

Genoomwijziging bij de mens: een overzicht van ethische en maatschappelijke vragen

Seppe Segers¹

Abstract – Making targeted changes to an organism’s DNA is becoming easier, cheaper and more efficient than ever before due to scientific developments in the field of genome editing. This holds various promising applications, most notably the treatment and prevention of heritable diseases in humans. At the same time, however, ‘new school’ genome editing tools (like CRISPR/Cas9) also raise several moral and societal concerns. The aim of this paper is to provide an overview of these ethical issues and challenges ahead. Possible safety risks, justice and equality concerns, potential non-therapeutic applications, dignity-inspired arguments and reflections about the acceptability of making heritable changes to the human genome are among the most important ethical issues. Both in view of these ethical worries and the expected benefits of genome editing, this possible future technology has been identified as a transformative technology. This adds to the importance of an informed ethical and societal debate. This paper aims to contribute to this discussion by providing an ethical perspective on the pros and cons of somatic and heritable genome editing in humans.



Inleiding

De voorbije twee decennia werden verscheidene wetenschappelijke stappen gezet om op gecontroleerde en gerichte wijze aanpassingen te doen aan het genoom van levende wezens. Het genoom is de complete verzameling van genetisch materiaal van een organisme en ‘genoomwijziging’ (of ‘genome editing’) is de verzamelnaam voor technologieën om het genoom op specifieke plaatsen te wijzigen. Dergelijke technologieën laten toe om gericht DNA-breuken (of ‘knippen’) aan te brengen in het genetisch materiaal en zodoende individuele nucleotiden (de zogenaamde ‘DNA-letters’) te verwijderen of toe te voegen.

Zinkvingernucleasen en TALENs (‘transcription activator-like effector nucleases’) zijn genoommodificatietechnologieën op basis van eiwitcomplexen en

1. Dr. Seppe Segers, Blandijnberg 2, B-9000 Gent, +329 264 78 87, Seppe.Segers@UGent.be

worden ontworpen om een welbepaalde DNA-sequentie te herkennen en daar veranderingen aan te brengen. De recentste ‘genome editing’ tools maken echter niet langer gebruik van eiwitten om DNA-sequenties te herkennen, maar wel van RNA-sequenties. Het beroemde CRISPR/Cas9-systeem wordt op dat vlak beschouwd als een doorbraak (‘CRISPR’ staat voor clustered regularly interspaced short palindromic repeat). In dergelijk systeem wordt een zogenaamd CRISPR RNA element ontworpen om een welbepaalde DNA-sequentie te herkennen. Dit CRISPR RNA element wordt dan gecombineerd met een nuclease om op die DNA-sequentie een breuk te veroorzaken (in dit geval het CRISPR-associated protein 9, of Cas9). In vergelijking met de zinkvingernucleasen en TALENs is het CRISPR/Cas9-systeem specifiek en efficiënter (NCB 2016, 8-10). Het is ook eenvoudiger en sneller toepasbaar, waardoor het goedkoper is dan vroegere genoomwijziging (National Academies 2017, 65).

Omwille van de specificiteit, de gebruiksvriendelijkheid en de efficiëntere en goedkopere toepasbaarheid wordt verwacht dat de mogelijke toepassingen en het aantal potentiële gebruikers van deze technologie aanzienlijk zullen zijn (National Academies 2017, 25). In het licht hiervan wordt deze nieuwe vorm van genoomwijziging door sommigen beschreven als een transformatieve technologie (NCB 2016, 12-18; EASAC 2017, 1). De sterk toenemende mate waarin onderzoek wordt gedaan naar genoomwijziging, in het bijzonder ten gevolge van de ontdekking van het CRISPR/Cas9 systeem, doet sommigen namelijk vermoeden dat dergelijke technologie bestaande sociale relaties en praktijken kan transformeren door voorheen onbestaande en/of ondenkbare mogelijkheden te bieden (NCB 2016, 18).

Mogelijke toepassingen

De voornaamste mogelijkheden van genoomwijziging liggen onder meer in de bevordering van gen- en celtherapie om ziektes te bestrijden; het voorkomen van erfelijke aandoeningen; de bestrijding van vectorziekten; de ontwikkeling van bepaalde geneesmiddelen; toepassingen in het kader van xenotransplantaties; en het gebruik in functie van de kweek van vee en gewassen (EASAC 2017, 1). Met het oog op de mogelijke voordelen van genoomwijzigingen die de menselijke gezondheid ten goede kunnen komen, kan een onderscheid worden gemaakt tussen voordelen die volgen uit onderzoek naar genoomwijziging enerzijds, en voordelen die volgen uit klinische toepassingen ervan anderzijds (EASAC 2017, 21). De meest directe toepassingen worden verwacht binnen de eerste categorie.

Fundamenteel en preklinisch onderzoek

De Hinxton Group (2015, 2-3) onderscheidt vier categorieën van onderzoek waar genoomwijziging een meerwaarde kan bieden: 1) onderzoek naar de techniek van genoomwijziging zelf; 2) gebruik van genoomwijziging als hulpmiddel voor fundamenteel onderzoek over biologische vraagstukken; 3) onderzoek ter bevordering van de ontwikkeling van somatische toepassingen; 4) onderzoek ter bevordering van de ontwikkeling van reproductieve toepassingen. Er kan een tentatief onderscheid gemaakt worden tussen fundamenteel onderzoek (categorie 1-2) en preklinisch onderzoek (categorie 3-4).

Genoomwijziging voor fundamenteel onderzoek leidt onder meer tot een beter begrip van de functies van tot nog toe slecht begrepen genen, het helpt bij de identificatie van genen die een cruciale rol spelen in menselijke cellen, het bevordert vooruitgang op vlak van herprogrammering van somatische cellen naar stamcellen, en het faciliteert het onderzoek naar de oorzaken van multifactoriële ziektes (zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer en cardiovasculaire aandoeningen) (Leopoldina 2015, 22; EASAC 2017, 21). Preklinisch onderzoek is voornamelijk gericht op inschatting en verfijning van de effectiviteit en veiligheid van mogelijke klinische toepassingen van genoomwijziging (de Wert et al. 2018a, 8).

Het onderscheid tussen fundamenteel onderzoek en preklinisch onderzoek is echter tentatief omdat deze categorieën in vele gevallen zullen overlappen: bijvoorbeeld, onderzoek naar de precisie van genoomwijziging kan tegelijk iets leren over risicovermindering en zo klinische toepassing faciliteren (de Wert et al. 2018a, 7; NCB 2016, 38). Dergelijke categorische vaagheid kan volgens sommigen overigens beleidsbeslissingen met betrekking tot onderzoek naar en toepassingen van genoomwijziging bemoeilijken. In dat verband benadrukte de Federation of European Academies of Medicine (FEAM) evenals de European Academies Science Advisory Council (EASAC) het belang van een ‘gedeelde taal’ en gemeenschappelijke definities (EASAC 2017, 21; FEAM 2017, 3-22).

Klinische toepassingen

Klinische toepassingen kunnen op hun beurt onderverdeeld worden in somatische toepassingen en kiembaantoe toepassingen (Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek 2005, 10). Genoomwijziging van somatische cellen zou gebruikt kunnen worden om genetische aandoeningen te behandelen. Dit zou enkel invloed hebben op de individuele patiënt. Somatische cellen betreffen alle lichaamscellen, behalve zaad- en eicellen (en hun voorlopers, de zogenaamde precursor kiemcellen). Genetische wijzigingen aanbrengen in somatische cellen – ook bekend als genterapie – is niet nieuw, maar genoomwijziging biedt wel de mogelijkheid om

bepaalde technische beperkingen van bestaande ‘conventionele’ genterapieën te overwinnen (NCB 2016, 42; NAS 2017, 86-90). Genoomwijziging voor verschillende aandoeningen, waaronder kanker, hiv/aids, stofwisselingsstoornissen en hemoglobinoopathiën (zoals sikkelcelanemie en de thalassemieën) wordt momenteel getest op mensen (FEAM 2017, 4; Cyranoski 2016; Howard et al. 2018).

In tegenstelling tot genoomwijziging van somatische cellen, kunnen veranderingen ten gevolge van genoomwijziging van zaadcellen, eicellen, en embryo’s wel doorgegeven worden aan eventuele latere generaties (FEAM 2017, 4). Daarom wordt deze route beschouwd als een mogelijke strategie om genetische ziektes te vermijden (NCB 2016, 45). Genoomwijziging in de kiembaan zou het aldus mogelijk maken dat dragers van een erfelijke aandoening genetisch verwante kinderen kunnen krijgen zonder deze aandoening door te geven aan hun kinderen (ANM 2016, 10; NAS 2017, 6). Een andere mogelijke toepassing is de manipulatie van gendefecten in geslachtscellen die verantwoordelijk zijn voor onvruchtbaarheid. In het licht hiervan wordt vaak beweerd dat genoomwijziging in de kiembaan zou leiden tot een verhoogde reproductieve autonomie, hoewel het tegengestelde argument soms ook gehanteerd wordt (zie verder) (FEAM 2017, 5; NAS 2017, 120; de Wert et al. 2018a, 9). Er is ook het argument dat klinische toepassingen van genoomwijziging een ‘gelijk speelveld’ zouden creëren voor degenen die anders geboren zouden worden met een genetisch nadeel, en dat de verminderde prevalentie van erfelijke aandoeningen algemeen voordelig zou zijn voor de volksgezondheid (NAS 2017, 123).

Maatschappelijk debat en regelgeving

Ondanks de mogelijkheden die genoomwijziging kan bieden, gaan de verwachtingen gepaard met maatschappelijke en ethische vragen. Er werden reeds verschillende initiatieven genomen om het maatschappelijk belang van deze vraagstukken aan te kaarten. Hierbij is de oproep voor een open maatschappelijk debat een terugkerend element. De vraag naar dergelijk maatschappelijk debat kwam ook naar voor in advies nr. 33 van 7 november 2005 van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Omwille van de mogelijk tegenstrijdige morele visies ten aanzien van genoomwijziging pleiten verscheidene organisaties en denktanks ook nu voor een publieke dialoog tussen alle belanghebbenden teneinde de verschillende perspectieven op deze kwestie in kaart te brengen (Hinxton Group 2015; ANM 2016, 14; NAS 2017, 110, 163-179; NCB 2016, 21-40; EASAC 2017, 22; de Wert et al. 2018a, 15). In dit opzicht kan de zoektocht naar een publieke, ethische consensus beschouwd worden als een politieke activiteit waarbij democratische processen, ondanks hun trage en soms moeizame werking, kunnen leiden tot een aanvaarding van opkomende biotechnologieën (NCB 2016, 31).

Daarbij wordt er ook op gewezen dat dergelijke processen onderhevig zijn aan verandering en dat er bereidheid dient te zijn om bepaalde conclusies te herzien (Committee on Bioethics 2015, 2; NCB 2016, 40; EASAC 2017, 22). Dit betekent ook dat hoewel men rekening moet houden met bestaande nationale en internationale wetgeving, de snelle veranderingen op vlak van genoomwijziging kunnen nopen tot een nadere bezinning over wat wel en wat niet toegelaten kan zijn (de Wert et al. 2018a, 7). Zo wijst de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) op de ethische verantwoordelijkheid om te streven naar een flexibele regelgeving die gevoelig is voor de dynamieken in het onderzoeksveld en tegelijk rekening houdt met ethische en maatschappelijke bekommernissen (de Wert et al. 2018a, 7).

In dit verband wordt gepleit voor een geharmoniseerde Europese wetgeving met oog op samenwerking tussen de verschillende Europese landen voor een verdere ontwikkeling van genoomwijziging tools (FEAM 2017, 4). Ondanks het Europese Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde, kortweg de Oviedo Conventie, is de Europese beleidscontext gekenmerkt door grote diversiteit (FEAM 2017, 6). Van de 47 lidstaten van de Raad van Europa hebben slechts 29 landen het Verdrag geratificeerd. Bovendien laat het Verdrag landen toe om voorbehoud aan te tekenen voor regels die niet in overeenstemming zijn met bestaande nationale wetgeving. Het Verdrag verbiedt de aanmaak van menselijke embryo's voor onderzoek, evenals genoomwijzigingen die veranderingen zouden aanbrengen in het genoom van mogelijke nakomelingen (Raad van Europa 1997).

De Oviedo Conventie is relevant voor de discussie over genoomwijziging aangezien onderzoek naar genoomwijziging mogelijks onderzoek op embryo's zal vergen omdat het de aanmaak van menselijke embryo's voor onderzoeksdoelinden verbiedt (NAS 2017, 41). In het bijzonder voor onderzoek naar bepaalde vormen van genoomwijzigingen in de kiembaan zal het nodig zijn om embryo's aan te maken, althans indien men adequaat preklinisch onderzoek wil doen (Hinxtion Group 2015, 4; de Wert et al. 2018a, 3). De onderliggende reden waarom in vele landen embryo-onderzoek verboden is, of enkel toegestaan is op boventallige IVF-embryo's, is de veronderstelling dat dergelijk instrumenteel gebruik van embryo's haaks staat op respect voor menselijk leven. De aanmaak en het instrumenteel gebruik van embryo's is dan ook het controversieelste aspect van genoomwijziging in de onderzoekscontext (de Wert et al. 2018a, 7). Er zijn mogelijke alternatieven die het gebruik van embryo's zouden vermijden zoals rechtstreekse wijziging van het genoom van gameten of precursor kiemcellen; genoomwijziging van spermatogoniale stamcellen en terugplaatsing in de testes; of genoomwijziging van persoon-specifieke stamcellen gevolgd door in vitro gametogenese (Vasena et al. 2016, 415; NAS 2017, 117). Niettemin, ook hier zullen embryo's moe-

ten aangemaakt worden in de onderzoeksfase om de veiligheid van deze methoden te garanderen. De discussie over het gebruik van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek is echter niet beperkt tot het debat over genoomwijziging (NCB 2016, 38).

De nationale en internationale regelgevingen hebben dus een duidelijke impact op onderzoek en eventuele toepassingen van genoomwijziging (NAS 2017, 45). Dit gaf aanleiding tot de bovenvermelde oproep voor een open debat over de maatschappelijke aspecten van genoomwijziging, en flexibiliteit inzake regelgeving (Committee on Bioethics 2015, 2; NCB 2016, 40; EASAC 2017, 22). In het licht hiervan kan verwezen worden naar de aanbeveling van het ethisch comité van het Franse instituut voor biomedisch onderzoek (INSERM) om het verbod op genoomwijziging van de kiembaan op te heffen, teneinde open discussie en een geval-per-gevalaanpak mogelijk te houden (Chneiweiss et al. 2017, 712). Dit is gelijkaardig aan de verklaring van het Comité voor Bio-ethiek van de Raad van Europa (2015, 2) waarin verwezen wordt naar de Oviedo Conventie als startpunt voor een publiek debat eerder dan als 'laatste woord'. In lijn hiermee stelt ook de FEAM voor om bepaalde van de kernaspecten van de Oviedo Conventie te herzien (FEAM 2017, 6). Zo pleit de FEAM voor minder vage formuleringen en vindt het dat het onderscheid tussen kiembaanmodificatie en genoomwijziging van somatische cellen opheldering vergt. Wat België betreft, kan vermeld worden dat ons land de Oviedo Conventie niet ondertekend, en dus ook niet geratificeerd heeft. In België is de aanmaak van embryo's voor onderzoek toegestaan (onder voorwaarden) en er is geen verbod op genoomwijziging van de kiembaan (er is wel een verbod op behandelingen gericht op selectie of verbetering van "niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort") (Belgisch Staatsblad 2003). Genoomwijziging voor klinische toepassingen is dus toegestaan indien het een therapeutisch doel dient voor het embryo zelf (volgens de standaarden van een goede klinische praktijk) (Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek 2005, 11).

Ethische vragen

Het vervolg van de tekst focust op de belangrijkste ethische vragen omtrent genoomwijzigingen bij de mens, zowel met betrekking tot kiembaanmodificatie als somatische toepassingen.

Veiligheid

Onzekerheden en verder onderzoek

De snelle vooruitgang op vlak van genoomwijziging en de toegenomen precisie waarmee interventies in het menselijk genoom mogelijk worden, roepen tegelijk vragen op over de beperkingen van deze nieuwe technieken. Hoewel genoomwijziging aanzienlijk efficiënter geworden is, blijft dit niettemin afhankelijk van de precieze methode, en van hoe en waarvoor die wordt toegepast (NCB 2016, 14). Zo is ook voor CRISPR-geleide nucleasen de specificiteit en doeltreffendheid waarmee de beoogde DNA-sequentie kan gewijzigd worden nog een werkpunt. Er is met name bezorgdheid over het risico op zogenaamde ‘off-target’ mutaties waarbij de interventie andere dan de beoogde genveranderingen oplevert. De gevolgen van deze ‘off-target’ mutaties zijn onzeker: ze kunnen al dan niet leiden tot fysieke schade op korte of langere termijn (NCB 2016, 44).

Verschillende overlegorganen pleiten omwille van deze onzekerheden voor verder onderzoek teneinde de veiligheidsrisico’s te reduceren (Hinxtion Group 2015; EASAC 2016, 24; NCB 2016, 44; NAS 2017, 67-68). Verder onderzoek zou reeds resulteren in een verdere verfijning van de techniek, zodanig dat volgens de National Academies of Sciences de huidige ‘off-target’ effecten zeer laag zouden zijn (NCB 2016, 14; NAS 2017, 67). Verder onderzoek houdt overigens ook de mogelijkheid in om varianten van het CRISPR/Cas9 systeem te testen waarbij de genbewerking geen DNA-breuk teweegbrengt, wat het risico op schadelijke ‘off-target’ effecten zou verminderen (NAS 2017, 68). Of de (onbedoelde/schadelijke) genetische wijziging al dan niet omkeerbaar is, wordt eveneens als ethisch relevant beschouwd en is momenteel onderwerp van wetenschappelijk onderzoek (NCB 2016, 45; NAS 2017, 68).

Voorzorgsprincipe en opportuiniteitskost

Hoewel verder onderzoek veiligheidsrisico’s kan verminderen, is het onwaarschijnlijk dat alle risico’s geëlimineerd kunnen worden (NCB 2016, 44). Dit wordt verder bemoeilijkt door het feit dat ‘risico’ een gecontesteerd begrip is. Het is immers onduidelijk hoe veilig ‘veilig genoeg’ is en morele opinies verschillen over welke standaard de meest geschikte is om dergelijke kwesties te beslechten (NCB 2016, 31; de Wert et al. 2018a, 10). In het rapport van de National Academies of Sciences wordt meermaals verwezen naar de noodzaak om de mogelijke voordelen van genoomwijziging af te wegen tegen de risico’s (NAS 2017, 6,104-109,159). Echter, de toepassing van dergelijke consequentialistische beslissings-

regel wordt bemoeilijkt doordat een deel van de gevolgen van genoomwijziging onzeker zal blijven (NCB 2016, 29).

Wanneer het risico op ernstige en onomkeerbare schade reëel is, zou het volgens sommigen aangeraden zijn om een variant van het voorzorgsprincipe (geen toepassing tenzij de veiligheid ervan bewezen is) te hanteren, hoewel dit best geval per geval onderzocht wordt (NCB 2016, 29; zie ook Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek 2005, 27). Er wordt echter op gewezen dat in zoverre er een morele plicht bestaat om ziekte en lijden te verhelpen en in zoverre genoomwijziging daartoe kan bijdragen, er een opportuiniteitskost zal zijn wanneer deze technologie te laat of niet gebruikt wordt (EASAC 2017, 6). De EASAC benadrukt daarom dat indien men het voorzorgsprincipe zou hanteren als beslissingsregel, men ook rekening moet houden met het risico dat bepaalde voordelen onbenut zullen blijven. Om dergelijke afweging te maken, verwijst de EASAC naar het proportionaliteitsbeginsel, waarbij moet worden nagegaan of de ingreep in verhouding is tot het doel; de ingreep relevant is om het doel te bereiken; en het de meest gunstige manier is om het doel te bereiken (zijn er minder riskante/controversiële mogelijkheden?) (EASAC 2017, 22).

Somatische genoomwijziging vs. genoomwijziging in de kiembaan

De National Academies of Sciences (2017, 122) volgen de redenering dat welke standaard ook aanvaard mag worden voor somatische toepassingen, er minder tolerantie zal zijn voor ‘off-target’ effecten ten gevolge van genoomwijziging in de kiembaan. Volgens deze redenering ligt het aanvaardbare niveau van onvoorziene gevolgen bij kiembaanmodificatie lager dan bij somatische toepassingen omdat de toekomstige kinderen die deze gevolgen zouden dragen per definitie geen toestemming kunnen geven voor de behandeling, en omdat deze schadelijke gevolgen mogelijks doorgegeven worden aan de volgende generaties (NAS 2017, 122). In geval van genoomwijziging van embryo’s is er trouwens een bijkomend risico op mosaïcisme (nl. dat mogelijks niet alle cellen de beoogde genetische manipulatie zullen hebben). Bovendien is er bij kiembaan genoomwijziging de mogelijkheid dat een manipulatieve ingreep om het risico op een bepaalde aandoening te verminderen tegelijk het risico op een andere aandoening verhoogt (zogenaamde antagonistische pleiotropie) (de Wert et al. 2018a, 10). Het is voornamelijk dit element, met name het vooruitzicht dat (schadelijke) genetische wijzigingen doorgegeven worden aan volgende generaties, dat op verzet stuit, zeker wanneer het risico op onvoorziene en schadelijke gevolgen groot is (NCB 2016, 47).

In het licht hiervan werden verschillende verklaringen gedaan volgens dewelke klinische toepassingen van genoomwijziging in de kiembaan op dit moment (gegeven de veiligheidsrisico’s) onverantwoord zijn, maar dat er gezien de weten-

schappelijke vooruitgang flexibele regelgeving nodig is om te vermijden dat beloftevolle klinische toepassingen belemmerd worden (Hinxtion Group 2015, 3; ANM 2016, 2; Vassena et al. 2016, 416; EASAC 2017, 28; National Academies 2017, 133; de Wert et al. 2018a, 7). In dat verband benadrukt de Hinxtion Group (2015, 3) dat bezorgdheden over klinische toepassingen van genoomwijziging geen argument vormen tegen wetenschappelijk verantwoord onderzoek naar genoomwijziging. Er is immers bezorgdheid dat wetenschappelijk onderzoek naar genoomwijziging via een hellend vlak zou leiden tot klinische toepassing ervan (de Wert et al. 2018a, 8-9) (zie verder).

Wat somatische toepassingen betreft wordt vooral aangedrongen op voorzichtigheid, verder onderzoek, en een geval-per-gevalaanpak (Leopoldina 2015, 27; NAS 2017, 6; EASAC 2017, 28). Ten aanzien van somatische gentherapie oordeelde het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek dat dit niet fundamenteel verschilt van andere therapeutische uitvindingen (2005, 23). Ook de huidige bezorgdheden omtrent de veiligheid van somatische toepassingen van genoomwijziging zouden grotendeels geregeld kunnen worden volgens reeds bestaande normen inzake klinisch onderzoek en celtherapieën (NCB 2016, 44; NAS 2017, 6; EASAC 2017, 22; Howard et al. 2018). Voor zowel somatische toepassingen als toepassingen in de kiembaan wordt er in dat verband op gewezen dat regelgevende instanties voldoende juridische macht moeten krijgen om voorbarige toepassingen van genoomwijziging te voorkomen, hetgeen ook aandacht vereist voor zogenaamd off-label gebruik in ongereguleerde hospitalen, alsook voor eventueel gezondheidstoerisme (Hinxtion Group 2015, 1; NCB 2016, 30-31; NAS 2017, 107; Howard et al. 2018).

Toegankelijkheid en rechtvaardigheid

Een andere, vaak gehoorde ethische bezorgdheid heeft te maken met rechtvaardigheid en gelijke toegang tot de technologie, eens die klinisch beschikbaar zou zijn (Hinxtion Group 2015; Vassena et al. 2016, 417; NAS 2017, 127; NCB 2016, 29; EASAC 2017, 23; de Wert et al. 2018a, 13). De bezorgdheid omtrent de impact van genoomwijziging op sociale rechtvaardigheid heeft te maken met een billijke verdeling van de voordelen van dergelijke toepassingen, zowel tussen verschillende individuen/groepen binnen een samenleving, als tussen samenlevingen onderling, evenals tussen verschillende generaties (NCB 2016, 29). De National Academies of Sciences focussen hierbij voornamelijk op erfelijke genoomwijziging, maar deze bezorgdheid is ook relevant voor somatische toepassingen van genoomwijziging (NAS 2017, 127-128; EASAC 2017, 23).

Betaalbaarheid

Een eerste aspect heeft te maken met de bezorgdheid dat deze technologie enkel toegankelijk zou zijn voor de ‘lucky few’ die ervoor kunnen betalen. Genoomwijzigingen zullen dure interventies zijn, zeker in het begin (de Wert et al. 2018a, 13). De National Academies of Sciences nuanceren echter dat zelfs als de eerste toepassingen enkel toegankelijk zouden zijn voor welgestelden, later gebruik geleidelijk aan goedkoper en dus toegankelijker zal worden voor een grotere groep. In dat opzicht zou er inderdaad een onderscheid kunnen gemaakt worden tussen somatische toepassingen en genoomwijziging van de kiembaan: zelfs als genoomwijziging op zich niet duur meer zou zijn, zijn de begeleidende stappen van kiembaan genoomwijziging dat wel nog (nl. in-vitrofertilisatie, PGD (pre-implantatie genetische diagnostiek), ...) (de Wert et al. 2018a, 13). Indien kiembaan genoomwijziging aanzienlijk beter toegankelijk zou blijven voor zij die het kunnen betalen, is er de bijkomende kwestie dat bestaande ongelijkheden versterkt zouden worden, en dat met name culturele ongelijkheden vertaald worden in biologische ongelijkheden. Dit is het idee dat er qua prevalentie van vermijdbare ziektes een breuklijn zou kunnen ontstaan tussen ‘rijk’ en ‘arm’, wat zou kunnen leiden tot zogenaamde ‘parallele populaties’ (NAS 2017, 128). Gezien er reeds grote ongelijkheid bestaat, zijn sommige critici bezorgd dat dit tot een bijkomende en nog duurzamere vorm van ongelijkheid zou leiden.

Voor welke behandelingen?

Naast de vraag wie toegang moet krijgen tot deze technologie, is er een tweede aspect dat te maken heeft met de vraag voor welke behandelingen genoomwijziging toegankelijk zou moeten zijn. Een bijkomende overweging is dat de toewijzing van overheidsmiddelen voor de ontwikkeling en het gebruik van dergelijke technologie een opportuiniteitskost zal opleveren in termen van middelen die niet aan andere belangen besteed kunnen worden (NAS 2017, 128). De Hinxton Group (2015) benadrukt dat deze vragen verband houden met de risico-batenanalyse die moet voorafgaan aan eender welke klinische toepassing. De moeilijke ethische vragen die zich hier stellen, hebben te maken met hoe verschillende toepassingen geprioriteerd moeten worden en volgens welke criteria, zoals de omvang en frequentie van de aandoening, de aard van de genoomwijziging, de verwachte haalbaarheid van de genoomwijziging en eventuele aanvaarde alternatieve behandelingen (Hinxton Group 2015). Opnieuw gelden deze vragen voor zowel somatische als kiembaantoe toepassingen, hoewel ook hier de focus grotendeels op de laatste categorie ligt (Howard et al. 2018).

Genoomwijzigingen in de kiembaan

Specifiek voor erfelijke genoomwijziging wordt de mogelijkheid opgehouden dit te gebruiken als behandeling wanneer er een hoog risico is dat een kind zal geboren worden met een ernstige genetische aandoening. Daar wordt echter aan toegevoegd dat het gebruik van dergelijke onbeproeft en risicovolle behandeling ongeoorloofd is wanneer er andere (beproeft) alternatieven voorhanden zijn (NCB 2016, 46; NAS 2017, 114; de Wert et al. 2018b, 3).

Genoomwijziging zou aldus beter moeten doen dan bijvoorbeeld PGD in termen van klinische resultaten, kosteffectiviteit en andere ethische bekommernissen (NCB 2016, 46). In de uitzonderlijke gevallen waarin PGD geen oplossing biedt voor toekomstige ouders – bijvoorbeeld wanneer alle embryo's aangedaan zijn door een genetische afwijking – kan genoomwijziging, indien veilig, een aanvaardbaar alternatief zijn (Vassena et al. 2016, 415; NCB 2016, 46; NAS 2017, 114; de Wert et al. 2018a, 3). Een mogelijke complicatie is echter dat met een steeds verder gevorderde WGS-technologie ('whole genome sequencing') een fijnmazigere opsporing van potentieel schadelijke genvarianten mogelijk wordt, waardoor het steeds onwaarschijnlijker zou worden om een embryo te identificeren dat niet aangedaan is door een mogelijk schadelijke genetische afwijking (zeker wanneer minder ernstige aandoeningen in rekening gebracht worden) (NCB 2016, 46). Er wordt overigens op gewezen dat de scope van mogelijke alternatieven afhankelijk is van het gekozen referentiepunt: indien de ouderlijke wens niet beperkt is tot de voorkeur om een genetisch 'eigen' kind te hebben, dan zijn ook adoptie, gamete- en embryodonatie mogelijke opties (NCB 2016, 48; ANM 2016, 7; de Wert et al. 2018a, 14). In het licht hiervan roepen de European Society of Human Genetics (ESHG) en ESHRE gezamenlijk op om een verder debat te houden over de (relatieve) waarde van genetisch ouderschap (de Wert et al. 2018a, 14).

Afgezien van de vraag naar mogelijke alternatieve opties, is er nog de bijkomende moeilijkheid inzake de normatieve vraag naar de bepaling van wat een 'ernstige aandoening' is. Het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek merkte in haar rapport uit 2005 (pp. 16-17) reeds op dat ook voor PGD geldt dat het bijzonder moeilijk is om te bepalen welke aandoeningen 'ernstig genoeg' zijn om PGD te rechtvaardigen (vooral dan omwille van het feit dat PGD de vernietiging van bepaalde embryo's inhoudt) (zie ook Vassena et al. 2016, 417 en NAS 2017, 113). Met betrekking tot genoomwijziging vermeldt het beleidscomité van de ESHG expliciet de gelijkaardige moeilijkheid om te oordelen over het begrip 'hoog risico' en in het bijzonder de moeilijkheid indien er geen 100%-risico is dat een kind zal geboren worden met een ernstige genetische aandoening (Howard et al. 2018, 7). Dergelijke vaagheid geeft volgens sommigen dan weer aanleiding tot zogenaamde 'hellend vlak' redeneringen: met name dat de moeilijkheid om een

duidelijke grens te trekken tussen ernstige en minder ernstige aandoeningen ultiem zal leiden tot genoomwijzigingen voor niet-therapeutische redenen of zelfs voor verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken (zogenaamde ‘enhancement’ toepassingen) (EASAC 2017, 22; NAS 2017, 128; NCB 2016, 50).

Hellend vlak en niet-therapeutische toepassingen

Argument van het hellend vlak

Het bezwaar van het hellend vlak is een complex argument dat verschillende ladingen dekt (de Wert & Pennings 2017, 74). In algemene zin geeft het uitdrukking aan de bezorgdheid dat het aanvaardbare gebruik van een technologie voor een bepaald probleem aanleiding kan geven tot gebruik voor andere, en ultiem moreel onaanvaardbare doeleinden. Om dergelijke onaanvaardbare uitkomst te vermijden argumenteren sommigen dat het beter is om de technologie helemaal niet toe te passen (EASAC 2017, 22). De sterkte van dit argument hangt echter enerzijds af van de geldigheid van de premisse dat de uitbreiding van het toepassingsdomein van deze technologie onvermijdelijk is, en anderzijds van de normatieve premisse dat het eindpunt van het hellend vlak moreel onaanvaardbaar is (EASAC 2017, 22; de Wert & Pennings 2017, 71). In de context van genoomwijziging komt dit argument voor onder verschillende vormen. Het wordt onder andere gebruikt in de discussie over wetenschappelijk onderzoek naar genoomwijziging: bv. ‘wetenschappelijk onderzoek (A) zal onherroepelijk leiden tot klinische toepassingen (B). B is onaanvaardbaar, daarom moeten we ook A afwijzen’ (de Wert & Pennings 2017, 71) (zie boven). Een andere variant is dat somatische toepassingen ultiem zullen leiden tot genoomwijzigingen in de kiembaan (Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek 2005, 23). Verder in deze tekst zal het argument van het hellend vlak nog vermeld worden in het licht van de zogenaamde ‘disability rights critique’ (zie verder). Ook de mogelijke toepassing van genoomwijziging voor niet-pathologische kenmerken kan onderwerp zijn van een hellend vlak bezwaar: bv. ‘genoomwijziging voor medische redenen (A) zal onherroepelijk leiden tot toepassing van genoomwijziging voor niet-pathologische kenmerken (B). B is onaanvaardbaar, daarom moeten we ook A afwijzen’. In wat volgt wordt verder ingegaan op bezwaren tegen genoomwijziging voor niet-pathologische kenmerken.

Terminologie

Inzake genoomwijziging omwille van niet-medische redenen, kan er op gewezen worden dat dit niet noodzakelijk gelijk is aan *verbetering* van niet-pathologische genetische kenmerken (genoomwijzigingen voor niet-therapeutische redenen is dus geen synoniem voor ‘verbetering’). De literatuur ter zake focust echter nage- noeg exclusief op het ‘verbetering’-vraagstuk. Wanneer men het heeft over de verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken wordt ook vaak gebruik- gemaakt, zoals in de Belgische wetgeving, van de term ‘eugenetica’ (Belgisch Staatsblad 2003). Er is op dit vlak aanzienlijke begripsverwarring, en voor termi- nologische opheldering kan verwezen worden naar Advies nr. 33 van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (2005, 12-13). Verdere terminologische vaagheid betreft echter de termen ‘verbetering’/‘enhancement’, ‘normaal’, ‘thera- pie’ etc. als zodanig. Er wordt gewezen op het belang van een geschikte definitie van deze begrippen, waarbij de input van verscheidene stakeholders essentieel geacht wordt (NAS 2017, 9; FEAM 2017, 4).

Zowel somatisch als in de kiembaan

Ook hier geldt dat, althans in theorie, genoomwijziging voor niet-medische toe- passingen zowel mogelijk is via somatische toepassingen als via genoomwijzigin- gen in de kiembaan (NCB 2016, 51; NAS 2017, 9). ‘In theorie’, aangezien voor- namelijk genoomwijzigingen in de kiembaan met oog op ‘verbetering’ bijzonder complex zullen zijn en door sommige experts beschouwd worden als ‘science fic- tion’ (de Wert et al. 2018a, 12). Een veelgebruikt voorbeeld van niet-medische toepassing van somatische genoomwijziging is het verbeteren van spierfuncties bij atleten of bij andere individuen voorbij wat als ‘normaal’ beschouwd wordt (NCB 2016, 51; NAS 2017, 9; FEAM 2017, 4). Een veelgebruikt voorbeeld van niet- medische toepassing van genoomwijziging van de kiembaan is het maken van kinderen met een zeer hoog IQ (de Wert & Pennings 2017, 74). Dergelijke genoomwijziging in de kiembaan wordt ook wel beschreven met het omstreden concept ‘designer babies’. Zelfs voor genoomwijziging van ‘eenvoudige eigen- schappen’ (bijvoorbeeld haarkleur) is er echter nog veel te leren over de molecu- laire basis en epigenetische regulering van dergelijke kenmerken (Vassena et al. 2016, 416).

Hoewel verschillende organisaties wijzen op de verschillende uitdagingen met betrekking tot niet-therapeutische genoomwijziging wordt tegelijk opgemerkt dat niet al deze uitdagingen volledig nieuw zijn of uitsluitend te maken hebben met genoomwijziging (NCB 2016, 51). Zo is het onderwerp van discussie of het gene- tisch aspect van genoomwijziging een moreel relevant onderscheid kenmerkt ten aanzien van andere (ingrijpende) vormen van ‘verbetering’, zoals plastische chi-

rurgie (NCB 2016, 51; NAS 2017, 137). Ook met betrekking tot genoomwijzigingen in de kiembaan kwamen volgens de NCB (2016, 51) vele relevante ethische vragen reeds naar voor naar aanleiding van de eerdere discussie over PGD.

Versterkte ongelijkheid

Een belangrijk bezwaar tegen niet-therapeutische genoomwijziging, zowel wat de somatische als wat kiembaan-toepassingen betreft, is de vrees voor bijkomende en/of toegenomen maatschappelijke ongelijkheid (NAS 2017, 159; EASAC 2017, 2-3; FEAM 2017, 7). Omwille van het risico dat dergelijke ‘verbeteringen’ sociale ongelijkheden zouden kunnen versterken is de FEAM gekant tegen niet-therapeutische toepassingen van genoomwijziging (FEAM 2017, 7). Dit bezwaar is gelijkaardig aan wat hierboven besproken werd.

De National Academies of Sciences wijzen er echter op dat niet-therapeutische genoomwijziging ook gebruikt kan worden om bestaande ongelijkheden te vereffenen en aldus een ‘gelijk speelveld’ te creëren (NAS 2017, 149). In dat verband hanteren ze een Rawlsiaanse beslissingsregel om aanvaardbare vormen van ‘verbetering’ te onderscheiden van controversiëlere vormen. De principes die daarbij te volgen zijn, zijn gelijkheid van kansen en het idee dat ongelijkheid enkel is toegestaan als het ten goede komt aan het algemeen maatschappelijk welzijn (NAS 2017, 150). Hun algemene conclusie hierbij is dat ‘verbetering’ als zodanig niet het probleem is, maar veeleer de onderliggende intenties en daaropvolgende effecten van ‘verbetering’ (ibid.).

Specifieke ethische bezwaren tegen niet-therapeutische genoomwijzigingen in de kiembaan

Voor niet-therapeutische genoomwijzigingen in de kiembaan zijn er bijkomende bezwaren. Een eerste mogelijk bijkomend argument is dat dergelijke biologische/genetische gegevens geen onderwerp zouden mogen zijn van menselijke keuze (NCB 2016, 52). Er is zowel een deontologische als een eerder consequentialistische variant van dit argument. De deontologische variant houdt in dat ‘genetische keuzes’ en in het bijzonder deze die gemaakt worden met behulp van ‘precisietechnologieën’ zoals ‘genoomwijziging’, haaks staan op de zogenaamde ‘gegevenheid van het leven’ waarvoor men geacht wordt eerbied te tonen. Er zijn echter twee moeilijkheden met deze variant: ten eerste is het onduidelijk wat het moreel relevante onderscheid is tussen dergelijke ‘genetische keuzes’ die gemaakt worden via genoomwijziging en deze die het gevolg zijn van bijvoorbeeld partnerkeuze. Ten tweede zou men het argument dan ook moeten aanvaarden tegen medische toepassingen van genoomwijziging (NCB 2016, 52; NAS 2017, 120).

Volgens de consequentialistische variant van dit argument zijn er mogelijkere wijs moreel significante, nadelige consequenties voor de identiteitsbeleving van het toekomstig kind (NCB 2016, 52). De Nuffield Council on Bioethics verwijst in dit verband naar Habermas' argument dat niet-medische genoomwijziging met name de vrijheid van het nageslacht beperkt om zijn/haar leven op een autonome wijze in te richten, en dat kennisname van dergelijke 'genetische keuzes' een negatieve impact kan hebben op diens zelfbeeld. Andere auteurs wijzen echter op de vraag wat het moreel relevante verschil is met 'niet-genetische keuzes' die de handelingsmogelijkheden van kinderen beïnvloeden via, bijvoorbeeld, opvoeding (NCB 2016, 52). Er zijn bovendien commentatoren die hieraan toevoegen dat er wellicht bepaalde vormen van verbetering denkbaar zijn (namelijk vermogens die waardevol zijn voor de verwezenlijking van nagenoeg ieder levensplan) waarop de genoemde kritiek in termen van de ondermijning van de 'open toekomst' van kinderen niet toepasbaar is (de Wert et al. 2018a, 13). Een mogelijk voorbeeld hiervan, dat op de scheidslijn tussen therapie en 'verbetering' ligt, is de verbetering van immuun functies (NAS 2017, 148). Interventies die onder deze tussencategorie vallen, kunnen volgens sommigen beschouwd worden als maatregelen om een 'gelijk speelveld' te creëren (ANM 2016, 7; NAS 2017, 148).

Een laatste argument dat hier onrechtstreeks uit volgt heeft te maken met de mogelijke consequenties voor de ouders. Volgens sommigen is verbetering via genoomwijzigingen in de kiembaan niet iets dat moet worden overgelaten aan de individuele keuze van de ouders, maar veeleer een ouderlijke verantwoordelijkheid en ethische plicht (NAS 2017, 158). Dit zou volgens anderen dan weer een onrealistisch hoge druk opleggen aan ouders (Mena 2017, 204). In het document dat door ESHG-ESHRE werd opgesteld, wordt genuanceerd dat, ten eerste, dergelijke verantwoordelijkheid een morele eerder dan een wettelijke verantwoordelijkheid zou zijn, en ten tweede, dat deze bezorgdheid ook geldt voor genoomwijzigingen in de kiembaan die gericht zijn op medische kenmerken (de Wert et al. 2018a, 11). Dit tweede punt betreft hoofdzakelijk de bezorgdheid dat genoomwijziging van de kiembaan kan leiden tot een verminderde reproductieve autonomie, indien de druk zou toenemen op ouders om de geboorte van een kind met een aandoening te vermijden (ibid.).

Grenzen aan menselijk ingrijpen, het menselijke waardigheidsargument en de 'disability rights critique'

Uit de geraadpleegde ethische adviesdocumenten blijkt dat de voornaamste morele kwesties met betrekking tot somatische genoomwijziging te maken hebben met de bovenstaande bezorgdheden omtrent veiligheid van gebruik, toegankelijkheid van de technologie en het maatschappelijk debat hierover (Howard et

al. 2018; de Wert et al. 2018a, 2). De laatste categorie argumenten die hier besproken wordt, heeft dan ook hoofdzakelijk betrekking op genoomwijziging in de kiembaan.

Deze laatste categorie argumenten betreft vooral de morele tegenstelling tussen technologie en ‘natuur’, en heeft in belangrijke mate te maken met bezorgdheden omtrent ‘wetenschappelijke hoogmoed’. In het overzicht dat door de Nuffield Council on Bioethics (2016, 27) werd samengesteld, wordt deze categorie vermeld onder de noemer ‘bioconservatisme’ (zie in dit verband ook Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek 2005, 31). Een echo hiervan is te horen in het bovengenoemde argument over de ‘gegevenheid van het leven’. Voor sommigen zijn deze bezwaren geworteld in religieuze overtuigingen (NCB 2016, 27). Het bezwaar dat ‘het menselijk genoom’ met eerbied behandeld moet worden en dat de mens zijn grenzen moet kennen, wordt ook soms uitgedrukt als ‘voor God spelen’ (NAS 2017, 124; de Wert et al. 2018a, 9). De niet-religieuze variant van dit bezwaar kan zich dan weer enten op de bovenvermelde onzekerheid die tot op heden eigen is aan genoomwijziging, zodanig dat het meer algemeen uitdrukking geeft aan het idee dat de controle die de mens heeft over de natuur gelimiteerd is (NAS 2017, 124). Dit hoeft volgens de National Academies of Sciences echter niet te betekenen dat alle menselijke interventies in de natuur, preciezer: in het genoom, moeten afgezworen worden (NAS 2017, 125).

Hoewel er doorgaans een vrij groot draagvlak is voor menselijk ingrijpen in bijvoorbeeld landbouw en geneeskunde, is het menselijk genoom volgens sommigen echter iets apart, zodanig dat het vrij dient te blijven van intentionele, menselijke manipulatie (NAS 2017, 124). De Académie Nationale de Médecine wijst er in deze echter op dat genoomwijziging geen op zichzelf staand geval is en dat er andere geassisteerde voortplantingstechnologieën zijn die ook tot (doelbewuste) genetische veranderingen leiden in volgende generaties (ANM 2016, 14; zie ook Vassena et al. 2016, 417). Niettemin, voor genoomwijzigingen in de kiembaan wordt opgeroepen om dit niet toe te staan, onder meer omdat het ‘onherroepelijk de aard van de menselijke soort en de samenleving zou wijzigen’ (Center for Genetics and Society 2015). Hieraan verbonden is het idee dat de menselijke genepool een ‘gemeenschappelijke erfenis’ uitmaakt die gerespecteerd moet worden (UNESCO 2015). UNESCO’s International Bioethics Committee verbindt dit expliciet aan het concept van menselijke waardigheid (‘human dignity’) (ibid.). Volgens één vorm van het menselijke waardigheidsargument moet de menselijke soort en haar ‘gemeenschappelijke erfenis’ als zodanig gerespecteerd worden (de Wert et al. 2018a, 9). Er zijn echter een aantal moeilijkheden met dit argument, waaronder het feit dat de menselijke genepool geen statische verzameling is van alle menselijke genen en dat ‘menselijke waardigheid’ een vaag concept is (Vassena et al. 2016, 417; NAS 2017, 124; de Wert et al. 2018a, 9).

‘Menselijke waardigheid’ wordt echter het vaakst ingeroepen in het debat over erfelijke genoomwijziging om aan te geven dat mensen waarde hebben omwille van hun menszijn, en niet omwille van hun capaciteiten (NAS 2017, 125-126). In lijn hiermee vermelden de National Academies of Sciences een consequentia-
listische variant van het menselijke waardigheidsargument, volgens dewelke erfelijke genoomwijziging, zelfs als het enkel vrijwillig gebruikt zou worden om ernstige ziektes te vermijden, niettemin kan leiden tot veranderende sociale normen betreffende de algemene aanvaarding van (minder ernstige) aandoeningen (NAS 2017, 126). Of nog: volgens de zogenaamde ‘disability rights critique’ zou vrijwillige erfelijke genoomwijziging omwille van medische redenen ons op een hellend vlak plaatsen richting een zekere intolerantie tegenover mensen met een beperking (NAS 2017, 126; de Wert et al. 2018a, 11). Dit argument kent opnieuw verschillende varianten en is niet exclusief gericht tegen erfelijke genoomwijziging (ibid.). ESHG-ESHRE benadrukken dat dit bezwaar veeleer herinnert aan de maatschappelijke verantwoordelijkheden tegenover mensen met een beperking, eerder dan dat het een argument zou zijn tegen de ontwikkeling van therapieën via genoomwijziging (de Wert et al. 2018a, 11).

Conclusie

De jongste generatie technologieën om genoomwijzigingen uit te voeren bij de mens via somatische en kiembaantoepassingen, wordt door sommigen beschouwd als een transformatief gebeuren. Met de recente wetenschappelijke ontwikkelingen wordt genoomwijziging preciezer, eenvoudiger, sneller en goedkoper. Er zijn echter ook ethische bezorgdheden. Deze hebben voornamelijk te maken met de veiligheid van de technologie, de toegankelijkheid van toekomstige klinische behandelingen en eventuele toepassingen voor niet-therapeutische doeleinden. Deze bekommernissen gelden zowel voor somatische genoomwijziging als voor genoomwijzigingen in de kiembaan. De discussie over genoomwijziging is echter voor het grootste deel gefocust op genoomwijzigingen in de kiembaan. Voor somatische genoomwijziging is er immers de overtuiging dat bestaande kaders de meeste van de ethische uitdagingen zullen kunnen ondervangen. Voor genoomwijzigingen in de kiembaan zijn er bijkomende bezorgdheden inzake de aanvaardbare grenzen van menselijk ingrijpen in het genoom, en hoe dit samenhangt met diverse maatschappelijke overtuigingen. Omwille van dit alles is er een luide roep voor een breed maatschappelijk debat en voor flexibele regelgeving.

Bibliografie

- Académie Nationale de Médecine (ANM). 2016. *Genetic Editing of Human Germline Cells and Embryos*. Paris: Académie Nationale de Médecine.
- Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. 2005. “Advies nr. 33 van 7 november 2005 Betreffende Somatische en Germinale Genwijzigingen met Therapeutisch en/of Optimaliserend Doel.” Geraadpleegd op 24 september, 2018. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/advies_33_gentherapieen_web.pdf.
- Belgisch Staatsblad. 2003. “Wet betreffende het onderzoek op embryo’s in vitro.” Geraadpleegd op 24 september 2018 http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2003051131&table_name=wet.
- Center for Genetics and Society. 2015. “Open Letter on Reproductive Human Germline Modification.” Geraadpleegd op 24 september 2018 <https://www.geneticsandsociety.org/internal-content/open-letter-calls-prohibition-reproductive-human-germline-modification?id=8999>.
- Chneiweiss et al. 2017. “Fostering Responsible Research with Genome Editing Technologies: a European Perspective.” *Transgenic Research* 26:709-713.
- Committee on Bioethics. 2015. “Statement on Genome Editing Technologies.” Geraadpleegd op 24 september 2018. <https://rm.coe.int/168049034a>.
- Cyranoski, D. 2016. “CRISPR Gene-Editing Tested in a Person for the First Time.” Geraadpleegd op 24 september 2018. <http://www.nature.com/news/crispr-gene-editing-tested-in-a-person-for-the-first-time-1.20988>.
- de Wert, Guido, en Guido Pennings. 2017. “‘Genome editing’ in de menselijke kiembaan: een ethische exploratie”. In: *Reproductieve Geneeskunde, Gynaecologie en Obstetrie, anno 2017* red. Evert Slager, 69-77. Haarlem: DCHG.
- de Wert et al. 2018a. “Responsible Innovation in Human Germline Gene Editing. Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE.” *European Journal of Human Genetics*, 26:450-470.
- de Wert et al. 2018b. “Human Germline Gene Editing: Recommendations of ESHG and ESHRE.” *European Journal of Human Genetics*, 26:445-449.
- European Academies Science Advisory Council (EASAC). 2017. *Genome Editing: Scientific Opportunities, Public Interests and Policy Options in the European Union*. Halle: EASAC.
- Federation of European Academies of Medicine (FEAM). 2017. “The Application of Genome Editing in Humans. A position paper of FEAM – the Federation of European Academies of Medicine.” Geraadpleegd op 24 september 2018. <https://www.feam.eu/wp-content/uploads/HumanGenomeEditingFEAMPosition-Paper2017.pdf>.
- Hinxton Group. 2015. “Statement on Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification.” Geraadpleegd op 24 september 2018. http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf.

- Howard et al. 2018. "One Small Edit for Humans, One Giant Edit for Humankind? Points and questions to consider for a responsible way forward for gene editing in humans." *European Journal of Human Genetics* 26:1-11.
- Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften. 2015. *The Opportunities and Limits of Genome Editing*. Halle: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V.
- Mena, Claire. 2017. "The Genome Editing Report of the National Academy of Sciences and the National Academy of Medicine." *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 21:203-205.
- National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NAS). 2017. *Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance*. Washington: The National Academies Press.
- Nuffield Council on Bioethics (NCB). 2016. *Genome editing. An ethical review*. London: Nuffield Council on Bioethics.
- Raad van Europa. 1997. "Verdrag tot Bescherming van de Rechten van de Mens en de Waardigheid van het Menselijk Wezen met Betrekking tot de Toepassing van de Biologie en de Geneeskunde: Verdrag inzake de Rechten van de Mens en de Biogeneeskunde." Geraadpleegd op 24 september 2018. <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/164.htm>
- UNESCO. 2015. "Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights." Geraadpleegd op 24 september 2018. <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf>.
- Vassena et al. 2016. "Genome Engineering Through Crispr/Cas9 Technology in the Human Germline and Pluripotent Stem Cells." *Human Reproduction Update* 22:411-9.f.