

Embryo research in the Netherlands

dr Wybo Dondorp

Maastricht University

Dept of Health, Ethics & Society

Res school GROW for oncology & developmental biology

Brussels - 8 November 2013

FCE Symposium

10 years Belgian In Vitro Embryos Research Act

Faculty of Health, Medicine and Life Sciences



Universiteit Maastricht

Dutch and Belgian Acts

- General
- Principles
- Definition embryo
- Accepted types of embryo research
- Debate
 - Creation of embryos for research/therapy
 - Creation of chimaeras for research/therapy
 - Pronuclear transfer to avoid mitoch disease

Different scope

- Be: research using in vitro embryo's
- NL: also research with fetuses ('=embryo in the human body')

- Be: limited to scientific research
- NL: use of gametes & embryos

- Embryo research or Res in human subjects?

Principles

- NI (Explanatory Memorandum):
 - Equilibrium of values and perspectives
 - protection embryo as beginning human life
 - interests of infertile people/couples
 - interests of patients
 - Proportionality & subsidiarity
- *Be: the law expresses a belief in the importance of freedom of research and the acceptance of ethical pluralism in society.*
(Pennings & van Steirteghem Ts Fert Onderz, 2004).

Same definition of embryo

- 'a cell or a complex of cells with the capacity to develop into a human being'
- = post Dolly (Dutch Bill 1992: result of fertilization)
 - Debate: Fagniez report (Fra, 2006): are products of cloning embryos?
- No protection for non-viable embryos

Accepted types of research Be

- therapeutic aim or contribution to better knowledge of (in)fertility, transplantation of organs or tissues, or prevention or treatment of disease (art 3.1).
 - Prohibition of transfer to the womb of embryos that were subjected to research,
 - except if of a research aim that is 'therapeutic for the embryo itself', or an observation study using a method that does not negatively affect the integrity of the embryo (art 5.2).

Therapeutic embryo research?

- Bill NL 1992: only for therapeutic research: benefitting the embryo itself
- What is therapeutic embryo research?
 - PGD???
 - Germline modification
 - (pro)nuclear transfer to avoid transmission of mitochondrial disease (giving the embryo healthy mitochondria)?

Accepted types of research NL

- Research with embryos in vitro who are **not used for establishing a pregnancy**
 - new insights medical science (art 10a)
- [*Idem*, with embryos **created for research**]
 - new insights re infertility, fertility treatment, genetic or congenital disorders or transplantation (art 11)]
- Research **used for establishing a pregnancy**
 - new insights re fertility treatment & childbirth (art 16a)
 - benefits proportional to drawbacks and risks for the future child and the woman (16c).
- Research with **fetuses**
 - New insights re prenatal/neonatal med or completion of pregnancies
 - Proport to drawbacks/risks for fetus in question and the woman (19c)
 - **Therap or group benefit & minimal risk**. Cannot wait till after birth (20)

Prohibitions Be	NI
Transf embryos used in research except...	(benefits proport to risks)
-	Create embryos for research
Create res embryos if left over embryos can be used	idem
(accepted during first 14 days)	Culture in vitro >14 days
Chimaeras hybrids	Qualified prohibition
-	Germ line mod (of nDNA)
Commercial use	idem
Sex selection, except...	idem
Reprod human cloning	idem
Eugenic aims	(use for other than accepted aims)

1. Creating embryos for research

- Be: allows creation of embryos for research - if aim cannot be reached with research using supernumerary embryos; and further conditions (art 4.1)
- NL: idem but: the articles of the Act allowing this have not yet entered into force (art 33.2). So in fact it is forbidden.
 - construction to allow freedom of action re Eur Convention (was 5 yr ban, now indefinite)

Ban on creating embryos for research

- Not because a principled objection but
 - a. Perceived lack of societal support
 - b. Wish to remain in track with rest of Europe
 - c. At the time no immediate hurdles for important research
- Evaluation report 2006
 - b has changed, c untrue (referring to research into safety/effectiveness of in vitro maturation and cryopreservation of oocytes)

Societal support?

- Population survey Rathenau Institute
 - 49% keep the law as it is
 - 35% change it
- Information basis can be questioned*
 - participants were told that the ban only affected therapeutic cloning, and also that donating oocytes for research was risky for women

* De Wert G, Dondorp W. Burgerperspectieven op embryo-onderzoek? Een gemiste kans. Tijds voor Gezondheidsrecht 2008; 32: 257-62.

2. Creating chimaeras

- Be: **it is prohibited** to transfer human embryos to animals, or **to create chimaeras** or hybrid beings (art 5.1).
- NI:to allow a **chimaera created from human and animal (or exclusively human) embryonic cells** to develop for longer than fourteen days or to implant such a chimaera into a human being or an animal (art 25b).

Growing organs in chimaeras?

Cell

Cell 142, 787–799, September 3, 2010 ©2010

Generation of Rat Pancreas in Mouse by Interspecific Blastocyst Injection of Pluripotent Stem Cells

Toshihiro Kobayashi,^{1,2} Tomoyuki Yamaguchi,^{1,2} Sanae Hamanaka,^{1,2} Megumi Kato-Itoh,^{2,3} Yuji Yamazaki,^{1,2} Makoto Ibata,² Hideyuki Sato,^{1,2} Youn-Su Lee,^{1,2} Jo-ichi Usui,^{1,6} A.S. Knisely,⁵ Masumi Hirabayashi,^{3,4} and Hiromitsu Nakauchi^{1,2,*}

¹Division of Stem Cell Therapy, Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan

²Japan Science Technology Agency, ERATO, Nakauchi Stem Cell and Organ Regeneration Project, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan

³Center for Genetic Analysis of Behavior, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan

⁴School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan

⁵Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London SE5 9RS, UK

⁶Present address: Department of Nephrology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

*Correspondence: nakauchi@ims.u-tokyo.ac.jp

DOI 10.1016/j.cell.2010.07.039

Nature (2013) | doi:10.1038/nature12745

Received 19 May 2013 | Accepted 10 October 2013 | Published online 30 October 2013

NATURE | LETTER



Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells

Ohad Gafni, Leehee Weinberger, Abed AlFatah Mansour, Yair S. Manor, Elad Chomsky,

Remarkably, we were able to obtain multiple ($n = 13$) mouse embryos corresponding to E8.5–E10.5 developmental stages that showed chimaerism with naive human iPS-cell-derived GFP⁺ cells integrated in organogenesis stages of embryonic development and in different locations, including craniofacial tissues and embryonic neural folds (representative examples in Fig. 4, Extended Data Fig. 10d, e and Supplementary Videos

Evaluation report 2012

- IPS cells > is art 25b applicable?
 - if so, an outright ban seems too strict, given potential therapeutic use
 - if not, should this research be regulated?
- Minister (July 2013): intention to ban *all* chimaera creation > 14 days

Evaluatie
Embryowet en
Wet donorgegevens
kunstmatige bevruchting

Programma Evaluatie Regelgeving



“Prohibition ill-considered”

NRC 26 sept 2013

Menselijke organen in dieren kweken, benut die kans toch

Stamcelonderzoek verbieden is voorbarig, vinden *Guido de Wert*, *Niels Geijzen* en *Wybo Dondorp*.

Eris een nijpend tekort aan donororganen voor transplantatie, met als gevolg lange wachtlijsten en vermijdbaar overlijden. In Japan en de VS wordt een technologie ontwikkeld die het kweken van menselijke organen in dieren mogelijk maakt. Minister Schippers wil de techniek verbieden. Een ongefundeerd voornemen, potentieel schadelijk.

Waar gaat het om? De nieuwe techniek maakt gebruik van zogenaamde geïnduceerde ('induced') pluripotente stamcellen (iPS-cellen). Deze stamcellen worden in het laboratorium gemaakt uit huidcellen van een patiënt. iPS-cellen hebben de eigenschap dat ze kunnen uitgroeien tot alle typen weefsels. Helaas zijn veel organen te complex om ze met huidige technieken in het laboratorium te maken, maar wanneer iPS-cellen worden geïnjecteerd in een dierlijk embryo kan dit wel. Er ontwikkelt zich dan een dier met een menselijk orgaan, een zogenaamde chimaera. In diersmodellen is het al gelukt op deze manier functionerende organen te maken. De hoop is dat 'organ pharming' in de behoefte voor menselijke organen gaat voorzien, waarmee wachtlijsten voor transplantatie tot het ver-

leden zullen behoren. Onderzoek hiernaar is nog pril. In de Evaluatie van de Embryowet (2012) wordt de vraag gesteld hoe onderzoek naar deze methode zich verhoudt tot het verbod in art. 25b van de Embryowet. Daar staat: „Het is verboden een uit menselijke en dierlijke embryonale cellen totsand gebrachte chimaera in te brengen in een dier”. Deze formulering lijkt niet van toepassing op iPS-cellen - dat zijn immers geen embryonale cellen. Volgens het evaluatierapport is het belangrijk dat de wetgever hierover helderheid schept. Als de hierboven genoemde methode om or-

Een uit menselijke en dierlijke embryonale cellen bestaande chimaera

ganen te kweken onder de reikwijdte van het verbod valt, moet de wetgever zich volgens het rapport bezinnen op de vraag of dat niet te streng is, gezien het mogelijk grote belang van dit onderzoek voor de patiëntenzorg. Als het verbod niet van toepassing is, moet de wetgever zich afvragen of een vorm van regulering van dergelijk onderzoek wellicht toch nodig is. Duidelijk is in ieder geval dat een nadere ethische discussie nodig is over het maken en gebruiken van dergelijke mens-dier-combinaties.

De minister heeft onlangs gereageerd. Zij kondigt aan dat de Embryowet wordt aangepast zodat ook dit onderzoek onder het verbod valt. Zij wil echter tegelijk de wetenschappelijke ontwikkelingen nauwlettend blijven volgen; als dit soort mens-dier-chi-

maeren inderdaad een belangrijke vooruitgang kan betekenen, wordt nader bezien of het (voorgenomen) verbod moet worden gehandhaafd.

Dit verbod is voorbarig. Om te beginnen staat de maatschappelijke discussie, net als de technologie zelf, nog in de kinderschoenen. Het is nog maar de vraag of mogelijke bezwaren of zorgen (dierenwelzijn, menselijke waardigheid, gezondheidsrisico) steekhoudend zijn. Bovendien is het niet sterk om in één adem een verbod aan te kondigen en tegelijk expliciet aan te geven geïnteresseerd te zijn in de uitkomsten van in het buitenland verricht onderzoek. Waarom niet de ruimte geven aan onderzoekers in ons land?

Ten slotte: tal van voorbeelden laten zien hoe lastig en tijdrovend het kan zijn om een eenmaal uitgevaardigd verbod op te heffen. Veel beter is het, zoals bepleit in de evaluatie, om een nadere ethische discussie te voeren (en te faciliteren) over de vraag of, en zo ja, onder welke voorwaarden deze nieuwe manier om aan organen te komen, aanvaardbaar is. De mogelijke voordelen voor patiënten zijn zo groot, dat het al bij voorbaat verbieden van deze techniek een onvolgende doordachte maatregel is.

Guido de Wert en **Wybo Dondorp** zijn hoogleraar respectievelijk onderzoeker Biomedische Ethiek aan de Universiteit Maastricht en co-auteurs van de (tweede) Evaluatie Embryowet. **Niels Geijzen** is hoogleraar Regeneratieve Geneeskunde aan de Universiteit Utrecht en werkzaam bij het Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek.

3. What about pronuclear transfer

- Be: not mentioned = allowed
- NL: prohibition of germ line modification is restricted to: “intentionally modifying the genetic material of the nucleus of human germ-line cells with which a pregnancy is to be induced” (art 24g).
 - This was done to keep options open when (perhaps) ratifying the European Convention.
 - (Pro)nuclear (& spindle) transfer not prohibited

Evaluation report 2012 & Ministerial reaction 2013

- Lift the ban on creating embryos for research
 - Minister: no proof yet that important research is blocked; if there are promising techniques that are close to clinical application, the ban can be reconsidered
- Reconsider chimaeras
 - Minister: intention to extend the present ban; research into potential benefits is still in early stage, if this leads to a safe way of creating organs, the ban can be reconsidered.





Evaluation report & reaction

- Reconsider the ban on sex-selection non-medical reasons
 - Minister accepts proposal to allow sex selection for transgenerational health reasons; no further opening up
- Consider the need for exploring the pros and cons of extending the 14-day limit for embryo research
 - Minister: the 14 day limit is fine
- Reconsider definitions in the Act: gametes may in the future be created from stem cells; and is it right that non-viable embryos are not even embryos in terms of the Act?
 - Minister: no need to change definitions, but will explore status of non-viable embryos/entities.

Conclusion

- *"the law expresses a belief in the importance of freedom of research and the acceptance of ethical pluralism in society"*

