

Position Paper t.b.v. rondetafelgesprek vaste kamer commissie VWS inzake de Embryowet

*Prof.dr. Sjoerd Repping, Hoogleraar Humane Voortplantingsbiologie (UvA)
Hoofd Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde (AMC)
Embryodeskundige (CCMO)*

Terminologie

Wanneer gesproken wordt over embryo-onderzoek is het belangrijk helder te hebben waarover wordt gesproken. Grofweg valt de embryo-ontwikkeling in te delen in de preïmplantatie periode (de periode vanaf de bevruchting tot de implantatie in de baarmoeder), de periode van de implantatie en vroege zwangerschap (tot 12 weken) en het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie figuur 1). Vanaf 9 weken ontwikkeling (gelijk aan een zwangerschapsduur van 11 weken, omdat zwangerschapsduur van het begin van de menstruele cyclus gerekend wordt terwijl het embryo feitelijk pas twee weken later ontstaat) wordt het zich ontwikkelende embryo een foetus genoemd. Bij ivf-behandelingen bevinden embryo's zich in het laboratorium vanaf de bevruchting tot enkele dagen daarna. In de meeste ivf-laboratoria worden embryo's op de derde dag na bevruchting in de baarmoeder geplaatst (in het zogenaamd klievingsstadium van embryo-ontwikkeling) in sommige laboratoria worden embryo's 5 dagen na de bevruchting in de baarmoeder geplaatst (embryo's bevinden zich dan in het zogenaamde blastocyste stadium).

Huidig onderzoek met embryo's

Onderzoek met humane embryo's speelt zich in Nederland voornamelijk af binnen het domein van de voortplantingsgeneeskunde. Uit een analyse van de gegevens van de CCMO over de periode 2006-2018 blijkt dat er in totaal 18 onderzoeksvoorstellen met embryo's goedgekeurd zijn, tweemaal werd een onderzoeksvoorstel afgekeurd omdat het geen onderzoek betrof maar de introductie van een nieuwe techniek (het invriezen van eicellen). Negen voorstellen betroffen de klinische evaluatie van de doelmatigheid van bestaande voortplantingsbehandelingen (kweekmedia, time-lapse embryoselectie, assisted-hatching). Vijf voorstellen betroffen fundamenteel onderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van restembryo's die ongeschikt waren voor ivf-behandeling of van embryo's van goede kwaliteit die door patiënten waren gedoneerd na succesvolle behandelingen (zogenaamde cryo-embryo's). Bij drie voorstellen werden restembryo's gebruikt voor de technische validatie van nieuwe analysemethoden en bij één voorstel werd gekeken naar het effect van ovariële stimulatie op de kwaliteit van embryo's. Embryo's mogen in Nederland ook gebruikt worden voor het genereren van embryonale stamcellen (ES) t.b.v. *“geneeskundige doeleinden, medisch- en biologisch-wetenschappelijk onderzoek en medisch- en biologisch-wetenschappelijk onderwijs”*. In de afgelopen 12 jaar is er geen onderzoek met dit doel aangevraagd bij de CCMO, hoogstwaarschijnlijk omdat er al voldoende ES-cellijnen zijn en omdat het technisch al geruime tijd mogelijk is om geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS cellen) te maken uit somatische cellen.

Behoeftte aan het creëren van embryo's in een vroeg ontwikkelstadium

Waar het gaat om het toetsen van effectiviteit en veiligheid van bestaande en nieuwe voortplantingsbehandelingen zijn embryo's tussen dag 0 en dag 5 nodig. Daar rest-embryo's of cryo-embryo's van mindere kwaliteit of minimaal 4 dagen oud zijn, zijn deze niet bruikbaar voor dit doel. Tijdens de eerste dagen van de embryo-ontwikkeling vinden namelijk belangrijke biologische processen plaats (zoals de embryo genoom activatie en een grondige epi-genetische herprogrammering van de cellen) en die processen (of het effect van ivf-omstandigheden op die processen) kunnen niet in embryo's bestudeerd worden die zich in een later ontwikkelstadium bevinden. Voor dit onderzoek zou het dus mogelijk moeten zijn om embryo's specifiek voor onderzoek te maken (onderzoeksembryo's). Dit is nu in Nederland niet toegestaan. Bovendien gaat het bij sommige nieuwe technieken om technieken waarbij op een alternatieve manier eicellen of zaadcellen

gemaakt worden. Om deze nieuw gemaakte eicellen of zaadcellen te toetsen op functionaliteit, effectiviteit en veiligheid, dan zal er m.b.v. deze eicellen en/of zaadcellen embryo's gemaakt moeten worden (onderzoeksembryo's). Dat is nu niet toegestaan. Er is vanuit het veld wel duidelijk behoefte aan dit onderzoek als onderdeel van een zorgvuldige introductie van nieuwe technieken en evaluatie van bestaande technieken. Immers, het alternatief zou zijn om direct kinderen te maken met deze techniek zonder te weten of dat wel veilig is.

Zijn blastoïden een alternatief voor onderzoeksembryo's?

Uit een embryo in het blastocyste stadium is het mogelijk om embryonale stamcellen (ES-cellen) te isoleren. Deze ES-cellen zijn in staat om zich in het laboratorium te ontwikkelen tot cellen van vrijwel alle organen mits voorzien van de juiste moleculaire stimuli. Het is ook mogelijk om throphectoderm stamcellen (TE-cellen) te isoleren uit het blastocyste stadium. Bij muizen is het gelukt om deze ES en TE cellen weer samen te voegen waarbij zogenaamde blastoïden ontstaan, bij mensen is dit overigens nog niet gelukt. Deze blastoïden, ook wel synthetische embryo's genoemd, kunnen implanteren in de baarmoeder en vertonen moleculaire tekenen van ontwikkeling richting andere celtypes. Blastoïden kunnen zich echter niet veel verder ontwikkelen na de implantatie en leiden nu niet tot de geboorte van nieuwe individuen. Blastoïden vormen in potentie een interessant onderzoeksmodel voor de late embryo-ontwikkeling, implantatie processen en vroege zwangerschap. Blastoïden vormen echter geen alternatief voor het huidig embryo-onderzoek of voor de behoefte om embryo's specifiek voor onderzoek te creëren (zie boven). Voornamelijk omdat ze het blastocyste stadium en daarna representeren (dag 5 of ouder, zie ook Figuur 1), maar ook omdat ze een ander (niet levensvatbaar) ontwikkelingspotentieel hebben.

Zijn embryonale stamcellen een alternatief voor onderzoeksembryo's?

Embryonale stamcellen zijn nuttig voor het bestuderen van differentiatie van allerlei verschillende celtypes. ES-cellen zijn echter niet bruikbaar als vervanging van echte embryo's. ES-cellen kunnen zich niet ontwikkelen tot volledige individuen maar alleen tot losse celtypes in het laboratorium.

Onderzoek met als doel het voorkomen van erfelijke ziektes?

De in het regeerakkoord opgenomen tekst dat "*wordt ingezet op onderzoek naar de mogelijkheid van het gebruik van (geïnduceerde) pluripotente stamcellen voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten*" lijkt een onlogische redenatie. Het doel van stamcelonderzoek is niet om ernstig erfelijke ziektes te voorkomen, daarvoor zijn stamcellen ongeschikt. Voor het voorkomen van het doorgeven van erfelijke ziektes zal er onherroepelijk moeten worden ingegrepen in de kiembaan en derhalve in zaadcellen, eicellen of preïmplantatie embryo's.

Samenvattend zijn vanuit onderzoeksperspectief noch blastoïden, noch embryonale (of andere) stamcellen geschikt als alternatief voor menselijke embryo's. Dat geldt zowel voor onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van huidige en toekomstige voortplantingsbehandelingen als voor onderzoek ter voorkoming van ernstige erfelijke ziekten. Alleen het opheffen van het tijdelijke verbod uit 2002 op het maken van embryo's voor onderzoek zal dit onderzoek mogelijk maken.

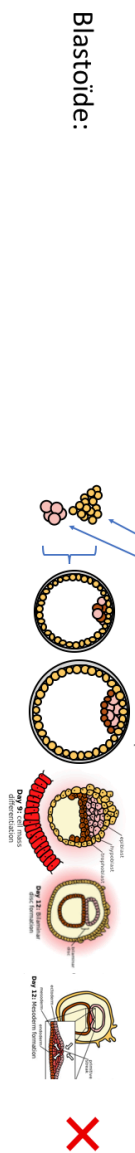
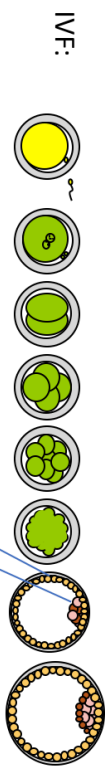
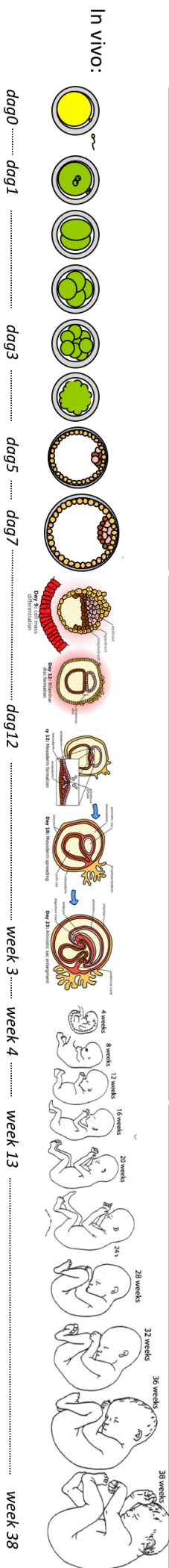
Sjoerd Repping, Amsterdam, 25 mei 2018

s.repping@amc.uva.nl

Bevruchting en preimplantatie embryo
(eerste 7 dagen na bevruchting)

Implantatie en vroege zwangerschap
(week 2 t/m week 12)

2e en 3e trimester zwangerschap
(week 13 t/m 38)



Figuur 1: De verschillende stadia van vroege humane embryo-ontwikkeling, implantatie en zwangerschap.