. Lindeboom Institute and Business Ethics Center of Jerusalem: Ede, Jerusalem; Reichlin, M. (1997) The argument from potential: a reappraisal. *Bioethics* 11, 1-23.

²³ Buckle, S. (1990) Arguing From Potential. In: Singer P, Kuhse H, Buckle S, et al. eds. *Embryo Experimentation*. Cambridge: Cambridge University Press. 90–108

²⁴ Tot deze versie van het potentialiteitsargument rekenen we ook de opvatting dat het embryo al de persoon is die het in een meer volledige zin bestemd is te worden. De latere ontwikkeling van eigenschappen als zelfbewustzijn, rationaliteit en moral agency is in deze opvatting de bevestiging en niet de voorwaarde voor het persoon zijn van menselijke wezens. We duiden deze opvatting aan als ‘het persoonsargument’. Lee P. The pro-life argument from substantial identity: A defence. *Bioethics* 2004;18:249-263. Dit is ook de visie van het Rooms-katholieke leergezag.

²⁵ Volgens de Gezondheidsraad (in zijn advies over kunstmatige voortplanting en embryo-onderzoek uit 1986) staat “De waarde van het pre-embryo (...) enerzijds onder invloed van de potentie om uit te groeien tot een individu (...) anderzijds van het feit dat de ontwikkeling nog maar net begonnen is.” Volgens het advies is het daarom “denkbaar dat andere waarden en belangen opwegen tegen de waarde van het pre-embryo.” Gezondheidsraad. *Advies Kunstmatige Voortplanting*. Den Haag, 1986

om uit te groeien tot een mens (paradigmatische persoon) morele betekenis moet worden toegekend laat kennelijk ruimte voor verschillende morele conclusies, afhankelijk van de nadruk die men wil leggen op de continuïteit (volledige beschermwaardigheid) dan wel de discontinuïteit (beperkte beschermwaardigheid) tussen wat het embryo nu is en de persoon die daar straks uit kan ontstaan.

Een tweede verschil tussen versies van het potentialiteitsargument betreft de vraag vanaf welk ontwikkelingsstadium actieve potentialiteit aan een menselijk embryo kan worden toegeschreven. Zoals eerder gezegd: er moet dan niet alleen sprake zijn van een organisme dat een autonome ontwikkeling doormaakt, maar ook van behoud van identiteit bij de realisering van de bestemming daarvan: het embryo en de latere persoon moeten hetzelfde individu zijn. Volgens sommige verdedigers van het potentialiteitsargument is dat al vanaf de conceptie het geval²⁶, volgens andere betekent het feit dat een embryo zich nog tot ongeveer 14 dagen (het begin van de 'gastrulatie') kan splitsen (of ook fuseren met andere embryo's), dat aan die eis van identiteitsbehoud voorafgaand aan dat stadium niet is voldaan.²⁷ Met andere woorden: pre-gastrulatie embryo's zijn in deze opvatting van het potentialiteitsargument nog geen potentiële personen (in de zin van 'actieve potentialiteit'). Dat worden ze pas vanaf de zogenoemde 'individuatie', wanneer *fission or fusion* niet meer mogelijk is.

Er kan dus onderscheid worden gemaakt tussen vier verschillende versies van de betekenis van het potentialiteitsargument voor de regulering van het onderzoek met menselijke embryo's:

1. volledige beschermwaardigheid vanaf de conceptie
2. volledige beschermwaardigheid vanaf 14 dagen (primitiefstreep – begin gastrulatie)
3. beperkte beschermwaardigheid vanaf de conceptie
4. beperkte beschermwaardigheid vanaf 14 dagen (primitiefstreep – begin gastrulatie)

Versie 1 betekent dat er voor verbruikend embryo-onderzoek geen enkele ruimte kan zijn, terwijl versie 2 impliceert dat er tot aan de grens van 14 dagen geen goede redenen zijn (althans niet gebaseerd op het potentialiteitsargument) om aan onderzoek met menselijke embryo's beperkingen op te leggen. De in de meeste landen geldende embryowetgeving, waaronder de Nederlandse Embryowet, doet dat wel: menselijke embryo's mogen uitsluitend onder strikte voorwaarden van proportionaliteit en subsidiariteit (zie eerder) voor wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt. Dat valt (in termen van het potentialiteitsargument) alleen te verantwoorden in termen van versie 3. Versie 4 houdt in dat er pas na 14 dagen op potentialiteit gebaseerde voorwaarden aan embryo-onderzoek te stellen zijn.

De houdbaarheid van het potentialiteitsargument en wat dat betekent voor de Embryowet

Een belangrijke vraag is of er in de biologische werkelijkheid wel zo iets valt aan te wijzen als 'actieve potentialiteit'. Is het achterliggende 'teleologische' (Aristotelische) natuurbegrip niet volstrekt

²⁶ Reichlin, M. (1997) The argument from potential: a reappraisal. *Bioethics* 1997;11:1-23.

²⁷ Buckle, S. (1990) Arguing From Potential. In: Singer P, Kuhse H, Buckle S, et al. eds. *Embryo Experimentation*. Cambridge: Cambridge University Press. 90–108

achterhaald? Volgens sommige critici maakt juist het ontwikkelingsbiologische onderzoek met (onder meer) hELS dat eens en voorgoed duidelijk: de embryologie heeft het karakter van een meccanodoos die allerlei mogelijkheden in zich bergt waarvan de realisering afhankelijk is van externe factoren, zoals het onder bepaalde omstandigheden bij elkaar brengen van bepaalde soorten stamcellen.²⁸ Het hele idee van actieve potentialiteit, zegt één van deze critici, moet worden beschouwd als een “artifact uit een pre-biotechnologisch tijdvak”.²⁹ Er zijn echter ook biologen die er op wijzen dat hELS vanaf een bepaald moment van integratie een autonome ontwikkeling laten zien die juist heel goed in termen van ‘actieve potentialiteit’ te duiden valt.³⁰ Het debat over de houdbaarheid van ‘actieve potentialiteit’ is dus zeker nog niet beslecht.

De vraag wie er hier gelijk heeft, kan in dit onderzoek niet beantwoord worden, maar het is wel duidelijk dat er voor de Embryowet veel van af hangt: als alle potentialiteit passief is (louter mogelijkheid) dan verliest het potentialiteitsargument, in welke variant dan ook, zijn argumentatieve kracht. De vraag rijst dan wat dan nog de reden kan zijn van het toeschrijven van morele status en beschermwaardigheid aan (op welke wijze dan ook ontstane) menselijke embryo’s. Een houdbare alternatieve onderbouwing is in de ethische literatuur niet te vinden. Wellicht valt te verdedigen dat de beschermwaardigheid van menselijke embryo’s niet zozeer gebaseerd is op morele status, maar op de symboolwaarde die ze voor ons hebben als beginnende vorm van menselijk leven. Het is dan niet evident dat die symboolwaarde zich ook zou kunnen uitstrekken tot hELS, aangezien de relatie tussen die constructen en de mogelijkheid dat er een mens uit zou kunnen ontstaan toch eerder als ‘kunstmatig’ lijkt te worden ervaren (zoals bleek in de voor dit onderzoek gehouden focusgroepen en interviews). Maar de vraag rijst dan ook of de huidige in de Embryowet (en in vergelijkbare wetgeving in andere landen) aan het reguliere embryo-onderzoek opgelegde voorwaarden en beperkingen wel te verantwoorden zijn als er daarmee niet meer te beschermen valt dan alleen een zekere symboolwaarde.

Hoe zijn de ontwikkelingen in het buitenland op het gebied van hELS en het omgaan met de ethische dilemma’s (= subvraag 9)?

Deze vraag is uitvoerig beantwoord in het rechtsvergelijkende hoofdstuk van het rapport van de derde evaluatie van de Embryowet.³¹ In dit onderzoek heeft geen aanvullende rechtsvergelijking plaatsgevonden. Wel is geconstateerd dat uiteenlopende embryodefinities in verschillende landen niet alleen bepalend zijn voor de ruimte die aan onderzoek met hELS geboden wordt, maar ook voor de ruimte

²⁸ Stier, M., Schoene-Seifert, B. (2013) The argument from potentiality in the embryo protection debate: Finally “depotentialized”? *Am J Bioeth* 13, 19-27; Piotrowska M. (2020) Avoiding the potentiality trap: thinking about the moral status of synthetic embryos. *Monash Bioeth Rev* 38, 166-180.

²⁹ Piotrowska, M. (2021) Research guidelines for embryoids. *J Med Ethics* 47, e67.

³⁰ Denker, H.W. (2021) Autonomy in the development of stem cell-derived embryoids: sprouting blastocyst-like cysts, and ethical implications. *Cells* 10, 1461.

³¹ Dondorp, W.J., Ploem, M.C., de Wert, G.M.W.R., et al. (2021) Derde evaluatie Embryowet. Den Haag: ZonMw Commissie Evaluatie Regelgeving.

om de vraag naar de mogelijke beschermwaardigheid van (sommige) hELS überhaupt te thematiseren.³² Zo houdt Spanje vast aan ‘bevruchting’ als een noodzakelijke voorwaarde om van een embryo te kunnen spreken, wat de vraag hoe hELS zich verhouden tot via bevruchting ontstane embryo’s al beantwoordt voordat hij zelfs maar gesteld kan worden. De Australische wet daarentegen beschouwt bevruchting als een voldoende maar niet noodzakelijke voorwaarde. Ook andere processen waarmee een georganiseerde ontwikkeling van een biologische identiteit met een menselijk genoom in gang wordt gezet die het vermogen heeft zich voort te zetten tot aan of tot na het verschijnen van de primitiefstreep vallen onder de definitie. Op grond daarvan beoordeelde de toezichthouder dat de in 2021 gerapporteerde iblastoids (uit geïnduceerde - ‘induced’ - pluripotente stamcellen gekweekte blastoids) (Liu et al. 2021) als menselijke embryo’s in termen van de Australische wet als embryo’s moeten worden beschouwd.³³

Welke ethische aspecten spelen een rol bij hELS (= subvraag 4)? Aan welke voorwaarden moeten het tot stand brengen van en de handelingen met hELS voldoen om moreel aanvaardbaar te zijn (= vraag 1)?

De kernvraag is uiteraard hoe hELS zich verhouden tot via bevruchting ontstane embryo’s waarvan is verondersteld dat ze het (actieve) vermogen hebben uit te groeien tot een mens (zie eerder). In onze analyse wijzen we op belangrijke onzekerheden en nieuwe vragen bij de toepassing van het potentialiteitsargument (zie eerder) op dit nieuwe onderzoeksterrein. Vanaf welk moment is sprake van een organisme dat een autonome ontwikkeling doormaakt die bovendien ‘identity preserving’ is? Waar liggen de ‘potentiality switches’? Onderzoek naar de voorwaarden waaronder in een groep stamcellen een autonoom ontwikkelingsproces ontstaat kan wellicht inzicht geven in hoe dat proces begint en hoe het kan worden uitgelokt, maar zolang we daar onvoldoende van weten,³⁴ is onduidelijk wanneer onderzoek plaats vindt met materiaal dat mogelijk (een zekere) morele status toekomt.

Een ten opzichte van het klassieke debat nieuwe vraag is verder hoe moet worden aangekeken tegen hELS die wel de cellen bevatten van het eigenlijke embryo, maar niet ook die van de extra-embryonale weefsels, waaruit onder meer de placenta ontstaat.³⁵ Stel dat het mogelijk zou zijn om zulke incomplete hELS (denk aan gastruloids) met behulp van hypothetische steun- en kweektechnieken alsnog tot verdere ontwikkeling in staat te stellen, zou dat dan moeten worden gezien als een ‘passive-to-active potentiality switch’, of zou je het kunnen vergelijken met het plaatsen van een embryo in een ontvankelijke baarmoeder? In dat laatste geval zou het ontbreken van de aanleg van de extra-embryonale weefsels niet hoeven betekenen dat dergelijke hELS geen actieve potentialiteit kan worden toegeschreven.

³² Pereira Daoud, A.M. & Popovic, M., Dondorp, W.J., et al. (2020) Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. Hum Reprod Update 26(6), 779-798.

³³ <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/news-centre/nhmrc-statement-iblastoids>

³⁴ Denker, H.W. (2021) Autonomy in the development of stem cell-derived embryoids: sprouting blastocyst-like cysts, and ethical implications. Cells 10, 1461.

³⁵ De vraag wordt opgeworpen door Sawai et al: Sawai, T., Minakawa, T., Pugh, J., et al. (2020) The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters? EMBO Rep 21, e50984.

Dat alles levert een argument op voor ‘voorzorg’. Door sommige commentatoren is op grond van overwegingen van ‘pragmatische consistentie’ bepleit om onderzoek met hELS die alle componenten van door fertilisatie ontstane embryo’s bezitten (inclusief extra-embryonale weefsels) net zo te reguleren als zulke ‘natuurlijke’ embryo’s in overeenkomstige ontwikkelingsstadia.³⁶ Die benadering spreekt ook uit de richtlijnen van de ISSCR (de internationale wetenschappelijke vereniging van stamcelonderzoekers) waarin wordt bepleit om hELS-onderzoek waarin wordt getracht “de geïntegreerde ontwikkeling van de volledige conceptus” te modelleren, aan striktere voorwaarden in termen van toetsing te onderwerpen dan onderzoek waarbij dat niet geval is.³⁷ Wij denken dat er veel voor zo’n voorzorgsbenadering te zeggen valt, maar ook dat de argumenten daarvoor sterker zijn als ze expliciet kunnen worden verantwoord in termen van het potentialiteitsargument.³⁸

Als specifieke voorzorgsmaatregel is in de literatuur gesuggereerd dat gebruik gemaakt zou kunnen worden van genetische modificatie om te bewerkstelligen dat hELS zich niet verder kunnen ontwikkelen dan tot een zeker stadium en dus niet verder kunnen uitgroeien tot een mens. Het is dan wel zaak dat die modificatie preventief wordt ingebouwd, dat wil zeggen voorafgaand aan ontwikkelingsstadia waarin mogelijk al sprake is van actieve potentialiteit. We laten in onze analyse zien dat zo’n pre-emptieve modificatiestap voor verdedigers van het potentialiteitsargument aanvaardbaar kan zijn, behalve in de specifieke variant die we aanduiden als het ‘persoonsargument’ (zie eerder). In die versie komt het neer op het doen ontstaan van een persoon met een opzettelijk verkorte levensduur.³⁹ In alle andere versies van het potentialiteitsargument kan met zo’n pre-emptieve modificatiestap worden bereikt dat er géén entiteit met actieve potentialiteit (en daarop gebaseerde morele status) ontstaat. Dat vereist dan echter wel dat die modificatie leidt tot een interne en niet tot een externe obstructie van het verdere ontwikkelingspotentieel. Van het eerste is zeker sprake als die modificatie ingrijpt op de ontwikkeling van de cellen die het eigenlijke embryo vormen. Maar in het licht van de hierboven aangeduide discussie over de morele betekenis van het mogelijke ontwikkelingspotentieel van hELS (zoals gastruloids) waarin de extra-embryonale weefsels niet worden gevormd, valt wellicht te verdedigen dat het inbouwen van een genetische modificatie die uitsluitend de implantatie zou verhinderen niet genoeg is om het ontstaan van actieve potentialiteit te voorkomen. Op dit punt is onze analyse van direct belang voor de verdere discussie in de context van het Hipgametes project (Psider), waarin immers eveneens een genetische modificatiestap voorzien is (in dat geval in uit stamcellen gekweekte gameten) die moet voorkomen dat de resulterende entiteiten (in dat geval: de met die gameten tot stand gebrachte embryo’s) zouden kunnen uitgroeien tot een mens/persoon.

³⁶ Sawai, T., Minakawa, T., Pugh, J., et al. (2020) The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters? EMBO Rep 21, e50984.

³⁷ ISSCR. Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. May 2021.

³⁸ Pereira Daoud, A.M., Dondorp, W.J., Bredenoord, A.L., et al. Potentiality Switches and the Case for Precaution: The Argument from Potential in Times of Human Embryo-Like Structures. J Med Ethics (resubmitted)

³⁹ Zie de stellingname van de secretaris van de US bisschoppenconferentie Doerflinger, in: The President’s Council on Bioethics. Session 6: Seeking morally unproblematic sources of human embryonic stem cells. December 3, 2004.

Aan welke overige ethische aspecten van onderzoek met hELS valt te denken? In de discussie over hELS-onderzoek (zowel in de literatuur als in de door ons gehouden focusgroepen en interviews⁴⁰), wordt als een moreel relevant aandachtspunt genoemd dat het problematisch zou zijn als entiteiten ontstaan waarbij de neuronale ontwikkeling ver genoeg is gevorderd om pijnsensaties mogelijk te maken. Vooralnog is dat een volstrekt theoretische zorg, aangezien de daarvoor noodzakelijke structuren pas veel later in de foetale ontwikkeling aanwezig zijn. Andere mogelijke moreel relevante aspecten die worden genoemd zijn onder meer de vorming van een kloppend hart of de aanleg van het centrale zenuwstelsel. De vraag is wat precies de morele relevantie van dergelijke ‘features’ zou kunnen zijn, behalve misschien als bevestiging van de kennelijke veronderstelling dat de hELS in kwestie het (actieve) vermogen hebben uit te groeien tot een mens. Als het gaat om hypothetische mogelijkheid van eventuele pijnsensaties ligt dat in zoverre anders, dat de hELS in kwestie dan ‘sentient beings’ zouden zijn die als zodanig een zekere intrinsieke morele status en beschermwaardigheid hebben (vergelijk: dieronderzoek), ook los van de vraag of ze het vermogen hebben uit te groeien tot een mens. Maar zeker als van een vermogen tot menswording geen sprake is, hoeft de eventuele mogelijkheid pijn te ervaren verder onderzoek niet noodzakelijk in de weg te staan (vergelijk opnieuw: dieronderzoek). Wel zou het reden zijn voor het stellen van voorwaarden in termen van proportionaliteit (belangrijk onderzoek) en subsidiariteit (geen minder ingrijpende mogelijkheid om de beoogde uitkomsten te realiseren).

Ten slotte: omdat hELS worden geconstrueerd uit pluripotente menselijke stamcellen die uiteindelijk afkomstig zijn van een donor, zal het informed consent moeten voldoen aan de toestemmingsvereisten zoals voorzien onder de Wet Zeggenschap lichaamsmateriaal (WzI). Het ligt dan voor de hand om in ieder geval hELS onderzoek waarmee wordt beoogd de geïntegreerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo te repliceren, te beschouwen als een ‘sensitieve toepassing’, waarvoor expliciete toestemming van de donor nodig is. Of dat ook zou moeten gelden voor andere vormen van hELS-onderzoek is minder vanzelfsprekend.

Hoe verhouden hELS zich tot de Embryowet (=vraag 2)? Welke beleidsopties zijn er mogelijk (=vraag 3)?

Bij het ontwikkelen van beleid voor de regulering van hELS is het belangrijk rekening te houden met de grote variëteit van die entiteiten. Onderzoek met hELS waarmee beoogd wordt slechts een deel van het embryo en/of de extra-embryonale weefsels te repliceren zal zeker niet leiden tot constructen met hetzelfde ontwikkelingspotentieel als menselijke embryo’s. Dergelijk onderzoek moet vooral buiten de Embryowet blijven. Onderzoek waarbij nadrukkelijk wordt beoogd een intact menselijk embryo na te bootsen kan daar (in de toekomst) mogelijk wel toe leiden. Vanuit een verzorgersperspectief is er reden om dergelijk onderzoek wèl onder de Embryowet te brengen en binnen dat kader nader te reguleren. Het rapport van de derde Wetsevaluatie heeft daar aanbevelingen voor gedaan mede op basis waarvan het ministerie een wetswijzigingstraject is gestart.

⁴⁰ Pereira Daoud, A.M., Dondorp, W.J., Bredenoord A,L., et al. (2022) Dutch perspectives on the conceptual and moral qualification of human embryo-like structures: a qualitative study. *Humanit Soc Sci Commun* 9, 151.

Het onder de Embryowet brengen van een deel van het onderzoek met hELS vergt aanpassing van de huidige definitie van ‘embryo’. In het rapport van de derde wetsevaluatie is voorgesteld om de nieuwe definitie zodanig te kiezen dat een aanknopingspunt ontstaat om de voor onderzoek met menselijke embryo’s geldende regels van overeenkomstige toepassing te verklaren op onderzoek met hELS dat beoogt de geïntegreerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo te repliceren. Daarmee wordt aangesloten bij de richtlijnen van de internationale wetenschappelijke vereniging van stamcelonderzoekers (ISSCR). De voorgestelde benadering spoort met de conclusie in dit onderzoek dat het belangrijk is om de conceptuele vraag: wat beschouwen we als menselijk embryo? en de normatieve vraag: waarom verdient het bescherming? zoveel mogelijk uit elkaar te houden.

Bij overeenkomstige toepassing van het verbod in artikel 24a dreigt de ruimte voor het onder de Embryowet te brengen van hELS-onderzoek meteen zo goed als volledig teniet te worden gedaan. Blijkens de Kamerbrief van 17 oktober 2022 volgt het kabinet niet de aanbeveling in alle drie tot nu toe gehouden wetsevaluaties om dat verbod op te heffen, maar kiest het voor een gelegenheden uitzondering die alleen maar onderstreept dat het verbod niet berust op een inhoudelijke onderbouwing (zie ook de MvT bij de Embryowet).

Omdat de Embryowet vanwege de veronderstelde beschermwaardigheid van menselijke embryo’s beperkingen oplegt aan wetenschappelijk onderzoek, mag door de samenleving worden verlangd dat die prijs kan worden verantwoord in termen van een uitleg van het waarom van die beschermwaardigheid. Blijkens de Kamerbrief (en eerder de Memorie van Toelichting bij de Embryowet) moeten we dan denken aan het vermogen uit te groeien tot een mens. Maar zoals onze analyse laat zien: dat ‘potentialiteitsargument’ is minder vanzelfsprekend dan het lijkt. Juist in het licht van de ontwikkelingen op gebied van hELS wordt de houdbaarheid ervan betwist. Bovendien zijn er verschillende varianten die tot uiteenlopende conclusies leiden over zowel de mate als het beginmoment van die beschermwaardigheid. Tegen die achtergrond is er nader biologisch en ethisch onderzoek nodig naar de voorwaarden waaronder zinvol kan worden gesproken van ‘actieve potentialiteit’, en nader ethisch onderzoek naar de betekenis van de zogenoemde ‘individuatie’ (waarna splitsing en fusie niet meer mogelijk is) voor het kunnen toeschrijven van actieve potentialiteit aan embryo’s of equivalente hELS.

De veertiendagengrens valt in termen van het potentialiteitsargument slechts te onderbouwen met wat eerder is aangeduid als versie 2 van dat argument, waarin volledige beschermwaardigheid wordt toegeschreven aan menselijke embryo’s, maar pas vanaf veertien dagen omdat de daaraan voorafgaande ontwikkeling (tot aan het verschijnen van primitiefstreep = begin van de gastrulatie) niet als identity-preserving kan worden beschouwd. Tot die tijd bestaat immers nog de mogelijkheid van splitsing of fusie. Als de veertiendagengrens in termen van deze redenering moet worden begrepen, begrenst zij meteen de mogelijkheid van hELS onderzoek waarin de geïntegreerde ontwikkeling van intacte menselijke embryo’s vanaf het begin van de gastrulatiefase wordt onderzocht. Genoemde variant van het potentialiteitsargument staat echter op gespannen voet met de versie die nu juist aan de overige

kernelementen van de regulering in de Embryowet ten grondslag ligt, namelijk versie 3: beperkte beschermwaardigheid vanaf de conceptie. Deze spanning verdwijnt als de veertiendagen grens wordt beschouwd als een op pragmatische gronden aan onderzoek met menselijke embryo's gestelde limiet. Het opschuiven van die grens tot bijvoorbeeld 28 dagen, of het meer flexibel maken ervan, zoals voorgesteld door de ISSCR, verdraagt zich prima met opvattingen van het potentialiteitsargument in termen van beperkte beschermwaardigheid.

Een van de bevindingen uit het empirische deel van dit onderzoek was de terugkerende bezorgdheid over mogelijk reproductief gebruik van hELS, vooral ook vanwege de link met reproductief klonen.⁴¹ In het licht daarvan verdient het aanbeveling een expliciete bepaling in de wet op te nemen die het verbiedt een hELS in een menselijke baarmoeder te plaatsen.

⁴¹ Pereira Daoud, A.M., Dondorp, W.J., Bredenoord, A.L., et al. (2022) Dutch perspectives on the conceptual and moral qualification of human embryo-like structures: a qualitative study. *Humanit Soc Sci Commun* 9, 151.