

INHOUDSOPGAVE

| | |
|--|----------|
| 1. Voorwoord | 3 |
| 2. Inleiding | 5 |
| 2.1 De huidige taak en positie van de CBD | 5 |
| 2.2 De toekomst van de CBD | 6 |
| 3. De werkzaamheden | 7 |
| 3.1 De procedure | 7 |
| 3.2 De werkzaamheden in het kader van de vergunningprocedure | 7 |
| 3.2.1 Algemene gegevens | 7 |
| 3.2.2 De adviezen | 8 |
| 3.2.2.1 Ingetrokken aanvragen | 10 |
| 3.2.2.2 De zebravis als alternatief | 10 |
| 3.2.2.3 Fundamenteel ontwikkelingsbiologisch onderzoek | 12 |
| 3.2.2.4 Hersenen en leercapaciteit | 13 |
| 3.2.3 Volledigheid van aanvragen | 14 |
| 3.2.4 De hoorzittingen en de zienswijzen | 15 |
| 3.3 Overige werkzaamheden | 16 |
| 3.3.1 Wijzigingen van geringe aard | 16 |
| 3.3.2 Trendanalyse Biotechnologie 2009 | 17 |
| 3.4 Studiedagen | 17 |
| 3.4.1 Studiedag 28 februari 2008 | 18 |
| 3.4.1.1 Wat maakt genetische modificatie van dieren problematisch? | 19 |
| 3.4.1.2 Zoeken naar alternatieven | 19 |
| 3.4.2 Studiedag 24 september 2008 | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 4. Slotopmerkingen en samenvatting | 22 |
| Bijlagen | 23 |
| 1. Overzicht van de door de Commissie biotechnologie bij dieren uitgebrachte adviezen | 24 |
| 2. Samenstelling van de Commissie biotechnologie bij dieren | 26 |
| 3. Vergaderingen en bijeenkomsten van de Commissie biotechnologie bij dieren | 28 |
| 4. Hoorzittingen | 29 |

COLOFON

Commissie Biotechnologie bij Dieren
Postbus 8359
3505 RJ Utrecht
Heidelberglaan 2
3584 CS Utrecht

tel: 030-253 9419
bureau@cbd.fss.uu.nl
<http://www.minlnv.nl>

zoekwoord: biotechnologie bij dieren

1. VOORWOORD

Meestal schrijf ik in het voorwoord van een jaarverslag iets over of naar aanleiding van de inhoud ervan. Deze keer begin ik met de omslag en wel omdat die ook inhoud heeft. Die inhoud betreft niet alleen het jaar 2008 maar kijkt terug op de hele periode die de CBD bestaat. Het idee kwam van de secretaris en werd door de commissieleden dadelijk omarmd. Nu de CBD binnenkort 'te slapen wordt gelegd' en op den duur misschien zal worden opgeheven, in elk geval een andere functie zal krijgen, ontstaat de behoefte om terug te kijken. Tegen die achtergrond dient de omslag bekeken te worden.

De CBD toetst en adviseert over onderzoeksaanvragen waarbij genetische modificatie van dieren in het spel is. Ze doet dat inmiddels zo'n twaalf jaar. Om welke dieren gaat het dan en met welk oogmerk worden de biotechnologische handelingen verricht? Op die vragen geeft de omslag van dit jaarverslag een globaal antwoord. Wie een meer specifiek antwoord wil zal alle jaaroverzichten moeten doorploegen. Ondertussen is het globale antwoord al interessant genoeg. Er komt uit naar voren dat het meest gebruikte proefdier de muis is en dat soms zebravissen, klauwpadden, ratten, fruitvliegjes en wormpjes worden gebruikt. Tot op heden zijn bij ons geen grote(re) zoogdieren 'langs gekomen', zoals varkens en runderen of katten en honden, en ook geen apen. Dat is merkwaardig aangezien dat in de rest van de wereld (soms) wel gebeurt. We hebben in Nederland in de jaren 90 van de vorige eeuw natuurlijk wel de commotie rond de stier Herman gekend, maar dat was om zo te zeggen voor onze tijd. De doelstellingen van de onderzoeksaanvragen die aan de Commissie zijn voorgelegd liggen vrijwel uitsluitend op biomedisch terrein en betreffen bij voorbeeld ziekten zoals kanker. Ook hier laat de omslag zien dat er andere doelstellingen denkbaar zouden zijn – en wereldwijd soms worden nagestreefd - maar wij hebben ze niet voorgelegd gekregen. Dat zou je eveneens merkwaardig kunnen noemen.

Is daar een verklaring voor? Bij mijn weten is er geen onderzoek naar gedaan. Ik waag me daarom niet aan een antwoord. Vanuit de onderzoekers wordt wel gewezen op de strenge regelgeving in Nederland en op de lange weg van de procedure. Het zou kunnen en het zou interessant zijn dat in een onderzoek te betrekken. Ik zou hier liever iets anders onderstrepen en wel dat het in een bepaald opzicht jammer is dat de CBD niet een rijker geschakeerd menu heeft voorgezet gekregen. Immers daardoor zijn de commissie – en dus de Nederlandse overheid, die we van advies dienen, en daarmee de samenleving die over onze schouders kan meekijken, want de procedure is openbaar - niet in de gelegenheid gesteld zich daar een bezonnen oordeel over te vormen.

Als dat wel gebeurd zou zijn zou dat een bijdrage geleverd kunnen hebben aan het maatschappelijke debat over het (bio-) technologiebeleid. Nu zijn we -- wat kort door de bocht geformuleerd -- op biomedisch terrein inmiddels zover dat bepaalde biotechnologische handelingen bij bepaalde dieren niet meer vergunningplichtig zullen zijn. Maar uit de omslag blijkt dat er nog vele (andere) terreinen braak liggen en, ik herhaal, het is jammer dat we niet in de gelegenheid zijn geweest daarover te adviseren.

Indirect kun je via de omslag ook dilemma's op het spoor komen waar de CBD mee worstelt. Natuurlijk is daar steeds weer de kwestie van de instrumentalisering van dieren ten behoeve van de mens. Wij brengen genetische veranderingen aan in proefdieren in ons belang. Ook al is er een grote mate van consensus bereikt dat dit op biomedisch terrein onder strenge voorwaarden aanvaardbaar kan zijn, wij moeten het nooit gewoon gaan vinden. Maar ik noem nog een ander dilemma, dat ook tijdens de hoorzittingen vaak opduikt: Gegeven het feit dat het soms aanvaardbaar is proefdieren te gebruiken, mag je dan onderscheid maken tussen dieren? Met een knipoog naar de titel van een bekend boek: Alle dieren zijn toch gelijk of zijn sommige dieren minder gelijk dan andere? In de praktijk vinden we ook in de commissie dat je beter wormpjes of fruitvliegjes kunt gebruiken dan muizen, laat staan apen. Maar theoretisch blijft dat een buitengewoon lastige discussie, waarvoor ik hier nu maar verwijs naar het vorige jaarverslag.

Genoeg over de omslag. Datgene wat er tussen zit laat zien dat het gewone werk van de CBD ook in het afgelopen jaar gewoon is doorgegaan. Ik wil de commissieleden en de bureaumedewerkers hartelijk danken voor hun inzet en input. Het is in zekere zin ook een merkwaardig jaar geweest. Omdat we sinds 2007 weten dat het gewone commissiewerk gaat stoppen hebben we ons ook bezig gehouden met de overdracht aan de Dierexperimentencommissies (DECs) en de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) die het merendeel van onze taken zullen gaan overnemen. Maar daarover wellicht meer in het volgende jaarverslag. Het laatste?

Egbert Schrotten
Voorzitter.

2. INLEIDING

2.1 De huidige taak en positie van de CBD

Op grond van artikel 66, lid 1 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren (GWWD) is het sinds 1 april 1997 in Nederland verboden om zonder vergunning biotechnologische handelingen bij dieren uit te voeren¹. De vergunning kan worden aangevraagd bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) (hierna: de Minister). Een vergunning wordt door hem verleend indien:

- a. de handelingen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid en het welzijn van dieren en
- b. tegen de handelingen geen ethische bezwaren bestaan.

Om te bepalen of aan deze voorwaarden is voldaan vraagt de Minister, voordat hij over een aanvraag beslist, advies aan de Commissie biotechnologie bij dieren (verder: de Commissie). De Commissie is op 1 april 1997 geïnstalleerd toen het Besluit biotechnologie bij dieren (Bbd) in werking trad².

De Commissie onderwerpt elke individuele vergunningaanvraag aan een ethische toets die tot doel heeft om te bepalen of aan de hierboven onder a. en b. genoemde voorwaarden voldaan wordt. De Nota van toelichting bij het Bbd gaat nader in op de specifieke taak en positie van de Commissie. In het licht van het feit dat het denken over de ethische aanvaardbaarheid van biotechnologische handelingen bij dieren zich nog steeds ontwikkelt, is de Commissie de taak toebedeeld om stapsgewijze, dus case by case, op zoek te gaan naar een antwoord op de vraag wat wèl en wat niet ethisch toelaatbaar is als het gaat om biotechnologie bij dieren. Toetsing van individuele gevallen is noodzakelijk om uiteindelijk te komen tot algemene regels waarin de maatschappelijke consensus over de aanvaardbaarheid van bepaalde handelingen tot uiting komt. Voor deze individuele toetsing werden destijds twee functies onderscheiden:

- Opheldering en versterking van de morele positie van het dier ten opzichte van de opkomende biotechnologie;
- Vroegtijdige signalering, formulering en beoordeling van problematische ontwikkelingen. De toetsing moet de informatie opleveren die nodig is voor de publieke discussie over deze ontwikkelingen.

De Commissie bediscussieert regelmatig, naast haar formele taak om te adviseren over onderzoeksaanvragen, in zogenaamde heisessies zowel specifieke inhoudelijke thema's als ook de toekomstige organisatie van ethische

Wetgeving

Nota van
toelichting

¹ 24 sept. 1992, Stb. 1992, 585

² 9 dec. 1996, Stb. 1997, 5

discussies rond (bio)technologie. Resultaten daarvan worden vastgelegd en ook regelmatig besproken met de beleidsverantwoordelijken binnen het ministerie van LNV.

Toekomst CBD

2.2 De toekomst van de Commissie

In het jaarverslag van de Commissie van 2007 is aangegeven dat de regering het voornemen heeft om biotechnologische handelingen bij dieren, voor zover die worden verricht voor biomedische doeleinden, vrij te stellen van de vergunningplicht in het kader van de GWWD. Dit heeft tot gevolg dat het merendeel van de huidige werkzaamheden van de Commissie vervalt. Deze onderdelen moeten dan alleen nog door een Dierexperimentencommissie (DEC) worden getoetst. Onderdeel van dit proces is dat de Commissie de DEC's zal informeren over het toetsingskader dat de Commissie hanteert. De Commissie heeft daarom in 2008 een start gemaakt met de evaluatie van haar toetsingskader.

3. DE WERKZAAMHEDEN

3.1 De procedure

Aanvragen voor een vergunning biotechnologie bij dieren doorlopen de Openbare voorbereidingsprocedure die wordt beschreven in de Algemene Wet Bestuursrecht (Awb). Nadat de Minister een aanvraag voor een vergunning heeft ontvangen, vraagt zij de Commissie om advies. De Commissie stelt, eventueel nadat aan de indiener aanvullende vragen zijn gesteld en deze door hem zijn beantwoord, een advies op. Dit advies wordt naar de Minister gezonden. Op grond van het advies van de Commissie brengt de Minister een ontwerpbesluit uit dat, samen met alle onderliggende stukken, openbaar gemaakt wordt. Een ieder kan binnen de in de Awb vastgelegde termijn van zes weken na inzage van het ontwerpbesluit zienswijzen schriftelijk kenbaar maken.

Bij voldoende belangstelling wordt in die periode van zes weken een hoorzitting georganiseerd door de Minister. Deelnemers aan de hoorzittingen kunnen tijdens de hoorzittingen mondeling hun zienswijzen formuleren. Ook in 2008 zijn er voor alle ontwerpbesluiten van de Minister hoorzittingen gehouden. Indien er zienswijzen zijn ingediend, worden deze door de Minister naar de Commissie gezonden met het verzoek om over deze zienswijzen advies uit te brengen. De reactie van de Commissie bestaat uit een brief waarin wordt gereageerd op de zienswijzen vergezeld van een nieuw, gewijzigd advies of alleen een brief indien de Commissie geen aanleiding ziet om het advies te wijzigen. In paragraaf 3.2.4 wordt nader ingegaan op deze procedure. De Minister neemt vervolgens een definitief Besluit. Belanghebbenden kunnen tegen dit Besluit beroep aantekenen bij het College van Beroep voor het bedrijfsleven.

3.2 De werkzaamheden in het kader van de vergunningprocedure

3.2.1 Algemene gegevens

In 2008 zijn er in totaal bij de Commissie negen nieuwe adviesaanvragen ingediend. Uit 2007 waren er nog vier adviesaanvragen in behandeling. In 2008 is zeven keer geadviseerd om vergunning te verlenen aan de aanvrager. Er zijn twee aanvragen ingetrokken. Vier aanvragen waren aan het eind van het verslagjaar nog in behandeling (zie bijlage 1).

In het jaar 2008 zijn ten aanzien van twee ontwerpbesluiten van de Minister zienswijzen ingebracht. De zienswijzen waren in dit jaar alleen afkomstig van burgers. De Commissie heeft over alle zienswijzen schriftelijk advies uitgebracht aan de Minister. De zienswijzen hebben niet geleid tot aanpassing van deze adviezen.

De procedure

Zienswijzen

Hoorzitting

Nieuwe
aanvragen 2008

Wraking leden

Alle aanvragen die in 2008 zijn ingediend hadden betrekking op fundamenteel en/of toegepast biomedisch onderzoek. De biotechnologische handelingen werden in zes van de negen gevallen uitgevoerd bij muizen. Drie aanvragen hadden betrekking op de zebravis.

De Commissie heeft in 2008 elf keer vergaderd (zie bijlage 3). De Commissie heeft al bij haar oprichting in het huishoudelijk reglement van de Commissie geregeld dat leden worden gewraakt³ wanneer zij betrokken zijn of belang zouden kunnen hebben bij aanvragen die de Commissie behandelt. In de praktijk betekent dit dat leden zich terugtrekken uit de vergadering wanneer de betreffende aanvraag ter toetsing voorligt.

3.2.2 De adviezen**Toetsingskader**

Met betrekking tot de zeven adviezen die zijn uitgebracht in het kader van de openbare voorbereidingsprocedure, en waartoe dit jaarverslag zich verder zal beperken, heeft de Commissie in grote lijnen het in 1997 ontwikkelde toetsingskader gehanteerd. De wijze waarop dit toetsingskader wordt toegepast is echter als gevolg van voortschrijdend inzicht in de loop der jaren regelmatig aangepast, bijvoorbeeld omdat er inmiddels een aantal andere technieken beschikbaar zijn gekomen, zoals technieken voor het genereren van induceerbare en conditionele mutanten en weefselspecifieke mutanten.

De Commissie bediscussieert de nieuwe technieken en bekijkt of de technieken in ethisch opzicht vergelijkbaar zijn. Het is ook steeds gebruikelijker geworden om genetisch gemodificeerde dieren met elkaar te kruisen om zo het gewenste fenotype te verkrijgen. De Commissie betreft in haar ethische afweging niet alleen het fenotype van de dieren die het directe resultaat zijn van de biotechnologische handelingen, maar ook het uiteindelijk beoogde fenotype, dat bijvoorbeeld gerealiseerd kan worden door de dieren met elkaar te kruisen. Het kruisen van de dieren is een vervolghandeling en voor zover er kans bestaat dat de nakomelingen ongerief zullen ondervinden is het ook een dierproef. Strikt genomen is het niet aan de Commissie om dergelijke vervolghandelingen te toetsen. Maar aangezien het verkrijgen van de dieren die uit de kruising ontstaan het uiteindelijk doel is van de biotechnologische handelingen, meent de Commissie dat zij de schade aan gezondheid, welzijn en integriteit van deze dieren in haar ethische afweging redelijkerwijs niet buiten beschouwing kan laten.

In grote lijnen houdt de toetsing in dat allereerst het wetenschappelijk en het maatschappelijk belang van de doelstelling wordt onderzocht en wordt stilgestaan bij de vraag wat als de korte termijn doelstelling en wat als de

³ Wraken = op bepaalde, bij wet omschreven gronden niet toelaten of onbevoegd verklaren

Wijze van toetsen

lange termijn doelstelling van het onderzoek dient te worden beschouwd. Daarna wordt onderzocht of er reële alternatieven beschikbaar zijn. Zijn die er, dan worden de volgende stappen in het toetsingsmodel niet meer doorlopen en wordt een negatief advies afgegeven. Zijn die er niet, dan wordt vervolgens de te verwachten schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren geïnventariseerd en wordt een inschatting gemaakt van de mate waarin de integriteit van de dieren door de biotechnologische handelingen wordt aangetast. Tenslotte wordt een finale afweging gemaakt om tot een conclusie te komen over de ethische aanvaardbaarheid van de biotechnologische handelingen.

In alle in 2008 uitgebrachte adviezen adviseerde de Commissie om aan de vergunningverlening bepaalde voorwaarden te verbinden. Deze voorwaarden hadden vooral betrekking op het feit dat de dieren onverwijd gedood dienen te worden indien ernstig ongerief ontstaat en op het feit dat een welzijnsdagboek, een administratie conform de Code of practice welzijnsbewaking van proefdieren, bijgehouden dient te worden. Ook werd geadviseerd met betrekking tot het aantal te gebruiken dieren.

Voorwaarden aan vergunning

Er komen wereldwijd steeds meer genetisch gemodificeerde dierenlijnen beschikbaar. De Commissie vindt het van belang dat er niet meer dieren genetisch worden gemodificeerd dan noodzakelijk is om de betreffende proeven uit te voeren. De Commissie beschouwt het aanvragen van een al bestaande dierenlijn aan collega onderzoekers als een mogelijk alternatief voor de voorgenomen biotechnologische handeling. Op die manier kan bovendien het aantal proefdieren dat wordt gebruikt verminderd worden.

De Commissie heeft daarom steeds als voorwaarde in haar adviezen opgenomen dat de onderzoekers genetisch gemodificeerde dierenlijnen die elders op de wereld al bestaan en beschikbaar zijn op het moment dat zij zelf die lijnen willen gaan genereren, zij dienen te proberen deze al bestaande lijnen bij hun collega-onderzoekers te verkrijgen. Er worden op dit moment voor het onderzoek in Nederland meer genetische gemodificeerde dieren verkregen door ze op te vragen bij anderen, dan door ze zelf te genereren. Gesteld kan worden dat er tussen academische, niet commerciële instituten een vrije uitwisseling plaatsvindt. Aanvragers geven zelf ook vrijwel altijd aan in hun aanvraag dat zij hun lijnen beschikbaar zullen stellen voor collega-onderzoekers. Dit sluit aan bij de open source denkwijze.

Beschikbaarheid van dieren elders

Hieronder zal een aantal aanvragen nader worden belicht, omdat daarin zaken aan de orde waren die aanleiding gaven tot een principiële discussie in de Commissie.

**Kritische houding
Commissie****3.2.2.1 Ingetrokken aanvragen**

Twee aanvragen die in 2008 zijn ingediend zijn door de aanvragers ingetrokken. Na ontvangst van aanvraag M01 heeft de Commissie een aantal kritische vragen gesteld. Met name vroeg de Commissie een nadere toelichting op de betekenis van de resultaten van eerder onderzoek waarop het onderzoek in deze aanvraag een vervolg zou zijn. De Commissie meende dat onvoldoende duidelijk gemaakt werd waarom die resultaten voortzetting van het onderzoek zouden rechtvaardigen. Ook vroeg de Commissie de aanvrager om beter uiteen te zetten wat nu precies de korte en de lange termijn doelstelling van het project waren. De aanvrager heeft in reactie daarop zijn aanvraag ingetrokken.

Ook naar aanleiding van aanvraag M06 stelde de Commissie kritische vragen aan de aanvrager. Aanvraag M06 was in essentie gelijk aan een aanvraag van dezelfde onderzoeksgroep enkele jaren eerder. Naar aanleiding van die aanvraag was op advies van de Commissie vergunning verleend voor een bepaalde periode. De aanvrager zou in deze periode een GAA knock-down muizenlijn genereren met behulp van plasmide DNA constructen, om daarmee therapieën voor de ziekte van Pompe te testen. De Commissie wilde de aanvrager met de vergunning in staat stellen om tot een "proof of principle" met betrekking tot deze techniek te komen. In 2008, bij de ontvangst van aanvraag M06 (in feite een aanvraag om alsnog te mogen doen wat onder de al verleende vergunning niet was uitgevoerd), bleek dat de aanvrager niet in de gelegenheid was om in de hem gegunde periode een lijn te genereren. De Commissie heeft daarop tot twee keer toe vragen gesteld, met name over het feit dat in de voorgaande twee jaar niemand anders had geprobeerd om een lijn te genereren met een nieuwe techniek die de aanvrager wilde gebruiken. De Commissie vroeg verder naar nieuwe inzichten en ontwikkelingen in het onderzoeksveld van de aanvrager. De Commissie vond de antwoorden ook in tweede instantie niet bevredigend. Toen dat de aanvrager duidelijk werd, heeft hij zijn aanvraag ingetrokken.

3.2.2.2 De zebravis als alternatief

De aanvragen M03 en M09 hadden betrekking op onderzoek waarbij zebnavissen genetisch worden gemodificeerd. De Commissie heeft in het verslagjaar 2008 herhaaldelijk gediscussieerd over de vraag of zebnavissen een alternatief zijn voor zoogdieren en, zo ja, in welke zin zij dan een alternatief vormen.

Bij het gebruik van proefdieren is het gebruikelijk om onder alternatieven voor dierproeven meer te scharen dan alleen experimenten zonder dieren (vervanging). Alternatieven zonder dieren zijn meestal in vitro experimenten, maar soms ook experimenten in de computer (in silico) of in humane vrijwilligers.

Echter ook experimenten waarin men op inventieve wijze erin slaagt minder dieren te gebruiken (vermindering) of het ongerief van de betrokken dieren verder te beperken (verfijning), worden beschouwd als alternatieven. Vervanging, vermindering en verfijning staan samen bekend als de drie V's. De Commissie was het er snel over eens dat, in gevallen waarin men genetisch gemodificeerde dieren wil genereren voor onderzoek, zebnavissen een verfijningsalternatief kunnen vormen voor zoogdieren, zoals blijkt uit onderstaand citaat uit het advies over M03:

"De Commissie beschouwt het gebruik van de zebnavissen overigens ook als een verfijningsalternatief (dus géén vervangingsalternatief) voor het gebruik van een zoogdier, zoals de muis. Dat heeft te maken met het feit dat bij zebnavissen bevruchte eicellen langs natuurlijke weg in grote aantallen verkregen kunnen worden, zonder belastende ingrepen aan de moeder(donor) dieren. Ook zijn geen draagmoeders nodig, omdat de embryonale ontwikkeling buiten het lichaam plaatsvindt en goed te observeren is. Dat spaart dieren en ongerief voor dieren."

De Commissie heeft trouwens in datzelfde advies wel de kanttekening gemaakt dat het lang niet altijd mogelijk is om zomaar de ene diersoort door de andere te vervangen. Voor sommige onderzoeksvragen lenen muizen zich beter en voor andere zebnavissen. In dit geval ging het om onderzoek waarbij de zebravis ook het meeste geschikte dier was, omdat het onderzoek betrekking had op het visuele systeem:

"De zebravis is namelijk een sterk visueel georiënteerd gewerveld dier en heeft een goed ontwikkeld vermogen om kleuren te zien. Bovendien beschikt de aanvrager ook over goede technieken (speciaal ontworpen gedragstesten) om de zebnavissen te onderzoeken (advies M03)."

De aard van de onderzoeksvraag en het beschikbaar zijn van goede moleculair biologische (en andere) technieken waarmee die onderzoeksvraag kan worden benaderd, spelen een belangrijk rol bij de keuze van de diersoort.

Naar aanleiding van aanvraag M09 heeft de Commissie opnieuw gesproken over zebnavissen als alternatief. Een deel van de Commissieleden meende namelijk dat de zebravis niet slechts als een verfijningsalternatief zou kunnen worden beschouwd, maar ook als een vervangingsalternatief. Als alle andere omstandigheden gelijk zijn, dan verdient het gebruik van zebnavissen de voorkeur boven het gebruik van muizen, meende een aantal Commissieleden.

**Zebravis als
verfijnings-
alternatief**

Waarom zij dat meenden blijkt uit onderstaand citaat uit advies M09:

**Zebravis als ver-
vangingsalternatief**

“Een aantal leden van de Commissie meent bovendien dat dierproeven met zebravissen ethisch minder problematisch zijn dan dierproeven met muizen (of andere zoogdieren). De reden daarvoor is eerder verwoord in het jaarverslag van de Commissie over 2007. Dieren, als wezens die een eigen leven leiden (subjecten), hebben als onderdeel van dat leven emoties, ervaringen, voorkeuren en waarderingen. Het subject-zijn van dieren is verbonden met een bepaalde neurologische complexiteit en met psychologische vermogens. Die neurologische complexiteit en psychologische vermogens kunnen verschillen tussen diersoorten. Een aantal leden van de Commissie meent dat een verschil in psychologische vermogens en neurologische complexiteit tussen zebravissen en muizen als een indicator beschouwd kan worden voor een verschil in subjectwaarde en meent om die reden dat instrumenteel gebruik van zebravissen (bijvoorbeeld in dierproeven) minder problematisch is dan instrumenteel gebruik van muizen”

De Commissie realiseert zich dat dit een controversiële en in elk geval nieuwe opvatting is. Bij ongewervelde dieren is het overigens heel gebruikelijk om proeven met deze dieren als een alternatief te beschouwen voor dierproeven met gewervelde dieren. Toch lijkt het alsof de suggestie die ervan uitgaat is dat zebravissen “lagere” dieren zijn en moreel gezien daarom minder meetellen dan muizen. Dit is echter niet bedoeld. De Commissieleden die deze opvatting waren toegedaan wilden slechts stellen dat instrumenteel gebruik van zebravissen minder problematisch is dan instrumenteel gebruik van muizen, vanwege een verschil in de mate waarin een dier als subject kan worden aangemerkt. Dat is niet hetzelfde als stellen dat zebravissen een lagere morele status hebben of minder meetellen in moreel opzicht.

3.2.2.3 Fundamenteel ontwikkelingsbiologisch onderzoek

Aanvraag M05 is een vervolg op aanvraag F06 uit 2003. Aanvraag M05 betreft, evenals F06, zuiver wetenschappelijk ontwikkelingsbiologisch onderzoek. Het onderzoek richt zich op de rol van verschillende genen (Hox-genen en Cdx-genen) die tijdens de embryonale ontwikkeling de structuur van het zich ontwikkelende embryo bepalen. Zo vormt zich tijdens de ontwikkeling een lengte-as waarlangs op de juiste plaats en in de juiste volgorde verschillende organen en weefsels moeten worden gevormd. Dit proces wordt mede gestuurd door deze genen.

De behandeling van aanvraag F06 werd destijds afgesloten met een verdeeld advies van de Commissie. Een minderheid van de Commissie meende destijds dat het onderzoek niet werd verricht op basis van een onderzoekshypo-

these, gebaseerd op bijvoorbeeld epidemiologisch onderzoek.

Het belangrijkste bezwaar dat de minderheid van de Commissie had, was dat de doelstelling van de beoogde handelingen daarmee vooral negatief of destructief van aard was. Het doel, het creëren van (vaak niet levensvatbare) afwijkingen in de normale embryonale ontwikkeling om die te kunnen bestuderen, druiste naar de mening van de minderheid in tegen het ethische principe van ‘geen schade doen’. Alhoewel een groot deel van de vergunningaanvragen voor biotechnologische handelingen in meer of mindere mate schade veroorzaken is dit zelden het hoofddoel van die handelingen, zoals dat het geval was in aanvraag F06. Deze doelstelling was derhalve naar de mening van de minderheid wezenlijk anders van intentie dan die van andere aanvragen.

De Commissie, in haar huidige samenstelling, meent dat het onderzoek in de vervolgaanvraag M05 geen negatieve of destructieve doelstelling heeft. In de huidige aanvraag is ook wel sprake van een hypothese. Ondertussen is bekend geworden dat een aantal van de genoemde genen niet alleen van belang zijn voor onderzoek naar aangeboren afwijkingen en kanker, maar tevens van betekenis zijn voor het stamcelonderzoek in het algemeen en daarmee voor een veelheid aan ziekteprocessen, waarbij stamcellen op termijn wellicht bruikbaar zijn voor therapie of preventie. Daarmee wil de Commissie aangeven dat de resultaten van het onderzoek niet meer specifiek beperkt blijven tot één onderzoeksgebied (ontwikkelingsbiologie), maar dat het in feite vakgebied overstijgend onderzoek is geworden. Dit wordt ook weerspiegeld in een aantal van de publicaties van de betreffende onderzoeksgroep die het vakgebied overstijgen.

De Commissie meent dat hoewel de hoofddoelstelling van dit onderzoek nog steeds voornamelijk zuiver wetenschappelijk is, het reëel is om te stellen dat de resultaten van dit onderzoek van groot belang kunnen zijn voor de geneeskunde en op termijn een bijdrage kunnen leveren aan de gezondheid van mensen. Door het onderzoek is van bepaalde aangeboren of erfelijke afwijkingen meer duidelijk geworden hoe ze zijn ontstaan en welke signalen daarbij niet of foutief zijn uitgewisseld tussen cellen. De Commissie meent dat het onderzoek daarom ook maatschappelijk van belang is. De Commissie wil tevens opmerken dat dergelijke, potentieel waardevolle informatie niet beschikbaar zou komen wanneer enkel het perspectief van toepasbaarheid gewicht in de schaal zou leggen. Juist het zuiver wetenschappelijk onderzoek biedt een vruchtbare voedingsbodem voor wezenlijk nieuwe ontdekkingen.

3.2.2.4 Hersenen en leercapaciteit

Het onderzoek in aanvraag M07 lijkt bij een oppervlakkige bestudering te richten op het vinden van een behandeling voor de aandoening “lui oog” (amblyopie).

**Maatschappelijk
belang fundamen-
teel onderzoek**

**Plasticiteit van
hersenen**

**Fundamenteel
onderzoek**

Bij nadere beschouwing blijkt de betekenis van het onderzoek veel verder te reiken.

In muizen is het mogelijk om een "lui oog" te induceren door op jonge leeftijd, tijdens de kritische periode, één oog tijdelijk te sluiten. Dit is een belangrijk diermodel voor het bestuderen van de onderliggende mechanismen van de "kritische periode", de periode waarin er sprake is van veel neuronale plasticiteit. Dat is de periode waarin de hersenen een groot vermogen hebben om zich aan te passen door nieuwe verbindingen aan te leggen tussen zenuwcellen. Na een bepaalde leeftijd blijkt het erg moeilijk om nog te leren zien met een "lui oog". De hersenen van een mens zijn vanaf die leeftijd niet meer in staat om te leren hoe ze het signaal dat van het netvlies komt om moeten zetten in een bewuste waarneming. Daarvoor moeten nieuwe structuren worden aangelegd en de hersenen kunnen dat op een gegeven moment niet meer. De "kritische periode" is dan gesloten. Niet alleen de visuele cortex (het deel van de hersenen waar signalen van het netvlies worden omgezet in waarnemingen) kent een kritische periode, ook andere delen van de hersenen kennen die. Als de kritische periode gesloten is, dan is herstel van schade door bijvoorbeeld een hersenbloeding nauwelijks nog mogelijk. De onderzoekers zouden vanzelfsprekend graag willen weten hoe dit proces, het sluiten van de zogenaamde kritische periode, werkt en of het ook mogelijk is om die kritische periode weer te "openen", zodat schade toch nog zou kunnen worden hersteld.

Het is de vraag of de Commissie geadviseerd zou hebben om een vergunning te verlenen voor onderzoek dat zich uitsluitend richt op het vinden van een betere therapie voor de aandoening "lui oog". Bij nadere beschouwing is het echter duidelijk dat het belang van onderzoek naar het mechanisme van het openen en sluiten van de "kritische periode" in verschillende hersengebieden veel verder reikt dan alleen de aandoening "lui oog". De Commissie constateerde tijdens haar discussie overigens ook dat dit onderzoek belangrijke andere ethische vragen oproept, die om verdere doordenking vragen. Het kunnen beïnvloeden van de kritische periode biedt namelijk niet alleen uitzicht op herstellen van schade aan de hersenen als gevolg van ongelukken of hersenaandoeningen, het biedt theoretisch ook uitzicht op het beïnvloeden van het tijdstip en de duur van de kritische periode met het oog op het verbeteren van het leervermogen en de prestaties van mensen. Het gaat om een vorm van "human enhancement", in dit geval overigens niet te verwarren met genetische modificatie in de kiembaan.

Ethische vragen

Aanvullende informatie

3.2.3 Volledigheid van aanvragen

In het voorwoord van het jaarverslag 2004 werd door de voorzitter van de

Commissie al aangegeven dat het goed en volledig invullen van het aanvraagformulier erg belangrijk is. De Commissie ontvangt vrijwel uitsluitend adviesaanvragen voor biomedisch onderzoek dat na beoordeling van substantieel belang blijkt te zijn. In de praktijk is het zo dat, indien de onderzoekers bij zulke aanvragen in eerste instantie alle voor de ethische toetsing relevante gegevens verstrekken, de afhandeling van de vergunningaanvraag probleemloos en vlot verloopt.

De gehele procedure, inclusief het stellen van aanvullende vragen en het houden van een hoorzitting, kan binnen ongeveer een half jaar zijn afgerond. De wettelijke termijn is zes maanden. Dit is echter exclusief de periode dat de nadere vragen door de aanvrager moeten worden beantwoord. Uit de tabel in bijlage 1 blijkt dat die procedure (veel) minder tijd in beslag kan nemen als er geen nadere vragen behoeven te worden gesteld. Ook blijkt uit de tabel dat de wettelijke termijn in 2008 altijd is gehaald.

In 2008 is het echter nog steeds zo dat vaak aanvullende vragen rijzen over de binnengekomen vergunningaanvragen. Slechts in twee gevallen zijn er door de Commissie geen aanvullende vragen gesteld. Was het in het verleden vooral zo dat gevraagde informatie ontbrak (wat aanleiding was om de toelichting voortdurend aan te passen en te verbeteren), op dit moment gaat het steeds vaker om inhoudelijke, technisch-wetenschappelijke vragen.

De Commissie stelt in het algemeen maximaal twee keer aanvullende vragen. In de tweede brief geeft de Commissie aan dat indien de gevraagde informatie uitblijft, de Commissie niet tot een afweging kan komen en geen advies kan uitbrengen. Dat laatste leidt er zo goed als zeker toe dat er geen vergunning wordt verleend. In twee gevallen heeft de aanvrager in 2008 naar aanleiding van de aanvullende vragen zelf besloten de aanvraag in te trekken.

3.2.4 De hoorzittingen en de zienswijzen

Tijdens een hoorzitting hoort de Minister, vertegenwoordigd door een ambtenaar van de Dienst Regelingen, organisaties en burgers die de gelegenheid krijgen zienswijzen te uiten met betrekking tot het betreffende ontwerpbesluit. In 2008 zijn vier hoorzittingen gehouden over acht ontwerpbesluiten (zie bijlage 4). Op verzoek van de Minister zit de secretaris van de Commissie de hoorzitting voor. Namens de Commissie zijn veelal de voorzitter en de adjunct-secretaris aanwezig. De Dienst Regelingen legt de discussie vast in een verslag dat ook naar de deelnemers aan de hoorzitting wordt gezonden. Bij alle in 2008 behandelde ontwerpbesluiten was ook de vergunningaanvrager, meestal in de persoon van de uitvoerende onderzoeker, aanwezig om eventuele vragen te beantwoorden.

Hoorzittingen