

Menselijke organen kweken in dieren: een ethische discussie

Henk Jochemsen, Wybo Dondorp, Guido de Wert

Essays ten behoeve van het publieke debat over verbieden of niet-verbieden van onderzoek gericht op een mogelijke nieuwe manier om aan menselijke organen te komen, voor de wetenschap en voor transplantatiegeneeskunde, namelijk door ze te laten groeien in dieren.

Menselijke organen kweken in dieren:

- algemene inleiding en achtergrond (deel I)
- pleidooi voor een pas op de plaats (deel II: essay Henk Jochemsen)
- onderzoek niet blokkeren (deel III: essay Wybo Dondorp & Guido de Wert)

*In opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport (VWS),
Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek.*

Den Haag, maart 2017.

Henk Jochemsen, Wybo Dondorp, Guido de Wert. Menselijke organen kweken in dieren: een ethische discussie. Essays in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport. Den Haag: VWS, 2017

I Menselijke organen kweken in dieren: algemene inleiding en achtergrond

Algemene inleiding

Deze publicatie bevat twee essays geschreven in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport (VWS) over de vraag of (en zo ja: onder welke voorwaarden) het moreel aanvaardbaar is menselijke weefsels of organen te laten groeien in dieren, of meer precies: in met het oog daarop tot stand gebrachte mens-dier chimaeren.

Met chimaeren wordt in dit verband bedoeld: varkens of andere dieren die zijn ontstaan uit genetisch gemodificeerde dierlijke embryo's (of foetussen) waarin menselijke stamcellen zijn geïnjecteerd. In de weefsels en organen van die dieren zullen behalve dierlijke cellen (afkomstig van dat embryo) ook menselijke cellen (afkomstig van die stamcellen) te vinden zijn. Dat is wat ze tot chimaeren maakt: organismen die bestaan uit cellen die (uiteindelijk) afkomstig zijn van meer dan één bevruchte eicel. Of meer precies: *interspecies* chimaeren, omdat het gaat om cellen van verschillende soorten, in dit geval de mens en (bijvoorbeeld) het varken.

Hoe men denkt (of hoopt) in dergelijke chimaeren menselijke nieren, levers, harten etc. te laten groeien, valt te lezen in het hoofdstuk 'Achtergrond: pluripotente stamcellen en chimaeren' dat aan de beide essays voorafgaat. Ook de redenen waarom wetenschappers organen in dieren willen kweken, worden in dat hoofdstuk genoemd. Men wil de gezonde en afwijkende ontwikkeling van menselijke weefsels en organen (organogenese) *in vivo* kunnen bestuderen, geneesmiddelen *in vivo* kunnen testen en uiteindelijk ook menselijke organen voor transplantatiegeneeskunde verkrijgen.

Aanleiding

In de eerste evaluatie van de Embryowet (2006) is het thema voor het eerst op de agenda gezet.⁽¹⁾ Van het produceren van organen als doel voor het maken van chimaeren was nog geen sprake, maar wel van het idee om in mens-dier chimaeren wetenschappelijk onderzoek te doen naar de pluripotentie van menselijke embryonale stamcellen (zie het achtergrondhoofdstuk). In het rapport werd geconstateerd dat niet duidelijk is of zulk onderzoek onder het verbod in artikel 25b van de Embryowet valt. Daar staat dat het verboden is "een uit menselijke en dierlijke dan wel alleen menselijke embryonale cellen tot stand gebrachte chimaere zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in te brengen in een mens of een dier". De vraag is, aldus het rapport, of onder menselijke embryonale cellen ook menselijke embryonale stamcellen moeten worden begrepen. Dit is niet duidelijk, aangezien er wordt "geput uit bestaande menselijke embryonale stamcellijnen die buiten de reikwijdte van de Embryowet lijken te vallen." In haar antwoord liet de Staatsecretaris weten dat "de Embryowet geen onderscheid (maakt) tussen embryonale stamcellen en andere embryonale cellen. Het verbod geldt dus voor alle soorten embryonale cellen".⁽²⁾

Het thema kwam terug in het rapport van de tweede evaluatie van de Embryowet (2012), nu expliciet met het oog op het kweken van organen in mens-dier chimaeren.⁽³⁾ In de tussentijd was het ook mogelijk geworden pluripotente stamcellen te verkrijgen uit lichaamscellen (iPS-cellen, zie het

achtergrondhoofdstuk). Het rapport constateerde dat het verbod in artikel 25b niet van toepassing lijkt op het tot stand brengen van mens-dier chimaeren met deze cellen. Aanbevolen werd te kijken of er een lacune is die gedicht moet worden, maar daarbij ook rekening te houden met “het mogelijk grote belang van deze toepassing voor de gezondheidszorg”. De minister liet in haar reactie weten de wet zo te zullen aanpassen dat het verbod ook geldt voor mens-dier chimaeren die tot stand gebracht zijn met iPS-cellen.(4)

Als die wetsaanpassing doorgaat, wil dat zeggen dat voor het kweken van organen in mens-dier chimaeren voor wetenschappelijk onderzoek of transplantatiedoeleinden in ons land geen (of slechts beperkt) wettelijke ruimte zal zijn. De door het ministerie van VWS gegeven opdracht voor twee verkennende essays over de voors en tegens van deze ontwikkeling laat echter zien dat er nog wel ruimte is voor maatschappelijk debat en bezinning over de vraag of dit inderdaad verboden moet worden, of (onder voorwaarden) toegestaan.

Opdracht

De opdracht voor de essays is in een brief van de directeur van de Afdeling Publieke Gezondheid van het Ministerie van VWS, mevrouw dr MCH Donker, als volgt geformuleerd¹:

“Er bestaat behoefte aan een brede reflectie op dit thema vanuit twee posities: aan de ene kant de positie die het kweken van menselijke organen in dieren met behulp van chimaeren onaanvaardbaar vindt, aan de andere kant de positie die dit (onder voorwaarden) wel aanvaardbaar vindt. Vanuit beide posities wordt vervolgens op elkaars essay gereageerd en dit geheel vormt het eindresultaat. In beide essays ligt de focus op de beschouwing vanuit menselijke waardigheid en respect voor menselijk leven, niet zozeer op de kwestie instrumenteel gebruik van dieren. Het thema wordt breed belicht: zowel een morele beschouwing van verschillen in totstandkoming van de diverse chimaeren (met humane embryo's, humane embryonale stamcellen, gedifferentieerde humane embryonale stamcellen, iPS-cellen), als een morele beschouwing van het resultaat (de chimaera) en het doel (transplantatieorganen).”

Opzet

Deze publicatie bestaat uit drie delen:

- Deel I bevat een algemene inleiding en het hoofdstuk ‘Achtergrond: pluripotente stamcellen en chimaeren’ dat uitleg geeft over de bedoelde technologie en de stand van de wetenschap;
- Deel II bevat het essay van Henk Jochemsen: ‘Menselijke organen kweken in dieren: pleidooi voor een pas op de plaats’, gevolgd door kritisch commentaar door de auteurs van het tweede essay;
- Deel III bevat het essay van Wybo Dondorp & Guido de Wert: ‘Menselijke organen kweken in dieren: onderzoek niet blokkeren’, gevolgd door kritisch commentaar door de auteur van het eerste essay.

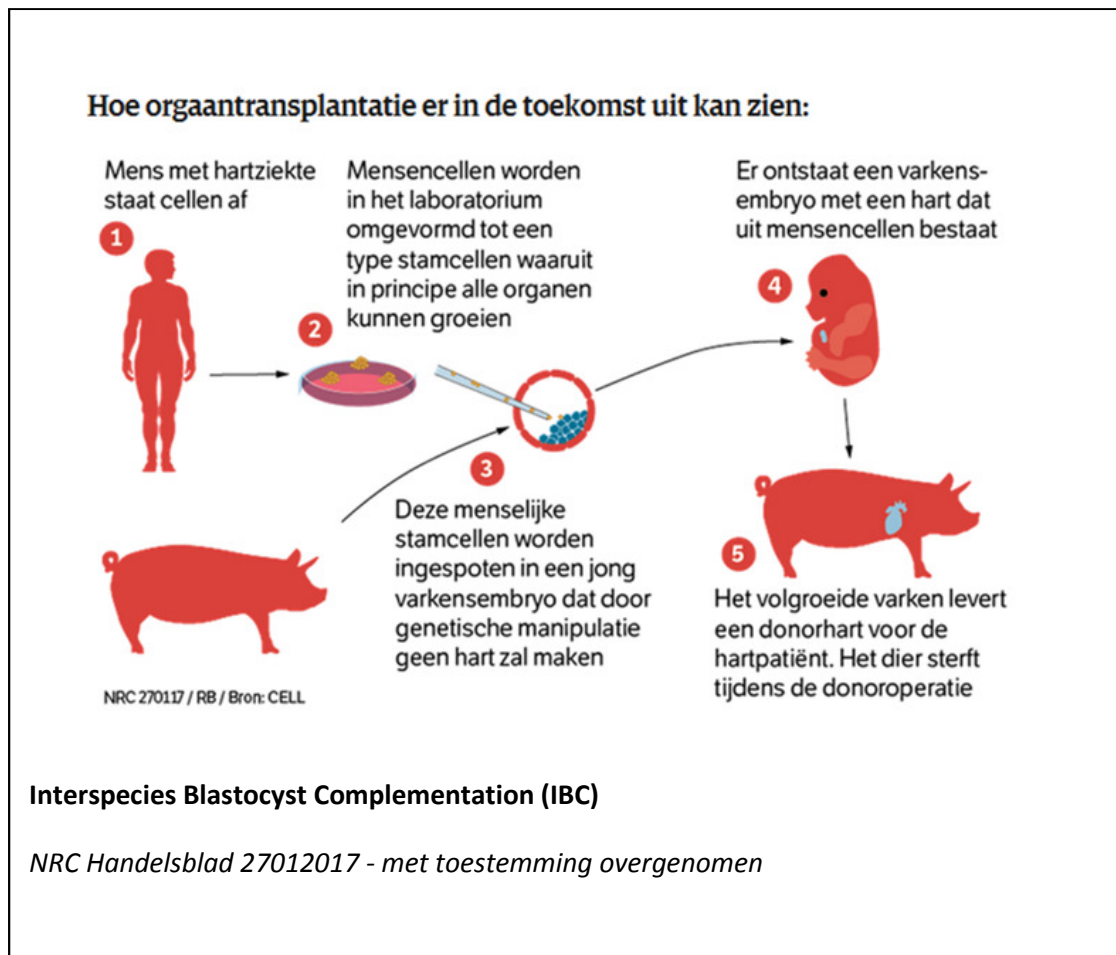
¹ Brief van 13 september 2016, kenmerk 1011985-154630-PG

Auteurs en verantwoording

Dr Wybo Dondorp en prof dr Guido de Wert zijn respectievelijk als universitair hoofddocent en hoogleraar biomedische ethiek verbonden aan de Universiteit Maastricht, vakgroep Health Ethics & Society, Research Schools CAPHRI en GROW.

Prof dr Henk Jochemsen, is bijzonder hoogleraar Christelijke Filosofie aan de Wageningen Universiteit en Research. Van 1998-2010 was hij bijzonder hoogleraar op de Lindeboomleerstoel voor medische ethiek aan het VUmc.

Het achtergrondhoofdstuk 'Pluripotente stamcellen en chimaeren' is opgesteld door Wybo Dondorp en Guido de Wert, mede op basis van door hen gehouden interviews met Nederlandse deskundigen. Zij spraken op 15 december 2016 met prof dr CL Mummery, ontwikkelingsbioloog aan het LUMC en op 23 december 2016 met dr LJW van der Laan, transplantatiedeskundige, en prof dr J Gribnau, ontwikkelingsbioloog, beiden verbonden aan het ErasmusMC. Het hoofdstuk is vastgesteld in afstemming met Henk Jochemsen, zodat het voor beide essays als achtergrondinformatie kan dienen.



Achtergrond: pluripotente stamcellen en chimaeren

Dit hoofdstuk bevat achtergrondinformatie over de stand van de wetenschap met betrekking tot het maken van mens-dier chimaeren voor medisch onderzoek en therapie.

Cellen en stamcellen

Al onze weefsels en organen zijn opgebouwd uit cellen. Al die cellen bevatten in hun kern een complete set van de erfelijke informatie van de mens: de volledige code voor de ontwikkeling van een menselijk individu. Samenhangend met de functionele verschillen tussen gedifferentieerde cellen (darmcellen, huidcellen, zenuwcellen etc.) wordt slechts een deel van die code (het menselijk genoom) afgelezen en geactiveerd. Adulte (of somatische) stamcellen zijn voorlopercellen die afhankelijk van hun mate van differentiatie kunnen uitgroeien tot één of meer specifieke celtypen van het weefsel waarin zij voorkomen. Zij zorgen voor verversing van cellen met een beperkte levensduur en kunnen helpen bij herstel van schade. Deze stamcellen worden unipotent genoemd als ze slechts tot één specifiek celtype kunnen uitgroeien, en multipotent als ze zorgen voor de aanmaak van verschillende typen gedifferentieerde cellen. Een voorbeeld van het eerste zijn de spermavormende stamcellen (spermatogonia) die in de testikels van mannen zorgen voor de aanmaak van nieuwe geslachtscellen. Een voorbeeld van het tweede zijn de bloedvormende (hematopoietische) stamcellen die in het beenmerg zorgen voor de aanmaak van rode en witte bloedcellen. Stamcellen uit het beenmerg worden gebruikt voor celtherapie ten behoeve van patiënten met bepaalde vormen van kanker en immuunziekten.

Embryonale stamcellen

Embryonale stamcellen (ES-cellen) verschillen van adulte stamcellen doordat ze (afhankelijk van signalen uit hun omgeving) kunnen uitgroeien tot alle celtypen waaruit de weefsels en organen van een individu zijn opgebouwd, inclusief die van de kiembaan. Om die reden worden ze pluripotent genoemd. Door ze op het juiste moment (in het blastocyst-stadium, nog voor de differentiatie tussen de drie zogenoemde kiembladen: endoderm, ectoderm en mesoderm) uit het embryo te isoleren, kan men ze *in vitro* in kweek brengen en daarmee stamcellijnen maken die zichzelf in principe eindelijk vernieuwen, ten behoeve van ontwikkelingsbiologisch en medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het beschikbaar komen van zulke stamcellijnen met humane embryonale stamcellen (hES-cellen) leidde vanaf de jaren negentig van de vorige eeuw tot het kweken van celmateriaal voor allerlei vormen van onderzoek naar erfelijke aandoeningen en het ontwikkelen van medicijnen. Uiteindelijk zou dit volgens de verwachting ook moeten leiden tot toepassingen in de regeneratieve geneeskunde.⁽⁵⁾ Denk aan hartspiercellen, zenuwcellen, levercellen, enzovoort. Met dezelfde stamcellijnen zouden dan in beginsel alle mogelijke celtypen kunnen worden gemaakt, inclusief die waarvan nog geen voorlopercellen gevonden zijn. In de afgelopen jaren zijn diverse fase I en II klinische trials met hES-cellen en afgeleide celtypen gestart, gericht op de ontwikkeling van behandeling voor ruggenmergbeschadiging, macula degeneratie, type 1 diabetes en ischemische hartziekte.⁽⁶⁾ Hoewel tumorvorming in transplantatiemateriaal dat uit

pluripotente stamcellen (waaronder hES cellen) is gekweekt als mogelijk risico van dergelijke toepassingen wordt gezien(7), is daarvan bij deze trials tot nu toe niets gebleken. Ook andere veiligheidsrisico's zijn niet aan het licht gekomen.

Patiënt-specifieke embryonale stamcellen

In het maatschappelijk debat is enerzijds het grote potentiële belang van deze ontwikkeling voor de gezondheidszorg onderstreept, maar zijn anderzijds ook zorgen geuit over de morele aanvaardbaarheid ervan. Daarbij gaat het niet alleen om de vraag of zogenoemde 'restembryo's' (embryo's die zijn overgebleven van een in-vitrofertilisatie behandeling) mogen worden gebruikt om hES-cellen te verkrijgen voor wetenschappelijke of therapeutische doeleinden, maar vooral ook om de vraag of menselijke embryo's daar speciaal voor tot stand gebracht mogen worden. Dat laatste zou nodig zijn om patiënt-specifieke hES-cellen te verkrijgen, om afstotingsverschijnselen bij celtherapeutische toepassingen zoveel mogelijk te voorkomen. De daarvoor benodigde techniek, somatic cell nuclear transfer (SCNT) is een vorm van kloneren. Het idee is als volgt: de kern van een lichaamscel (bijvoorbeeld een huidcel) van de patiënt wordt ingebracht in een donoreicel die van zijn kern is ontdaan. De nieuwe cel die zo ontstaat heeft het (totipotente) karakter van een bevruchte eicel: een embryo. Na enkele dagen en opeenvolgende celdelingen ontstaat een blastocyst. Daaruit kunnen vervolgens hES-cellen worden geoogst waarvan het kern-DNA (en dus het weefsel-type) identiek is aan dat van de patiënt. Dit is tot nu toe een theoretisch scenario gebleven, niet alleen vanwege morele bezwaren, maar ook omdat SCNT bij de mens, anders dan bij verschillende diersoorten, niet goed bleek te lukken. Pas enkele jaren geleden zijn onderzoekers er voor het eerst in geslaagd om via SCNT hES-cellen te verkrijgen.(8-10) Onderzoek naar het verbeteren van deze technologie is gaande, onder meer met steun van de Koreaanse overheid.(6)

Geïnduceerde pluripotente stamcellen

Intussen is er een alternatieve manier gevonden om aan humane pluripotente stamcellen te komen die de toepassing van SCNT voor de ontwikkeling van patiënt-specifieke celtherapie overbodig lijkt te maken.(11) Na blootstelling aan bepaalde transcriptiefactoren bleken gewone lichaamscellen zoals huidcellen in het laboratorium een genetische reprogrammering te ondergaan die hun differentiëring (grotendeels) ongedaan maakt. Daardoor ontstaan cellen die dezelfde ontwikkelingspotentie lijken te hebben als embryonale stamcellen.(12) Men noemt dit geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen). Voor toepassingsmogelijkheden bij de mens hebben iPS-cellen het grote voordeel dat er in het geheel geen embryo's aan te pas komen, ook niet voor het verkrijgen van patiënt-specifiek celmateriaal, aangezien immers de lichaamscellen van de patiënt als bronmateriaal kunnen worden gebruikt. Een moreel relevant voordeel is ook dat (anders dan bij SCNT) geen donoreicellen nodig zijn om patiënt-specifieke pluripotente stamcellen te maken.

Er is veel onderzoek gedaan naar de optimale reprogrammeringsstrategie, ook met het oog op de veiligheid van deze technologie. Een specifieke zorg is dat bij reprogrammering mutaties kunnen ontstaan die na transplantatie tot tumorfvorming zouden kunnen leiden.(7) Ook naar de overeenkomsten en verschillen tussen door SCNT verkregen ES- enerzijds en iPS-cellen anderzijds is veel

onderzoek gedaan. In een recente review wordt geconcludeerd dat die beide benaderingen tot 'essentially the same cell types' kunnen leiden. Maar de auteurs voegen daar aan toe dat deze conclusie waar het de mens betreft nog uitsluitend op moleculaire analyses is gebaseerd. Omdat mogelijke functionele verschillen pas in de praktijk van de ontwikkeling van therapieën zullen blijken, blijft het volgens hen belangrijk om beide benaderingen naast elkaar te gebruiken.(13)

De eerste klinische trial met patiënt-specifieke iPS-cellen (ter behandeling van macula-degeneratie) is in 2014 stopgezet na succesvolle behandeling van de eerste patiënt. In de voor de tweede patiënt aangemaakte iPS-cellen was een mutatie gevonden in een onbekend gen, waarbij niet kon worden uitgesloten dat het een oncogen betrof.(6) Dit laat zien dat het ideaal van patiënt-specifieke behandeling met op pluripotente stamcellen gebaseerde celtherapieën een grote (en kostbare) uitdaging kan betekenen in termen van geïndividualiseerd veiligheidsonderzoek. Het alternatief zou zijn: gebruik te maken van op weefselkenmerken (HLA-type: human leukocyte antigen) geselecteerd 'allogeen' celmateriaal dat is gekweekt uit hES of iPS-cellen. Verdere klinische trials voor diverse vormen van celtherapie zijn inmiddels in voorbereiding, bijvoorbeeld voor de ziekte van Parkinson. Daarvoor is inmiddels veel preklinisch onderzoek gedaan met zowel ES- als iPS-cellen, onder meer met apen.(14) Overigens worden iPS-cellen ook gebruikt voor andere toepassingen dan de ontwikkeling van celtherapie, met name voor het *in vitro* testen van patiënt-specifieke geneesmiddelen en de ontwikkeling van *in vitro* ziektemodellen.(6)

Pluripotente stamcellen en chimaeren

De beste manier om aan te tonen dat cellen pluripotent zijn, is door te laten zien dat met die cellen een chimaere kan worden gemaakt. Een chimaere is een organisme dat bestaat uit cellen afkomstig van meer dan één bevruchte eicel. Als pluripotente stamcellen (ES- of iPS-cellen) van een albinomuis worden ingespoten in de blastocyst van een bruine muis en het embryo vervolgens in de baarmoeder van een draagstermuis wordt geplaatst, zal aan de bruin-wit gevlekte vacht van de pup die vervolgens wordt geboren meteen te zien zijn dat die deels is ontstaan uit de oorspronkelijke blastocyst en deels uit de ingespoten stamcellen. In de verschillende weefsels en organen van het dier kan de bijdrage van de stamcellen groter of kleiner zijn. Als de stamcellen van de albinomuis ook aan de vorming van de geslachtscellen hebben bijgedragen zal dat te zien zijn aan witte naast bruine exemplaren onder de nakomelingen in een nog weer volgende generatie. Stamcellen die dat kunnen ('germ-line competent'), zijn onmiskenbaar pluripotent.

Onderzoek heeft inmiddels uitgewezen dat de pluripotente stamcellen die tot nu toe zijn verkregen bij andere diersoorten (onder meer primaten) niet helemaal dezelfde eigenschappen hebben als die van knaagdieren. In vergelijking met de 'naïeve' ES-cellen van muizen en ratten, zijn de stamcellen van primaten al een stapje verder ontwikkeld: ze zijn 'primed for differentiation'.(15) Hiermee spoort de bevinding dat menselijke pluripotente stamcellen slechts in beperkte mate in staat lijken te zijn tot chimaerevorming wanneer ze worden ingespoten in een muizenembryo. Onderzoek gericht op het verkrijgen van meer 'naïeve' menselijke pluripotente stamcellen is gaande. (15, 16)

Menselijke organen uit pluripotente stamcellen in mens-dier chimaeren

Dat met pluripotente stamcellen chimaeren kunnen worden gemaakt is het uitgangspunt van een mogelijke nieuwe technologie waarmee men uiteindelijk hoopt menselijke organen te kunnen kweken in mens-dier chimaeren. Daarmee zou een beperking van het hierboven genoemde onderzoek met hES- of iPS-cellen gericht op de ontwikkeling van celtherapieën kunnen worden overwonnen: het verkrijgen van celmateriaal voor reparatie van beschadigd weefsel is nog iets heel anders dan het *in vitro* kweken van volledige organen. Hoewel onderzoek gaande is om dat via *tissue engineering* toch voor elkaar te krijgen,⁽¹⁷⁾ is het *in vitro* nabootsen van de natuurlijke omgeving een buitengewoon complexe onderneming. Omdat de juiste omgeving bepalend is voor wat zich uit pluripotente stamcellen kan ontwikkelen, hangt daar veel van af. Het kweken van organen in chimaeren zou als voordeel hebben dat gebruik wordt gemaakt van de op orgaanontwikkeling (organogenese) gerichte omgeving van het dier.

Het idee is als volgt².⁽¹⁶⁾ In een embryo van een geschikt gast-organisme, bijvoorbeeld een varken, worden specifieke genen uitgeschakeld die tijdens de latere embryonale ontwikkeling nodig zijn voor de aanleg van het beoogde orgaan, bijvoorbeeld nieren, lever, of hart. Als zich na enkele delingen van dat embryo een blastocyst heeft gevormd, is de volgende stap het inspuiten van menselijke pluripotente stamcellen (ES- of iPS-cellen) in die blastocyst. Als die vervolgens in de baarmoeder van een draagsterzeug wordt geplaatst, zal zich daar een mens-varken chimaere ontwikkelen. Dat wil zeggen: de humane iPS-cellen zullen tot op zekere hoogte bijdragen aan alle weefsels en organen van het dier. Omdat het hier gaat om chimaerevorming tussen soorten die evolutionair behoorlijk ver van elkaar verwijderd zijn, zal die bijdrage van menselijke cellen in verhouding tot die van het gast-organisme (het varken) naar verwachting gering zijn.⁽¹⁵⁾ Behalve waar het gaat om het orgaan (de nieren, of de lever, of het hart, enzovoort) dat het dierlijke embryo zelf niet meer kan maken. Als gevolg van het uitschakelen van voor de ontwikkeling van dat orgaan noodzakelijke genen, is een ontwikkelingsbiologische 'niche' ontstaan, waarin de humane iPS-cellen geen dierlijke competitie ondervinden. Daardoor zal, aangestuurd door de nog steeds op de aanleg van het desbetreffende orgaan gerichte signalen uit de dierlijke omgeving, een menselijk orgaan tot ontwikkeling komen. Als het dier (de chimaere) geboren en voldoende uitgegroeid is, kan het worden gedood om dat orgaan te oogsten voor transplantatiegeneeskunde.

Deze techniek wordt aangeduid als *Interspecies Blastocyst Complementation (IBC)*. *Interspecies*, omdat een chimaere wordt gevormd die zal bestaan uit cellen van verschillende soorten, en *blastocyst complementation*, omdat gebruik wordt gemaakt van een blastocyst (embryo) van de ene soort, met een genetisch tekort dat wordt aangevuld door het inspuiten van stamcellen van de andere soort. We duiden deze techniek verder aan als IBC.

Om afstoting van het orgaan zoveel mogelijk te voorkomen zouden voor IBC idealiter patiënt-specifieke stamcellen gebruikt moeten worden, wat zou betekenen dat iPS-cellen het meest in aanmerking komen. Als gekozen zou worden voor het aanleggen van een orgaanbank met allogene IBC-organen, zouden het

² Zie schematische afbeelding in de Algemene inleiding.

ook hES-cellen kunnen zijn. Om het risico van afstoting bij gebruik van allogene IBC-organen zo klein mogelijk te maken zal die bank zo moeten worden ingericht dat voor uiteenlopende groepen met specifieke weefseltypen geschikte organen beschikbaar zijn. Redenen om voor allogene IBC-organen te kiezen zijn de waarschijnlijk lagere kosten (geen geïndividualiseerd veiligheidsonderzoek) en de eenvoudiger timing: het orgaan is beschikbaar op het moment dat de patiënt het nodig heeft, terwijl het vele maanden zal kosten om een patiënt-specifiek orgaan in een dier te laten groeien.

Technische uitdagingen

Op dit moment is IBC nog niet meer dan een mogelijk toekomstscenario. Bij knaagdieren zijn met behulp van pluripotente stamcellen *interspecies* chimaeren gemaakt (rat-muis en muis-rat) en is het gelukt om door middel van IBC normaal functionerende rattenorganen (pancreas, thymus) in een muis te laten groeien.(18, 19) Recent gebeurde dat ook andersom: een muizenpancreas in een rat.(20) De grootte van die *interspecies* chimaeren en ook de omvang van de daarin gekweekte 'xenogene' organen blijkt te worden bepaald door het gastdier, in dit geval de muis.(16) Ook is blastocyst complementatie gelukt tussen varkens onderling (*intraspecies*). Dit onderzoek leidde tot een normaal functionerende pancreas in een gezond varken waarbij het vermogen tot vorming van dat orgaan was uitgeschakeld.(21) Maar daarmee is nog niet gezegd dat met deze technologie menselijke organen in daarvoor qua omvang geschikte diersoorten, zoals bijvoorbeeld varkens of schapen, kunnen worden gekweekt. Een recente review van het onderzoek op dit gebied laat zien dat er nog legio uitdagingen zijn.(15) Behalve aan het al genoemde niet-naïeve karakter van de tot nu toe bij de mens verkregen pluripotente stamcellen, moet daarbij ook worden gedacht aan de evolutionaire afstand tussen het gastdier en de mens en de daarmee te overbruggen 'xenobarrière'. De vraag is of ondanks die afstand, de dierlijke omgeving in staat is de ontwikkeling van een menselijk orgaan te ondersteunen en te sturen. Dat dit niet vanzelfsprekend is, blijkt wel uit het feit dat het wel is gelukt een muizennier te kweken in een rat, maar niet andersom.(22) De keuze van het optimale gastdier voor het kweken van menselijke organen zal mede door dit aspect worden bepaald. Hoewel tijdens het schrijven van deze essays bekend werd dat een internationale groep er in is geslaagd mens-varken en mens-koe embryo's te maken(23), is daarmee nog niet méér aangetoond dan dat menselijke cellen aan de ontwikkeling van weefsels en organen in varkens en koeien kunnen bijdragen. De efficiency waarmee dat gebeurde was laag. Of het kweken van menselijke organen in dergelijke chimaeren mogelijk zal zijn, blijft vooralsnog een open vraag. Het is niet denkbeeldig dat IBC met menselijke pluripotente stamcellen alleen lukt in dieren die in evolutionair opzicht dicht bij ons staan: niet-menselijke primaten of zelfs mensapen.

Of het kweken van menselijke organen in bijvoorbeeld varkens mogelijk is, valt alleen uit te vinden door het te proberen. Als dat door een wettelijk verbod niet mogelijk zou zijn, zou je kunnen proberen om het onderzoek te doen met stamcellen van niet-menselijke primaten. Als het lukt apenorganen in varkens te kweken die vervolgens succesvol naar de oorspronkelijke apensoort kunnen worden getransplanteerd, is al meer aannemelijk dat het ook met menselijke organen zal werken. Gelet op de investeringen in zulk onderzoek en het feit dat je dan nog steeds niet werkelijk weet of het ook bij de mens gaat lukken, is het volgens de geïnterviewde onderzoekers echter zeer te prefereren om meteen met menselijke cellen in dieren te kunnen werken.

Een specifieke uitdaging is verder nog dat ook als het lukt menselijke organen in bijvoorbeeld varkens te laten groeien, de bloedvaten en zenuwen nog altijd uit dierlijke cellen zullen zijn opgebouwd. In zoverre zou van een volledig menselijk orgaan toch geen sprake zijn. Volgens Rashid en collega's hoeft dit niet te betekenen dat er toch een grote kans is op afstoting aangezien alle parenchym cellen (het werkzame deel van het weefsel) van menselijke herkomst zijn.(16) Maar ook met het oog op de veiligheid (zie hieronder) worden die dierlijke bloedvaten toch als een te voorkomen probleem gezien. Men zoekt de oplossing in dezelfde techniek als waarmee ook de 'niche' voor het beoogde orgaan wordt gecreëerd, namelijk door gebruik te maken van een door genetische modificatie 'vasculogenesis-disabled' embryo, waarin vervolgens ook alle bloedvaten door menselijke cellen worden gevormd.(16)

Ten slotte moet worden benadrukt dat het nog niet altijd zo eenvoudig zal zijn om in een dier van een embryo de voor de groei van een specifiek menselijk orgaan gewenste niche te creëren. Dat zal goed kunnen lukken als er niet meer voor nodig is dan het uitschakelen van één specifiek *mastergen* (zoals bij de pancreas), maar dat is niet altijd het geval. Als niet alle relevante genen kunnen worden uitgeschakeld zal de ontwikkeling van het dierlijke orgaan wel worden verstoord, maar niet geheel verhinderd, terwijl dat laatste nodig is voor het verkrijgen van een volledig menselijk orgaan.

Veiligheid

Als het mogelijk wordt menselijke organen te kweken in bijvoorbeeld varkens, kunnen die organen dan veilig bij patiënten worden gebruikt? In eerdere discussies over de veiligheid van xenotransplantatie (het gebruik van dierlijke organen of weefsels voor menselijke ontvangers) is grote nadruk gelegd op het risico van zoönose: infectieziekten die van dier naar mens kunnen overgaan en dan mogelijk zouden kunnen leiden tot een moeilijk te beheersen pandemie. Met xenotransplantatie werd in die eerdere discussies meestal bedoeld: het gebruik van dierlijke weefsels en organen voor transplantatie naar de mens. Daar werd aanvankelijk veel van verwacht, maar met name vanwege de veiligheidsrisico's is klinische toepassing van xenotransplantatie in veel landen, waaronder Nederland, verboden.

Een belangrijk verschil tussen IBC en klassieke xenotransplantatie is dat het bij IBC niet gaat om het transplanteren van dierlijke organen, maar om het in een dier kweken van *menselijke* organen. Dat zou kunnen betekenen dat de risico's kleiner zijn. Intussen blijft het natuurlijk wel zo dat die menselijke organen in een dierlijke omgeving tot ontwikkeling zijn gekomen. In een ruimere definitie van de term, zoals ook in Nederland door de wetgever gehanteerd, moet IBC daarom toch als een vorm van xenotransplantatie worden aangemerkt.

Om kruisinfectie door exogene virussen te voorkomen zal men de dieren waaruit de organen geoogst zullen worden in een steriele omgeving door een keizersnede ter wereld moeten brengen en ze afgezonderd van besmettelijke soortgenoten (en andere mogelijke besmettingsbronnen) moeten houden. De mogelijkheid van activatie van endogene (in het DNA van het dier aanwezige) virussen valt daarmee echter niet te voorkomen. De kans dat IBC met behulp van sinds lang gedomesticeerde varkens zou kunnen leiden tot kruisinfectie naar de mens van endogene varkensvirussen (PERV) wordt echter buitengewoon klein geacht.(24) Bovendien lijkt het mogelijk dit risico geheel te elimineren door die endogene virussen met nieuw ontwikkelde modificatietechnieken zoals Crispr-Cas9 uit het genoom van

het gastdier te verwijderen.(25) Mocht IBC echter alleen lukken met niet-menselijke primaten, dan is het zoönoserisico een grotere uitdaging, vanwege nog onbekende endogene en exogene virussen die door de evolutionaire nabijheid gemakkelijk kunnen leiden tot kruisinfectie naar de mens. Alleen met zeer strenge veiligheidsmaatregelen (genetisch testen van IBC-organen op insertie van endogene virussen; zeer strenge hygiëne) valt gebruik van dergelijke dieren te overwegen. Naast virussen zijn ook prionen afkomstig van dieren een risico voor de gezondheid van de mens: zij zijn niet of nauwelijks te detecteren. Bij gebruik van varkens (die minder ontvankelijk zijn voor overdracht van prionziekten dan koeien en schapen) lijkt dat risico verwaarloosbaar, en ook verder kan het worden beperkt door maatregelen met betrekking tot herkomst van de dieren, de gebruikte voeding en contact met andere dieren. Bovendien geldt dat in het onwaarschijnlijke geval van overdracht naar een patiënt, voor een pandemie niet hoeft te worden gevreesd.(26) Een ander mogelijk veiligheidsrisico is het ontstaan van kanker via het transplantatieorgaan. Dat is echter een meer algemeen aspect van de verantwoorde ontwikkeling en toepassing van stamceltherapieën, niet een specifiek probleem voor IBC.

Targeted benaderingen als antwoord op zorgen over ‘vermenselijking’

In de ethische literatuur over IBC zijn behalve over veiligheid en dierenwelzijn zorgen geuit over de mogelijke bijdrage van menselijke cellen aan de ontwikkeling van andere weefsels en organen dan het beoogde orgaan. Die zorgen hebben betrekking op drie vormen van mogelijke moreel problematisch geachte ‘vermenselijking’ van het dier/de chimaere.(27, 28) Te denken valt aan 1) veranderingen in het dierlijke brein die theoretisch zouden kunnen leiden tot menselijke cognitieve vermogens of menselijke vormen van bewustzijn, 2) de eveneens theoretische, maar niet uit te sluiten ontwikkeling van functionele menselijke geslachtscellen, die bij paring zouden kunnen leiden tot de groei van een menselijk embryo in een dier, en 3) het ontstaan van menselijke lichaamskenmerken bij het dier/de chimaere zoals bijvoorbeeld het huidtype, (een deel van)de ledematen, of de gezichtsstructuur. Onderzoekers op dit terrein onderstrepen echter dat vanwege de genoemde ‘xenobarrière’, de bijdrage van menselijke cellen buiten het doelorgaan zeer gering zal zijn. Rashid en collega’s zeggen geen grotere bijdrage te verwachten dan in de orde van 1%.(16) Bovendien geldt opnieuw dat de omgeving van cellen bepaalt hoe ze zich zullen gedragen. Enkele menselijke neuronen in een varkensbrein zullen er niet toe leiden dat het dier zich plots over zijn behandeling gaat beklagen. Vermenselijking van het uiterlijk is om dezelfde reden onwaarschijnlijk, en voortplanting kan bij in gevangenschap gehouden dieren eenvoudig voorkomen worden.

Dat neemt niet weg dat over verdere voorzorgsmaatregelen is nagedacht.(15) Wat in theorie zou kunnen is het genetisch modificeren van de voor IBC te gebruiken menselijke pluripotente stamcellen zodanig dat ze slechts aan de ontwikkeling van bepaalde weefsels en organen kunnen bijdragen (bijvoorbeeld alleen die gevormd worden uit het endoderm(29)), of zodanig dat er in ieder geval geen bijdrage aan de ontwikkeling van neuronen en gameten mogelijk is. Ook zou het mogelijk zijn om in plaats van menselijke pluripotente stamcellen in te spuiten in een blastocyst, al verder gedifferentieerde adulte stamcellen te injecteren in een zich al in de baarmoeder ontwikkelend dierlijk embryo.(15, 16) Door genetische modificatie zou dan opnieuw een niche voor die menselijke stamcellen moeten zijn gecreëerd, in dit geval zodanig dat het beoogde orgaan zich bij het dier niet verder ontwikkelt dan tot in het stadium waarin die menselijke cellen het moeten overnemen. In ieder geval zou dat moeten

gebeuren voordat het immuunsysteem van het gastdier is gevormd.(15) Dat lijkt op procedures waarmee al veel ervaring bestaat in de context van het maken van diermodellen voor het bestuderen van bepaalde ziektes.

De onderzoekers die deze laatste benadering voorstellen, spreken van *interspecies conceptus complementation (ICC)*. Het verschil met de term IBC (zie boven) zit in het middelste woord: *conceptus*. Dat verwijst naar een in de baarmoeder ingenesteld en zich daar ontwikkelend embryo. Vanwege het 'targeted' karakter van deze alternatieve benadering hoeft voor 'off target' bijdragen van menselijke cellen aan de ontwikkeling van het dier/de chimaere niet te worden gevreesd, maar het bovengenoemde probleem van dierlijke vascularisatie blijft bestaan en ook overigens zal het beoogde orgaan mogelijk eerder 'human-cell-enriched' dan volledig menselijk zijn.(15) Bovendien kunnen op deze manier alleen organen gekweekt worden waarvan adulte stamcellen beschikbaar zijn, wat niet voor alle weefsels en organen het geval is. Daarover heeft het maken van zogenoemde 'organoiden' (*in vitro* gekweekte vereenvoudigde mini-orgaantjes voor medisch-wetenschappelijk onderzoek) de laatste jaren wel veel nieuwe kennis opgeleverd, maar het maken daarvan is nog niet voor alle organen gelukt. Bovendien is nog maar de vraag of de in dat verband gevonden voorlopercellen het vermogen zullen hebben om in een dier tot orgaanvorming te leiden. Een technische uitdaging zal ook zijn menselijke adulte stamcellen zich te laten nestelen in het weefsel van het zich al ontwikkelende dierlijke embryo. Ook dat probleem heb je niet bij de IBC-benadering, omdat je dan begint op een moment dat er nog niets is. Wetenschappelijk gezien lijkt dat volgens de geïnterviewde onderzoekers de meer robuuste route.

***In vivo* ziektemodellen en geneesmiddelenonderzoek**

Het potentiële belang van IBC omvat meer dan alleen het produceren van organen voor transplantatiegeneeskunde. Te denken valt aan *in vivo* modellen voor het bestuderen van ontwikkelings- en ziekteprocessen en het testen van geneesmiddelen.(15) Als het lukt om met patiënt-specifieke iPScellen volledig menselijke organen in muizen te kweken (varkens of andere dieren zijn daarvoor niet nodig), waarin dan bovendien de ziekte van de patiënt is gerepliceerd, is dat voor het kunnen doen van direct relevant medisch-wetenschappelijk onderzoek buitengewoon belangrijk. Met *in vitro* technieken zoals het kweken van patiënt-specifieke stamcellen en 'organoiden' is op dat gebied al veel mogelijk.(30) Maar met name waar het gaat om de bestudering van specifieke aanlegstoornissen bij de ontwikkeling van een orgaan is dat in het laboratorium buitengewoon moeilijk na te bootsen, ook omdat het een 3D-perspectief vereist. Met op IBC-gebaseerde *in vivo* modellen van de organogenese van menselijke organen zouden dergelijke onderzoeksvragen te beantwoorden zijn. Bovendien worden op dit terrein (ook voor het testen van geneesmiddelen) veel dierproeven gedaan waarvan de uitkomsten vaak maar matig voorspellend zijn voor wat er in een mensenorgaan gebeurt. Ook om in medisch onderzoek efficiënter met dieren om te gaan kunnen op IBC-gebaseerde ziektemodellen dus van veel nut zijn: je kunt het zieke menselijke orgaan direct in een muis bestuderen. Het debat over de aanvaardbaarheid van het maken van menselijke organen in mens-dier chimaeren moet dan ook niet alleen gevoerd worden vanuit het perspectief van orgaanschaarste en transplantatiegeneeskunde. De toepassing gericht op *in vivo* ziektemodellen en testen van geneesmiddelen is zeker zo belangrijk. Bovendien is deze toepassing minder complex en daardoor waarschijnlijk ook eerder te realiseren.

Referenties

1. Olsthoorn-Heim ETM, De Wert GMWR, Winter HB, et al. Evaluatie Embryowet. Den Haag; 2006.
2. Brief van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten Generaal, 5 oktober 2006. Tweede Kamer, vergaderjaar 2006–2007, 30 486, nr. 3.
3. Winter HB, Dondorp WJ, Ploem MC, et al. Evaluatie Embryowet en Wet Donorgegevens Kunstmatige Bevruchting. Den Haag; 2012.
4. Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten Generaal, 11 juli 2013. Tweede Kamer, vergaderjaar 2012-2013, 30 486, nr. 5.
5. Gezondheidsraad. Onderzoek met embryonale stamcellen. Onderzoek ten behoeve van aangekondigde wetgeving. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997. Contract No.: 1997/27.
6. Kimbrel EA, Lanza R. Pluripotent stem cells: the last 10 years. *Regen Med.* 2016;11(8):831-47.
7. Peterson SE, Garitaonandia I, Loring JF. The tumorigenic potential of pluripotent stem cells: What can we do to minimize it? *Bioessays.* 2016;38 Suppl 1:S86-95.
8. Tachibana M, Amato P, Sparman M, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell.* 2013;153(6):1228-38.
9. Yamada M, Johannesson B, Sagi I, et al. Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells. *Nature.* 2014;510(7506):533-6.
10. Chung YG, Eum JH, Lee JE, et al. Human somatic cell nuclear transfer using adult cells. *Cell Stem Cell.* 2014;14(6):777-80.
11. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-76.
12. Choi J, Lee S, Mallard W, et al. A comparison of genetically matched cell lines reveals the equivalence of human iPSCs and ESCs. *Nat Biotechnol.* 2015;33(11):1173-81.
13. Yamada M, Byrne J, Egli D. From cloned frogs to patient matched stem cells: induced pluripotency or somatic cell nuclear transfer? *Curr Opin Genet Dev.* 2015;34:29-34.
14. Stoker TB, Barker RA. Cell therapies for Parkinson's disease: how far have we come? *Regen Med.* 2016;11(8):777-86.
15. Wu J, Greely HT, Jaenisch R, et al. Stem cells and interspecies chimaeras. *Nature.* 2016;540(7631):51-9.
16. Rashid T, Kobayashi T, Nakauchi H. Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras. *Cell Stem Cell.* 2014;15(4):406-9.
17. Marx V. Tissue engineering: Organs from the lab. *Nature.* 2015;522(7556):373-7.
18. Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, et al. Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell.* 2010;142(5):787-99.
19. Isotani A, Hatayama H, Kaseda K, et al. Formation of a thymus from rat ES cells in xenogeneic nude mouse<-->rat ES chimeras. *Genes Cells.* 2011;16(4):397-405.
20. Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, et al. Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature.* 2017;542(7640):191-6.
21. Matsunari H, Nagashima H, Watanabe M, et al. Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(12):4557-62.
22. Usui J, Kobayashi T, Yamaguchi T, et al. Generation of kidney from pluripotent stem cells via blastocyst complementation. *Am J Pathol.* 2012;180(6):2417-26.

23. Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, et al. Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*. 2017;168(3):473-86 e15.
24. Van der Laan LJW, Salomon DR. Cross-species transmission of porcine endogenous retroviruses in xenotransplantation: a PERVerted reality? *Curr Opin Transplantation*. 2001;6:51-8.
25. Yang L, Guell M, Niu D, et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science*. 2015;350(6264):1101-4.
26. Onions D, Cooper DK, Alexander TJ, et al. An approach to the control of disease transmission in pig-to-human xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2000;7(2):143-55.
27. Karpowicz P, Cohen CB, van der Kooy D. Developing human-nonhuman chimeras in human stem cell research: ethical issues and boundaries. *Kennedy Inst Ethics J*. 2005;15(2):107-34.
28. Shaw D, Dondorp W, Geijsen N, et al. Creating human organs in chimaera pigs: an ethical source of immunocompatible organs? *J Med Ethics*. 2015;41(12):970-4.
29. Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H. Targeted organ generation using Mixl1-inducible mouse pluripotent stem cells in blastocyst complementation. *Stem Cells Dev*. 2015;24(2):182-9.
30. Bredenoord AL, Clevers H, Knoblich JA. Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology. *Science*. 2017;355(6322).

II Menselijke organen kweken in dieren: pleidooi voor een pas op de plaats

Henk Jochemsen¹

De natuur laat zich slechts bevelen door haar te gehoorzamen
Francis Bacon

¹ Henk Jochemsen is bijzonder hoogleraar Christelijke Filosofie aan de Wageningen Universiteit en Research; van 1998-2010 was hij bijzonder hoogleraar op de Lindboomleerstoel voor medische ethiek aan het VUmc.

Inhoud

1. Inleiding	3
2. Enkele doeethische kwesties	5
3. Een plichtethische kwestie	8
4. Bredere ethische bespreking	10
4.1 Inleiding	10
4.2 Ethische bezwaren in de literatuur	10
4.3 Onnatuurlijk	17
4.4 Techniekfilosofie	26
4.5 Alternatief	29
5. Conclusies en aanbevelingen	32
Referenties	35
Bijlage 1: Verantwoord omgaan met humane stamcellen	38
Bijlage 2: Chimaeren en een heilzame orde	40
Commentaar Wybo Dondorp en Guido de Wert	42

1. Inleiding

In Hoofdstuk 1 is beschreven dat zich de laatste jaren een onderzoekslijn heeft ontwikkeld waarin humane pluripotente stamcellen (hPSC) in dierlijke embryo's gebracht worden met het oog op de ontwikkeling van humane weefsels en organen in dat dier. Doelstellingen zijn medisch-wetenschappelijk onderzoek en het 'kweken' van organen voor transplantatie naar patiënten (zie Hs 1, p...). Dergelijk onderzoek staat in Nederland ter discussie omdat de Embryowet (artikel 25b) verbiedt: "een uit menselijke en dierlijke dan wel alleen menselijke embryonale cellen tot stand gebrachte chimère zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in te brengen in een mens of een dier". De reikwijdte van de woorden "menselijke en dierlijkeembryonale cellen", is niet geheel duidelijk. Vallen daaronder ook in kweek gebrachte embryonale cellen (hES cellen) en geïnduceerde pluripotente cellen (iPS cellen)? Deze iPS cellen zijn geen embryonale cellen in de zin dat ze van een embryo afkomstig zijn. Maar ze zijn wel pluripotent en kunnen, ingebracht in een embryo, aan de verdere ontwikkeling daarvan bijdragen. Om dit laatste zal het de wetgever te doen zijn geweest. Het is dan ook begrijpelijk dat de minister meent dat aan artikel 25 b "toegevoegd moeten worden dat ook een chimaera die tot stand wordt gebracht met iPS cellen binnen de reikwijdte van deze beperking valt" (Minister van VWS, 2013, 7). De volgende vraag is dan: zijn er gezien potentiële behandelmogelijkheden die uit dergelijk chimaera-onderzoek ontwikkeld zouden kunnen worden, medisch-ethische overwegingen om dergelijk onderzoek of eventueel de toepassing van het kweken van organen in dieren ten behoeve van patiënten juist wel toe te staan en dus niet onder het verbod te laten vallen? Anders gezegd, welke ethische vragen en problemen spelen hier en hoe serieus zijn die? Iets concreter, is het onderzoek aan mens-dier chimaeren het gebruik ervan voor het verwerven van 'donororganen' ethisch aanvaardbaar of niet en eventueel onder welke voorwaarden? Dit is het onderwerp van deze verhandeling. Daarbij zal in dit essay, in aansluiting bij de opdracht van VWS, de nadruk liggen op bezwaren die hiertegen ingebracht kunnen worden. Een beleidsmatige implicatie van de conclusie van de ethische beschouwing is een antwoord op de vraag of het ethisch aanvaardbaar of zelfs wenselijk is de Embryowet aan te passen of niet. Een kernpunt van de discussie over dit onderwerp is dan ook het 'maken' van chimaeren, van 'mengwezens' bestaande uit cellen afkomstig van genetisch verschillende organismen en in dit geval ook van verschillende soorten. Of, iets preciezer in dit verband, een dier bestaat mede uit menselijke cellen, veelal in een bepaald orgaan of type weefsel. Aan het dier zelf valt, volgens de huidige plannen, dan weinig bijzonders te zien.

Ten behoeve van de ethische reflectie wil ik in dit onderzoek enkele stappen onderscheiden.

- a) Het verkrijgen van humane pluripotente stamcellen, hetzij uit menselijke embryo's hetzij door het tot stand brengen van iPS-cellen op basis van cellen van een donor/proefpersoon/patiënt.
- b) Het inbrengen van die hES-/hiPS-cellen in een dierlijk embryo;
 - i. in dit embryo is eventueel een aantal mutaties dan wel genetische modificaties aangebracht met het oog op het te onderzoeken ziektemodel;
 - ii. ofwel in het dierlijk embryo is een aantal mutaties dan wel genetische modificaties aangebracht om de ontwikkeling van de humane cellen te 'sturen' naar de ontwikkeling van een bepaald orgaan en eventueel de vorming van bloedvaten en zenuwen van dierlijke cellen in dat orgaan tegen te gaan (Deel I, p.9)

- c) Bij het 'kweken' van organen in een dier volgt een derde stap: het inbrengen van het chimaere embryo in een draagmoeder (van dezelfde soort als het 'begin-embryo') met het oog op de geboorte en het opgroeien ervan gedurende een bepaalde periode, totdat het gebruikt kan worden als 'leverancier' van het uit humane cellen bestaande orgaan.

Deze laatste stap verbindt deze biotechnologische praktijk met de medische behandelpraktijk, namelijk het inbrengen van het kweekorgaan in de patiënt. Op deze laatste stap zal in deze verhandeling verder niet ingegaan worden; de transplantatiegeneeskunde zelf blijft buiten beschouwing.

In het vervolg zal ik ingaan op de stappen a) en b). Daarbij zal ik de diverse handelingen die uitgevoerd worden bespreken vanuit de vraag welke ethische kwesties er spelen bij de handelingen/ingrepen die worden uitgevoerd?

Ethische theorieën

In de bespreking van ethische kwesties bij het tot stand brengen en gebruiken van mens-dier chimaeren hanteer ik in eerste instantie een gebruikelijke indeling in hoofdstromen van normatief-ethische theorieën, namelijk van plichtethiek, doeethiek en deugdenethiek. Ik begin met enkele ethische vragen die duidelijk doeethisch, resp. plichtethisch (resp. hoofdstuk 2 en 3) zijn en zich al bij eerste kennisname van het vraagstuk opdringen. Daarna volgt in hoofdstuk 4 een bredere ethische bespreking. In hoofdstuk 4.2 zal ik aansluiten bij een bespreking in de literatuur van bezwaren tegen deze ontwikkelingen om vervolgens in hoofdstuk 4.3 – 4.5 mijn ethische positie te bepalen en beargumenteren. Daarbij zullen de duiding van wat er aan de hand is en het gebruik van de drie genoemde normatief-ethische theorieën door elkaar lopen. Ten slotte worden in hoofdstuk 6 de conclusies en aanbevelingen geformuleerd. Na de lijst van gebruikte literatuur voeg ik nog twee bijlagen toe waarin bepaalde gedachten die in de hoofdtekst kort genoemd worden, wat verder worden uitgewerkt.

Dierethiek

Vooraf wil ik nog een opmerking maken. In de opdracht van het Ministerie van VWS wordt aangegeven dat in deze beschouwing van de ethische kwesties die spelen bij het onderzoek naar mens-dier chimaeren de focus niet zozeer moet liggen op het instrumenteel gebruik van dieren. Anders gezegd, de dierethische invalshoek (die breder is dan alleen het instrumenteel gebruik van dieren) zal slechts beperkt en niet in een apart hoofdstuk aandacht worden gegeven. Omdat deze invalshoek evident een aspect is van deze problematiek die in een eventuele politieke discussie ongetwijfeld ook aan de orde zal komen, zal ik op bepaalde punten dierethische overwegingen wel kort noemen, zonder ze hier te kunnen uitwerken.

2. Enkele doeethische kwesties

2.1 Doel

Een van de eerste vragen bij de ethische beoordeling van een (nieuwe) techniek, is de vraag naar het doel (principe van weldoen), met direct daaraan gekoppeld de haalbaarheid van het doel. Vervolgens ook de risico's en belasting voor de patiënt (niet-schaden) en dan ook de verhouding tussen die twee (proportionaliteitsprincipe). Een volgend belangrijk principe is dat van *subsidiariteit*: de vraag of hetzelfde doel niet met minder ingrijpende of kostbare behandelingen ook realiseerbaar is. Dit geldt temeer naarmate er bij toepassing van het *proportionaliteitsprincipe* vragen rijzen; immers voor een behandeling die evident proportioneel is, zal niet zo snel zo naar een alternatief gezocht worden als voor een behandeling waarbij voordelen amper de nadelen overtreffen.

De doelen van het onderzoek aan mens-dier chimaeren zijn duidelijk (zie hierboven en Deel I, p.9, 13). Het kan inzicht geven in ziektebeelden van mensen en helpen nieuwe behandelmethode te ontwikkelen, en als het allemaal goed gaat, kunnen er organen mee 'gekweekt' worden voor patiënten die op relatief korte termijn een dergelijk orgaan nodig hebben. Vooral dit laatste spreekt sterk tot de verbeelding. In Nederland staan omstreeks 1000 mensen op de wachtlijst voor een donororgaan en sterven ongeveer 150 mensen per jaar terwijl ze op een orgaan wachten op de wachtlijst voor een orgaan.² En voor veel mensen zou de kwaliteit van leven sterk verbeteren als ze een orgaan ontvingen i.p.v. regelmatig gedialyseerd te moeten worden. Allerlei pogingen om het aantal donoren voor organen te verhogen, blijken tot nu toe weinig succesvol.³ Als organen gekweekt zouden kunnen worden in dieren dan zou het orgaantekort hiermee opgelost kunnen worden; zo is althans de hoop van hen die hierbij betrokken zijn. Daarbij komt dat door de chimaera-techniek in veel gevallen organen beschikbaar zouden kunnen komen die homoloog zijn aan de ontvangende patiënt, d.w.z. genetisch daaraan gelijk, omdat het orgaan zich heeft ontwikkeld van iPS-cellen afkomstig van de patiënt. Natuurlijk kan dat alleen als het om een niet-acuut orgaanfalen gaat zodat er tijd is om een orgaan in een varken, in dit verband de meest voor de hand liggende diersoort, te kweken (minstens een half jaar?). Maar in die gevallen zou er geen of nauwelijks immunosuppressie nodig zijn bij de ontvanger. Met meer geschikte organen voor transplantatie zouden veel mensen geholpen kunnen worden. Een belangrijk medisch doel!

Over de haalbaarheid valt niet veel met zekerheid te zeggen, maar dat er veel onzekerheden zijn omtrent de medische haalbaarheid met voldoende veiligheid, is uit de wetenschappelijke beschrijving wel duidelijk (Deel I, p. 10,11).

² <http://www.transplantatiestichting.nl/cijfers-over-donatie-en-transplantatie>;
<http://2mhclub.nl/nieuws/persbericht/donorregistratie-2/#.WFUjCfnhCUk> ;
https://www.nierstichting.nl/media/filer_public/b5/5e/b55e52db-cc23-4da5-a215-f0fd71b86e59/positionpaperorgaandonatie-sgf_pgos.pdf.

³ De vraag of het aantal organen van donoren (hersendode of non-heart beating donoren) toch niet omhoog gebracht kan worden, verdient blijvend aandacht. Daarbij moet misschien de aandacht niet zozeer gaan naar het donorsysteem maar meer naar de wijze waarop in de gezondheidszorg de mogelijkheid van orgaandonatie (nog) sterker is geïntegreerd in de zorg en de begeleiding van patiënten en hun naasten. Het lijkt erop dat het relatief hoge aantal donoren in Spanje *mede* hieraan is te danken; zie <https://www.bioedge.org/bioethics/spain-organ-donation-champion-of-the-world/12141>

2.2 Medische risico's/ nadelen

Bij de directe medische risico's gaat het bij de onderhavige ontwikkelingen om de risico's die een patiënt loopt die een orgaan getransplanteerd krijgt dat zich vanuit menselijke PS-cellen in een dier heeft ontwikkeld. Twee typen risico's vragen vooral de aandacht.

a) Wat is de invloed van de dierlijke omgeving waarin het orgaan zich ontwikkelt op de structuur en het fysiologische functioneren van het orgaan? Voor het kweken van organen voor mensen wordt vooral gedacht aan varkens die fysiologisch relatief sterk op mensen lijken. Ook onderzoek naar xenotransplantatie van dierlijke organen naar de mens, vindt vooral plaats met varkens.⁴ Toch zijn er ook onderzoekers die benadrukken dat er belangrijke fysiologische verschillen zijn tussen mens en dier (Langley and D'Silva, 1998).⁵

b) Uitwisseling van DNA, zodat in het te transplanteren orgaan DNA van het dier aanwezig is en daarmee evt. retrovirale DNA sequenties die in de mens een ziekte zouden kunnen veroorzaken (zoönose); Bourret et al., 2016, p.3; Streiffer, p.6; Groth, 2007; Ogle et al., 2004).⁶ Dit zou te meer het geval zijn als zou blijken dat het orgaan in het dier niet alleen uit cellen bestaat afkomstig van de humane PS-cellen maar ook cellen bevat van het gastdier, bijvoorbeeld de bloedvaten en zenuwen in het betreffende orgaan. Dit zou voorkomen kunnen worden door een bepaalde genetische mutatie maar onduidelijk is wat de prijs daarvan zou zijn (zie Deel I, p.9).

Door onderzoekers op het gebied van xenotransplantatie en van chimaeren wordt benadrukt dat men d.m.v. genetische modificatie de betreffende virale stukken DNA, evenals de genen die aanleiding geven tot immunologische afweer m.b.v. Crispr Cas 9 zorgvuldig kan verwijderen. Men schat de risico's dan ook laag in. Aan de andere kant is het de vraag of men al de potentieel gevaarlijke sequenties kent en of er mogelijk een risico bestaat van recombinitie van DNA uit de menselijke cellen en uit het drager-dier met als gevolg nieuwe sequenties met niet te voorspellen eigenschappen. Het risico moge voor een enkele patiënt heel laag zijn, maar als duizenden patiënten wereldwijd behandeld zouden worden met dergelijke organen die na diverse maanden in het dier, vele jaren in de patiënt zitten, zou de kans reëel kunnen zijn dat er een keer een potentieel gevaarlijk virus ontstaat dat een epidemie onder mensen kan veroorzaken. Hoewel de kans hierop op dit ogenblik onbekend is (en door onderzoekers als klein wordt ingeschat), vraagt het voorzorgsprincipe dat met dit scenario reëel rekening wordt gehouden: de eventuele gevolgen zouden immers verstrekkend kunnen zijn. De ervaringen met recente zoönose als Q- koorts en vogelgriep moeten minstens tot grote voorzichtigheid nopen!⁷

Ook als het werken met chimaeren niet zou leiden tot het kweken van organen in dieren blijft de vraag of dat onderzoek ten behoeve van medisch-wetenschappelijk onderzoek wel op ethisch verantwoorde wijze kan worden uitgevoerd.⁸ De vraag naar haalbaarheid en risico's van de transplantatie voor patiënten doet zich dan niet voor. Daarmee wordt ook het directe belang minder

⁴ Voor enkele relatief recente publicaties, zie Ekser et al., 2009; Reardon, 2015.

⁵ Op dit risico gaat de wetenschappelijke beschrijving niet in; achten de deskundige dit een gering risico? Het lijkt me dat duidelijkheid hierover wel gewenst is.

⁶ De wetenschappelijke term voor die DNA-gedeelten bij varkens is Porcine endogenous retrovirus (PERV) sequenties.

⁷ "As with most medical advances, no matter how rigorous the pre-clinical testing, it may be impossible to exclude all risk, even if this is related only to hitherto unknown pig viruses and microorganisms." Onions, et al., 2000, 153.

⁸ Voor de voorwaarden zie verder; kort: geen embryonale stamcellen afkomstige van menselijke embryo's, geen 'humanisering' van gonaden en verder de gebruikelijke voorwaarden voor dierexperimenteel onderzoek.

groot. Maar als dergelijk onderzoek relevante medische kennis van ziekten en hun ontstaan en beloop zal opleveren, is wel degelijk van een medisch belang sprake.

2.3 Tussenstand 1

Subsidiariteit

Een bredere vraag waarop aan het einde nog ingegaan zal worden, is of er reële en ethisch minder problematische alternatieven zijn om het orgaantekort op te lossen.

We zien dat het potentieel gaat om een ontwikkeling die een groot gezondheidsvoordeel kan opleveren voor een op zichzelf aanzienlijk aantal patiënten. Maar de vraag of deze mogelijkheid van kweken van organen op een voldoende veilige manier gerealiseerd zal kunnen worden, blijft nog open. Een vervolgvraag is dan of er andere, minder risicovolle en/of ethisch minder problematische behandeling bestaat of ontwikkeld kan worden die hetzelfde doel kan realiseren. Hierop kom ik aan het einde van mijn betoog terug (Hs. 4.5).

Rechtvaardigheid

Tegelijkertijd is het aantal sterfgevallen direct ten gevolge van het tekort aan organen vergeleken met vele andere ziekten niet heel groot – hoe ernstig ieder ‘onnodig’ sterfgeval op zich zelf ook te nemen is. De ontwikkeling en toepassing van de hier besproken technieken is kostbaar. Op het niveau van onderzoeksbeleid speelt daarom ook de vraag naar de prioriteitsstelling van middelen (rechtvaardigheidsprincipe). Het valt buiten het bestek van deze verhandeling om daarop nu verder in te gaan. Het komt mij voor dat de in het begin jaren '90 van de vorige eeuw ontwikkelde methode om een basisverzekeringspakket vast te stellen (de zgn. Trechter van Dunning) hier een relevante bijdrage kan leveren.⁹

⁹ Zie bijv. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/haal-trechter-van-dunning-uit-de-la.htm>

3. Een plichtethische kwestie

In de plichtethiek, ook wel principe-ethiek genoemd, is het goede handelen het handelen dat bepaalde principes volgt, plichten vervult die in de gegeven situatie aan de orde zijn. Bijvoorbeeld de arts die volgens het principe goeddoen moet handelen. Een principe dat bij het werken met mens-dier chimaeren speelt, is ook 'respect voor leven'.

Het werken met mens-dier chimaeren zoals hier aan de orde is, maakt in belangrijke mate gebruik van menselijke pluripotente cellen. Dat zijn cellen die in principe nog kunnen uitgroeien tot al de organen waaruit het lichaam van mens en (gastdier) bestaat. Een belangrijke plichtethische vraag is: wat is de bron van die menselijke pluripotente cellen en hoe worden deze verkregen?

De pluripotente stamcellen kunnen in principe op twee manieren worden verkregen. Ten eerste (1) door het gebruik van humane embryonale stamcellen; dit kan (a) door cellen te oogsten van menselijke embryo's, die hierdoor verloren gaan, dan wel (b) door cellen te gebruiken van in kweek gebrachte humane embryonale stamcellen (zgn. stamcellijnen; zie Deel I, p.6). Ten tweede (2) door lichaamscellen van een proefpersoon te veranderen in zogenaamde *induced Pluripotent Stem cells (iPSC)*. Bij deze techniek gaan geen menselijke embryo's teloor (Roelen, 2016).

In het geval van 1a) is er de ethische kwestie van het verbruik van menselijke embryo's voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met chimaeren en, als deze weg begaanbaar blijkt, voor het kweken van organen in chimaere dieren. In dit geval gaat het dan om organen die genetisch van de beoogde ontvanger zullen verschillen en, evenals bij de gangbare orgaantransplantatie, zal de ontvanger immunosuppressiva toegediend moeten krijgen.

Over het *gebruik en verbruik van menselijke embryo's voor medisch-wetenschappelijke onderzoek* is veel gediscussieerd, ook in Nederland. Respect voor leven staat hier tegenover het principe goeddoen, gezien de verwachte positieve resultaten van het embryo-onderzoek voor patiënten. Het debat heeft in de politiek geleid tot de huidige embryowet die onder voorwaarden embryo-onderzoek toestaat. Nu is wetgeving in een democratie wel een codificering van een politiek meerderheidsstandpunt in een samenleving, maar daarmee nog niet het einde van het ethische probleem en het debat hierover. Denk bijvoorbeeld aan het recent weer opgelaaide debat over abortus provocatus met enkele kritische stemmen over de gangbare praktijk vanuit verschillende achtergronden.¹⁰ Het feit dat er een embryowet is, geeft al aan dat algemeen wordt beseft dat hier wel degelijk een ethische kwestie speelt.¹¹ Dat kan op zich zelf al reden zijn te zoeken naar alternatieven die wetenschappelijk (vrijwel) gelijkwaardig zijn maar ethisch minder omstrede (subsidiariteit). Dit is eventueel mogelijk bij de bovengenoemde optie 1b) en zeker bij optie 2). Bij optie 1b) doet zich de vraag voor of het ethisch aanvaardbaar is in dit verband humane embryonale stamcellen te gebruiken die in het laboratorium gecultiveerd worden in de vorm van een gevestigde *stamcellijn*. Het gebruik ervan gaat niet meer gepaard met het verlies van een menselijke embryo;

¹⁰ Zie bijv. Liberale publiciste: Abortus botst met liberale principes, Reformatorisch Dagblad 6 januari 2016 over het kritische standpunt over de Nederlandse abortuspraktijk van mw. Charlotte Lockefeer-Maas, in het blad Liberaal Reveil van het wetenschappelijke instituut van de VVD; en Vincent Stolk. Humanisten tegen abortus. Nederlands Dagblad 29 november 2016, 11.

¹¹ Voor een recente, korte en toegankelijke verdediging van volledige beschermwaardigheid van het menselijke embryo, zie: Jochemsen (2016; zie bijlage 1). Voor een uitvoeriger beschouwing zie: Boer (2009, 55-93) zie ook Eberl & Ballard (2009). Het is in dit verband opmerkelijk dat uit een consultatie van het publiek in het Verenigd Koninkrijk over allerlei nieuwe technieken waarmee menselijke embryo's gemoeid zijn, bleek dat een aanzienlijk deel van dat publiek bezwaren had tegen verbruikend embryo-onderzoek. Terwijl dat in het VK al lang op gereguleerde wijze wettelijk is toegestaan (zie HFEA, 2007).

maar hierin vinden ze wel hun oorsprong. Maar die hES-cellen zijn vervolgens in kweek gebracht en hebben zich tot een 'eindeloos' doorgroeiende cellijn ontwikkeld (met als risico een extra sterke tendens tot tumorvorming, zie Deel I, p.7, en Blum & Benveniste, 2009). Blijft het gebruik van een dergelijke cellijn altijd ethisch 'belast' met die, vanuit het gezichtspunt van volledige beschermwaardigheid van het embryo, ethisch problematische oorsprong? Ik wil hierbij enkele opmerkingen maken die de kwestie verder inkaderen zonder daarop een heel scherp antwoord te geven.

- Gebruik van embryonale cellen direct afkomstig van een menselijke embryo dat hierdoor teloor gaat, is ook al gaat het om verschillende onderzoekers en met enkele tussenstappen, zozeer met het verlies van dat embryo verbonden dat het daarvan ethisch niet losgezien kan worden en vanuit het standpunt van volledige beschermwaardigheid van het menselijke embryo ethisch verwerpelijk is.
- Als het gebruik van ES cellen van diverse beschikbare cellijnen reden zou zijn om nieuwe cellijnen tot stand te brengen (bijvoorbeeld voor bepaalde vormen van comparatief onderzoek, of het langdurig kweken van cellijnen leidt tot genetische instabiliteit of verlies van pluripotentie; cf. Tosca et al., 2015), dan blijft de ethisch problematische oorsprong meewegen.
- Of het gebruik van cellen van gevestigde hES cellijnen voor altijd belast blijft met de ethisch problematische oorsprong is wat mij betreft een reële vraag, maar tevens een in de huidige praktijk sterk theoretische vraag, die het bestek van deze verhandeling te buiten gaat.
- Mijn uitgangspositie in het kader van de onderhavige problematiek blijft, met verwijzing naar eerdere publicaties (noot 11): geen verbruik van menselijke embryo's in de ontwikkeling en het eventueel structurele onderzoek met mens-dier chimaeren.

Dit laatste is de situatie bij de tweede mogelijkheid (2), het tot stand doen komen van iPS-cellen die dan gebruikt worden om de chimaera tot stand te brengen. Ook al zal het debat over de vraag of iPS-cellen het gebruik van hES-cellen overbodig maakt nog wel voortgaan, het lijkt er toch op dat voor praktisch gebruik laatstgenoemde equivalent zijn aan eerstgenoemde (Junying Yu et al., 2007; Choi et al., 2015). Het voordeel van iPS-cellen is, zoals we zagen, dat bij gebruik daarvan bij het 'maken' van mens-dier chimaeren volgens de hier besproken technieken (gesteld dat dit als haalbaar en toelaatbaar gezien zou worden) organen gekweekt kunnen worden die genetisch gelijk zijn aan de orgaan-ontvanger omdat ze zich uit diens cellen in het chimaere dier hebben ontwikkeld.¹²

Tussenstand 2

Zonder hier uitvoerig in te gaan op de discussie over de status van het menselijke embryo (zie noot 11), *wil ik ervoor pleiten dat als onderzoek met mens-dier chimaeren in Nederland al wordt toegestaan, als voorwaarde wordt gesteld daarbij geen menselijke embryo's 'verbruikt' worden.*

¹² Dit afgezien van eventuele chromosomale/genetische veranderingen die al zijn ontstaan in de somatische donorcel en die vervolgens kunnen optreden bij het maken van de iPS-cellen (zie Blum & Benveniste, 2009).

4. Bredere ethische bespreking

4.1 Inleiding

De rest van deze verhandeling bevat een bespreking van andere dan de hierboven genoemde plicht- en doelethische bezwaren met betrekking tot het tot stand brengen van mens-dier chimaeren. Deze bespreking wil ik indelen in drie stappen.

In de eerste plaats zullen enkele mogelijke bezwaren worden besproken die in de literatuur hierover aan de orde worden gesteld. De bespreking van deze bezwaren biedt mij de mogelijkheid in te gaan op enkele relevante achterliggende filosofisch-ethische kwesties die van belang zijn voor mijn uiteindelijke positiebepaling.

Ten tweede zal ik uitvoeriger ingaan op één van de in de literatuur besproken mogelijke bezwaren, nl. dat het maken van chimaeren 'onnatuurlijk' is. Hierbij zal ik bevindingen van onderzoek onder het bredere publiek naar houdingen tegenover dergelijke nieuwe technieken betrekken.

In de derde plaats wil ik de onderhavige kwestie nog bespreken vanuit de techniekfilosofie en science-technology-society studies.

Bij deze bezwaren en overwegingen spelen veelal plichtethische, doelethische en ook deugden-ethische motieven door elkaar en zal ik dat onderscheid niet langer als ordeningsprincipe hanteren.

4.2 Ethische bezwaren in de literatuur

In de ethische literatuur worden diverse typen argumenten genoemd die als mogelijke bezwaren tegen het tot stand brengen van mens-dier chimaeren naar voren gebracht worden. Streiffer (2014) vat die goed samen in zijn overzichtsartikel en in het volgende deel van mijn betoog volg ik zijn ordening en benoeming van de bezwaren. In zijn overzicht van de discussie in de literatuur noemt Streiffer de volgende vijf typen van argumenten. Het onnatuurlijkeargument, het morele-
verwarring (moral confusion) argument, het bijna-persoonlijkeargument (borderline personhood), het argument vanuit menselijke waardigheid (human dignity), en het morele status (moral status framework) argument. Hieronder bespreek ik deze argumenten in een volgorde die geschikt is om enkele achterliggende opvattingen en argumentaties te behandelen die bij deze overwegingen spelen maar vaak niet geëxpliciteerd worden.

4.2.1 Menselijke waardigheid

Het begrip menselijke waardigheid wordt ook wel genoemd als argument tegen het maken van chimaeren ten behoeve van organen voor mensen. Ruwweg zijn in de discussies twee opvattingen, ofwel benaderingen van 'menselijke waardigheid' te onderscheiden (De Blois en Jochemsen, 2004). Ten eerste (1) menselijke waardigheid als intrinsiek en onvervreembare kwalificatie van mensen en als zodanig uitgangspunt van ethiek en recht. Menselijke waardigheid is hier een aanduiding van de onvervreembare en onvoorwaardelijke waarde van mensen. Zo wordt het begrip gebruikt in allerlei internationale verdragen van mensenrechten (Hale, 2009).¹³ Hale die in haar paper vooral ingaat op

¹³ De Universele Verklaring van de Rechten van de Mens, aangenomen door de Verenigde Naties in 1948, opent met de woorden: 'Overwegende, dat erkenning van de inherente waardigheid en van de gelijke en onvervreembare rechten van alle leden van de mensengemeenschap grondslag is voor de vrijheid, gerechtigheid en vrede in de wereld...'; Artikel 1 stelt dat 'Alle mensen worden vrij en gelijk in waardigheid en

schendingen van menselijke waardigheid in de gezondheidszorg maakt ook duidelijk dat menselijke waardigheid gezien kan worden als een fundamentele waarde die een basis biedt voor meer concrete rechten van mensen (p.104). *“Every human life has an intrinsic value, irrespective of its usefulness to others, or even of its moral worthiness. Yes, the old, the sick and the disabled have value even though they can no longer be of much use to others, if indeed they ever have been. Yes, even wicked people have human rights. As Helen Mountfield and Rabinder Singh have put it, ‘Dignity is not an earned characteristic, and it is equally ascribed to all human beings, irrespective of their external moral and physical attributes.’”* In deze benadering zijn vermogens als taalvaardigheid, moraliteit, rationaliteit en cultuurvormend vermogen *niet* de *grond* van de waardigheid van het individu maar manifestaties van diens menszijn, als behorende tot de gemeenschap van mensen waarvoor die vermogens ‘normaal’ zijn.

Ten tweede (2) de opvatting dat menselijke waardigheid is gegrond in het bezit van bepaalde moreel waardevolle cognitieve en emotieve vermogens zodat individuen die deze vermogens bezitten menselijke waardigheid bezitten. In deze benadering is menselijke waardigheid een waardigheid die wordt toegekend aan wezens die bepaalde kenmerken hebben, maar die ze verliezen als ze die kenmerken blijvend niet meer hebben. Gedacht moet worden aan (een bepaald niveau van) cognitieve, sociale en emotieve vermogens die als kenmerkend ervaren worden voor het leven van mensen. Dit is de wijze waarop Streiffer waardigheid formuleert, daarbij nog verduidelijkend dat menselijke waardigheid dus niet een aanduiding is van een manier van optreden van mensen – iemand gedraagt zich waardig, of niet -, maar van een kwaliteit of van kenmerken die mensen hebben (Streiffer, 2014, 18).

De opvatting dat menselijke waardigheid een intrinsiek en onvervreembare kwalificatie is van mensen als mens wordt door aanhangers van de tweede positie wel afgewezen als een vorm van speciecism (soortisme). Speciecism zou dan ethisch laakbaar zijn evenals bijvoorbeeld racisme. Puur op grond van het behoren tot een bepaalde soort een wezen belangrijker, ‘waardiger’ vinden dan een wezen van een andere soort, acht men moreel onhoudbaar omdat het een naturalistische drogreden zou zijn. Maar is dat verwijt terecht? De naturalistische drogreden, die teruggaat op de Engelse filosoof G.E. Moore¹⁴ stelt, kort gezegd: vanuit een ‘is’, kan niet tot een ‘ought’ worden geconcludeerd. Anders gezegd, een feitelijk stand van zaken geeft geen moreel argument. Bijvoorbeeld: dat voortplanting ‘van nature’ gaat via seks, is geen moreel argument tegen voortplanting zonder seks. Beweren dat voortplanting alleen mag via seks, omdat dat de natuurlijke gang van zaken is, zou een naturalistische drogreden zijn. De filosofie achter het verwijt ‘naturalistische drogreden’ gaat echter uit van de splitsing tussen feit en waarde, die teruggaat op het Cartesiaanse denken en de opkomst van de moderne wetenschap. In deze filosofie staat het subject (de individuele mens) centraal en wordt de ratio kenmerkend geacht voor de mens. Met zijn ratio benadert het subject de werkelijkheid als object, dat als het ware wordt losgepeld uit zijn omgeving en waarbij de aandacht zich richt op de functionele verbanden waarin dat object staat. In deze benadering wordt afgezien van het unieke object en van de spirituele en morele aspecten ervan. Daarmee wordt dus *methodisch* afgezien van mogelijke normativiteit die in het object en in de wijze waarop het in het geheel van de werkelijkheid functioneert. Dat men die normativiteit in het resulterende beeld van de werkelijkheid niet meer onderkent, is eenvoudigweg het gevolg van de

rechten geboren. Zij zijn begiftigd met verstand en geweten, en behoren zich jegens elkander in een geest van broederschap te gedragen’. Zie: <http://nl.humanrights.com/what-are-human-rights/universal-declaration-of-human-rights/>.

¹⁴ In zijn Principia Ethica (1903), Hoofdstuk 1, paragraaf 10 en 11.

gekozen methode. Bijvoorbeeld, dat bepaalde dieren in de natuur in kuddeverband leven, geeft geen moreel argument om die dieren in kuddeverband te houden.

Door de overwaardering van de wetenschappelijke benadering als bron van 'ware' kennis heeft die filosofie van de moderniteit zich ontwikkeld tot de in het publieke leven dominante wereldbeschouwing.¹⁵ De kwalificatie 'naturalistische drogreden', die voortkomt uit deze filosofie, is dus zelf uiting van een bepaalde, historisch ontwikkelde manier van denken en benaderen van de werkelijkheid. Geen absolute boven-historische waarheid. De opvatting dat feiten en waarden kunnen worden gescheiden wordt inmiddels in de filosofie breed afgewezen (zie bv Ferry, 2009, 146 e.v.; De Been & Taekema, 2012).

Dit neemt niet weg dat er in de afwijzing van de zogenaamde naturalistische drogreden een belangrijke gedachte besloten ligt. We kunnen deze zo herformuleren: 'aan een waargenomen stand van zaken kunnen niet *zonder meer* normen worden ontleend'. Niet *zonder meer*, want er is altijd een bepaalde werkelijkheidsopvatting, of wel natuuropvatting mee gemoeid, evenals met de feit-waarde splitsing die achtergrond vormt van de kwalificatie 'naturalistische drogreden'.

Het verwijt van 'soortisme' (speciecism, vgl. racisme) wordt mijns inziens dan ook vaak te snel gemaakt. De bijzondere en intrinsieke waardigheid en beschermwaardigheid van mensen (positie 1) kan geldig geacht worden voor allen die behoren tot de menselijke soort zonder dat daarmee die waardigheid zuiver en alleen op het biologische soortbegrip, i.c. van homo sapiens, is gegrond (Eberle en Balling, 2009; Düwel, 2010). Het soortbegrip dat wordt gehanteerd bij redeneringen die 'volledige waardigheid' gronden in bepaalde kenmerken/vermogens (positie 2), is een strikt-biologisch soortbegrip.

Alleen bij een dergelijk strikt-biologisch begrip van menselijke soort, geldt dat het soortbegrip op zich niet funderend kan zijn voor menselijke waardigheid en wordt die vervolgens gezocht in eigenschappen die individuen van de soort hebben. Maar in een rijkere opvatting van het behoren tot de menselijke soort, van menszijn, vormt de menselijke gemeenschap een morele gemeenschap waarin de fundamentele gelijkwaardigheid van alle mensen, van allen die ontstaan zijn en leven binnen die menselijke gemeenschap. Bij de aard van de individuen van die morele gemeenschap behoren bepaalde vermogens die uiting zijn van de aard van het 'gewone' menszijn. Dat zijn met name moraliteit, zelfbewust rationeel denken, relationaliteit en creativiteit. Niet alle individuen bezitten die vermogens in dezelfde mate; er is verstoring en sommige individuen vertonen bepaalde vermogens niet of nauwelijks. Maar ze behoren *qualitate qua* tot de morele menselijke gemeenschap. Het gemis aan kenmerkende vermogens is voor de gemeenschap juist motief om te trachten daarvoor zo goed mogelijk te compenseren! Mijns inziens is deze opvatting niet alleen antropologisch zeer goed verdedigbaar¹⁶, ze biedt ook het meest krachtige verweer tegen uitsluitingsprocessen in samenlevingen van bepaalde individuen van de menselijke gemeenschap op grond van bepaalde kenmerken (bepaald niveau van rationeel vermogen, sekse, seksuele oriëntatie, ras, etniciteit, religie etc.). En al de genoemde kenmerken worden ook nu wel ergens in de wereld gehanteerd voor allerlei vormen van uitsluiting, tot en met genocide.

¹⁵ Deze ontwikkeling is in het midden van de vorige eeuw uitvoerig beschreven en bekritiseerd door H Dooyeweerd (1984). Op de splitsing tussen werkelijkheid (feit) en normativiteit (waarde) gaat hij o.m. in op pag. 76, 192-193 en 546 e.v. zij het in de context van de bespreking van een bredere vraagstelling.

¹⁶ Achter deze opvatting liggen onmiskenbaar levensbeschouwelijke overtuigingen. Die kunnen een vorm van humanisme zijn, of een op religie gebaseerde levensbeschouwing; historisch gezien hebben in de Westerse cultuur het Jodendom en Christendom, met de notie van 'geschapen zijn naar Gods beeld' (imago Dei) hierin een cruciale rol gespeeld.

Wat betekent dit nu voor het maken van en eventueel omgaan met chimaeren? *In de eerste plaats dat deze visie op de mens (positie 1) en de menselijke gemeenschap een fundamenteel verschil ziet tussen mens en dier (ik kom hierop terug onder 4.3 Onnatuurlijk).* Bij positie 2 ligt dit anders; zie onder bij 4.2.3). En dat ook het verhogen van bepaalde cognitieve vermogens van dieren deze nog niet verheft tot de morele status van mensen. *Wat overigens in het geheel niet inhoudt dat met dieren alles maar gedaan zou mogen worden.* Dieren hebben zelf een morele status en verdienen respect (Jochemsen, 2013). Maar het maken van mens-dier chimaeren, uitgaande van een dierlijk embryo dat zich naar zijn aard ontwikkelt, waarin menselijke hersencellen zich in de hersenen van dieren ontwikkelen, zal mijns inziens van dat dier niet een mensachtig wezen maken maar kan wel extra leed veroorzaken bij dieren dat ethisch onwenselijk is.

4.2.2 Morele status bezwaar

Dit bezwaar is gebaseerd op de aanname dat bij mens-dier chimaera-vorming wezens kunnen ontstaan die zozeer menselijke eigenschappen vertonen, uiterlijk maar vooral ook wat betreft bewustzijn en cognitieve vermogens en daarmee verbonden sociaal en creatief functioneren, dat die een (bijna) menselijke status toegekend zouden moeten worden. Het 'morele status argument' stelt dat onderzoek waarin de morele status van een dier op die wijze verhoogd wordt, terwijl onduidelijk is of die status gerespecteerd zal worden, ethisch niet verantwoord is. Dat die hogere morele status gerespecteerd zal worden, achten sommigen twijfelachtig in het licht van de motivaties voor chimaera-onderzoek. Immers dit onderzoek is er op gericht om de mens-dier chimaeren te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek ofwel voor het kweken van organen voor mensen. Daarbij wordt het dier als (huis)dier gehouden en zal eventueel ook gedood worden. Bovendien, hoe zou men kunnen constateren dat het chimaere dier een (bijna-)menselijke status zou moeten worden toegekend? Hoe kunnen die eigenschappen worden vastgesteld die de menselijke waardigheid zouden funderen (positie 2 in vorige paragraaf)? Als een dergelijke chimaera bijvoorbeeld taalvermogen zou hebben, dan kan dat zich alleen manifesteren als de chimaera de kans zou krijgen te leren spreken; maar krijgt het daarvoor de kans?

Streiffer concludeert na uitvoerige bespreking dat dit bezwaar een serieus argument vormt tegen onderzoek dat zou zijn gericht op of resulteren in wezens met een eventueel verhoogde status.

Waarbij het evenwel lastig zal zijn om in de praktijk vast te stellen welke interventies (met welke cellen en onder welke condities etc.) een statusverhogend effect zouden kunnen hebben.

Mijns inziens is het voor de discussie en bezinning verhelderend door twee ideaaltypische situaties te onderscheiden, wel beseffend dat geleidelijke overgangen denkbaar zijn.

a. Omvattende chimaeren

Ten eerste (1) de situatie waarop dit argument vooral betrekking lijkt te hebben. Het betreft onderzoek waarbij een hoge mate van vermenging van dierlijke en menselijke PS-cellen wordt nagestreefd; ik zou hierbij willen spreken over *omvattende chimaera-vorming*. Daarvan zou sprake zijn als een dieren en een menselijk embryo in de preblastocyst fase zouden vermengen. Of als in de (late) blastocyst fase belangrijke delen van de kiembladen van het dierlijke embryo voor een groot gedeelte door humane PS-cellen worden vervangen. Van een min of meer menselijke status kan mijns inziens alleen sprake zijn als de chimaera inderdaad de 'normale' menselijke eigenschappen vertoont. Daarvoor is dan in elk geval een normaal functionerend menselijk brein nodig. Van het chimaere embryo zouden dus die dierlijke embryonale cellen die zich normaal gesproken tot het centraal zenuwstelsel ontwikkelen (van het ectoderm) vrijwel geheel door menselijke PS-cellen vervangen moeten zijn. En dan nog is het heel onwaarschijnlijk omdat ook het skelet, m.n. de schedel

de ruimte moet geven voor het 'menselijke' hersenstelsel. En deze constatering roept weer de vraag op of volledige vermenging van vroege embryo's of de vervanging van veel embryonale cellen van een dierlijk embryo door menselijke PS-cellen, wel een levensvatbaar wezen oplevert.

Er is een wat ouder voorbeeld van een chimaera van geit en schaap die inderdaad een mengwezen was dat ook uiterlijk kenmerken van beide diersoorten verenigde. Maar was dat een 'incident' dat toevallig lukte bij twee vrij dicht bij elkaar staande soorten, of een voorbeeld van dergelijke mogelijkheden bij zoogdieren? Zelf denk ik het eerste. De draagtijd van geit en schaap is ongeveer gelijk. Maar dit geldt niet voor mens en varken en een dergelijke omvattende chimaera van mens en varken lijkt me dan ook praktisch uitgesloten – en in elk geval ook zeer onwenselijk (zie onder 4.3). De draagtijden van de mens en van enkele mensapen zijn wel ongeveer gelijk. Zou analoog aan het voorbeeld van schaap en geit een chimaera mogelijk zijn van mens en chimpansee dat zowel uiterlijk als bijvoorbeeld ook wat betreft cognitieve en communicatieve vermogens dicht bij de mens zou staan? Ongeacht of dit feitelijk zou kunnen of niet zijn het 'morele status' bezwaar en de hieronder nog te bespreken bezwaren mijns inziens overtuigend genoeg om dit niet toe te staan. De argumenten *tegen* deze bezwaren lijken me voor het hier bedoelde soort van chimaera onvoldoende steekhoudend. Daarbij komt wat mij betreft nog dat als een integraal embryo van een mens gefuseerd wordt met een dierlijke embryo, dat menselijke embryo teloor gaat, hetgeen ik op grond van de volledige beschermwaardigheid van het menselijke embryo afwijs.

Tegelijkertijd voeg ik eraan toe dat het mij onwaarschijnlijk lijkt dat het doen ontstaan van een dergelijke chimaera mogelijk is, afgezien misschien van de aller-vroegste ontwikkelingsfase. Al de anatomische en fysiologische verschillen, ook tussen mens en chimpansee, doen mij vermoeden dat dergelijke omvattende chimaeren al spoedig niet levensvatbaar zullen zijn, dan wel leiden tot wezens die door hun niet goed functioneren met ernstig lijden te maken krijgen (Hyun, 2016). En ook al zouden het geen wezens zijn die we de status van mens zouden moeten toekennen, dan nog zou ook op (dier)ethische gronden het lijden van die wezens een belangrijke reden zijn af te zien van het streven ze tot stand te brengen (zie verder ook het onnatuurlijkheidsbezwaar).

De hierboven gestelde vragen over de mogelijkheid van het vormen van chimaeren met (bijna) menselijke cognitieve en morele vermogens lijken in eerste instantie empirische vragen die met dierexperimenteel onderzoek onderzocht zouden moeten worden. Maar als het op basis van bestaande biologische kennis uiterst onwaarschijnlijk is dat een mens-dier chimaera ontstaat die een min of meer menselijk niveau van cognitie heeft, dan is het in de eerste plaats de vraag hoe zinvol dat onderzoek is en ten tweede hoe zinvol speculaties hierover zijn in een ethische beschouwing.

Op deze plaats wil ik nog ingaan op een ander bezwaar tegen het maken van 'omvattende' chimaeren dat in de reeds genoemde literatuur regelmatig wordt genoemd. Dit betreft de mogelijkheid dat dan menselijke PS-cellen zich in het dier ontwikkelen tot de gonaden, hetgeen zou inhouden dat het dier (ook) menselijke geslachtscellen zou produceren. Als dergelijke dieren zouden paren, zou dat ofwel tot hybride mens-dier bevruchte eicellen kunnen leiden ofwel tot het ontstaan van een menselijk embryo in een dier. Dit laatste is in de eerste plaats vanuit het oogpunt van menselijke waardigheid ethisch onaanvaardbaar. De menselijke vrucht is mens-in-ontwikkeling; tot die ontwikkeling behoort relationele ontwikkeling met de moeder, die evenals de vrucht, mens moet zijn. Ten tweede zal dat embryo bij de meeste dieren in die situatie niet overleven, wat vanuit beschermwaardigheid van het embryo onwenselijk is (zie boven). (Behalve, mogelijk, wanneer het mensapen betreft). De onwenselijkheid van een dergelijke situatie wordt in de literatuur breed gedeeld en eventueel mens-dier chimaera onderzoek zal in elk geval de mogelijkheid van paren van

chimaere dieren moeten uitsluiten als er ook maar een kans is dat die menselijke geslachtcellen produceren (SCHB, 2010,14).

Kortom, het maken van omvattende mens-dier chimaeren lijkt me biologisch gezien hooguit zeer beperkt mogelijk en voor zover mogelijk ethisch problematisch. Maar dit zegt over het type onderzoek dat hier vooral aan de orde is nog niet zoveel.

b. Gerichte chimaeren

Dan nu de tweede situatie (2) waarop ik de betekenis van het 'morele status' bezwaar wil nagaan. Dit is de situatie dat een dier een orgaan heeft dat van menselijke PS-cellen afkomstig is, maar het dier verder alleen bestaat uit de cellen afkomstig van het dierembryo waarmee het is begonnen. Het dier bestaat dus deels uit 'menselijk' weefsel. Dit is de situatie die zich standaard zou voordoen als organen inderdaad in dieren gekweekt gaan worden. Het gaat hier om de zogenaamde "targeted benadering" (Deel I, p. 9, 12); ik zou hier willen spreken van 'gerichte chimaeren'. Verhoogt in een dergelijke chimaera de aanwezigheid van menselijk weefsel de status van dat dier en zo ja, wat betekent dat voor de wijze waarop dat dier moet worden behandeld?

In elk geval lijkt het mij hoogst onwaarschijnlijk dat door het inbrengen van welke menselijke cellen dan ook een dier een (bijna) menselijke vorm van bewustzijn en cognitieve vermogens zou ontwikkelen. De ruimte voor een hersenontwikkeling en de architectuur van de hersenen zijn in een muis- en dat geldt m.i. ook voor bijvoorbeeld een varken zo totaal anders dan bij een mens dat het 'emergeren' van een menselijk bewustzijn in een dergelijk chimaera dier als uitgesloten geacht kan worden (zie hierboven).

Dierexperimenteel onderzoek geeft aan dat een embryo dat cellen van een andere soort krijgt ingebracht, de ontwikkeling van deze ingebrachte cellen stuurt volgens het eigen ontwikkelingspatroon (Wu et al., 2016). Anders gezegd, de ontwikkeling van organen wordt niet primair gestuurd door de cellen die de organen vormen maar door de soort-specifieke ontwikkeling van het ontvangende embryo. Weliswaar blijkt uit onderzoek ook dat de afkomst van de cellen waaruit een bepaald orgaan is opgebouwd wel invloed kunnen hebben op het functioneren van dat orgaan, maar niet de architectuur daarvan bepalen. Zo blijkt dat een muis die in het foetale stadium menselijke neuronen ingespoten kreeg in de zich ontwikkelende hersenen, die menselijke cellen integreerde in de hersenen. Deze muizen bleken vervolgens – vermoedelijk omdat menselijke neuronen meer dendrieten hebben dan muizenneuronen - bepaalde gedragingen sneller te leren dan 'gewone' muizen (Han et al., 2013). Tegelijkertijd bleven het wel muizen met voor muizen kenmerkende hersenen.

Deze bespreking geeft aanleiding een meer fundamenteel punt aan de orde te stellen dat mede achtergrond vormt van bepaalde ethische beschouwingen over mens-dier chimaeren.

De suggestie in deze beschouwingen dat door het inbrengen in dierlijke embryo's van menselijke hersencellen, of van bepaalde menselijke PS-cellen die zullen bijdragen tot de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel, *die embryo's een mensachtig bewustzijn en cognitieve vermogens zouden ontwikkelen, is mijns inziens gebaseerd op een reductionistische benadering van hogere organismen.* Reductionistisch, omdat in deze benadering het geheel wordt verklaard uit de samenstellende delen en dat is een te simpele voorstelling van zaken. Menselijk bewustzijn zou in die visie onvermijdelijk 'geproduceerd' worden door een bepaalde constellatie van hersencellen en –weefsels. Maar het hierboven genoemde onderzoek toont aan dat het embryo als geheel zich soort-specifiek ontwikkelt en de ontwikkeling van de delen reguleert. Uiteraard moeten die delen dan bepaalde functies kunnen vervullen en de daarvoor benodigde eigenschappen bezitten. Maar in eerste instantie bepalen niet de cellen de structuur en het functioneren van het geheel, maar bepaalt het bouwplan

van het geheel de rol die de cellen, weefsels en organen vervullen. Vervolgens is het dan in tweede instantie wel zo dat de (biologische) vermogens van de cellen en organen ook weer een invloed uitoefenen op het functioneren van het geheel. Bepaalde genetische verschillen tussen exemplaren van een soort kunnen bijvoorbeeld leiden tot verschillen in het immunologische afweersysteem waardoor de een resistenter is dan een ander tegen bepaalde infecties, of beter tegen bepaalde soorten voedsel kan doordat de lever bepaalde stoffen sneller kan afbreken, of de een sneller in veranderende omstandigheden een gevaar signaleert dan een ander, etc. In die zin is er tussen delen en geheel ook een dynamische relatie waardoor behalve top-down (geheel naar delen) ook een bottom-up (delen naar geheel) invloed is. Dit geldt a fortiori voor organen van een andere soort en vormt, zoals we zagen, een risicofactor voor het correct functioneren van een 'kweekorgaan' (zie hiervoor p. 3).

In elk geval vind ik in deze situatie de aanname dat door het hebben van een menselijke orgaan de status van het dier zodanig wordt verhoogd dat het dicht(er) bij die van mensen komt – aanname waarop dit bezwaar is gegrond - niet steekhoudend. Voor de toepassingen van chimaera onderzoek die nu op het programma staan (zie Hs. 1) acht ik het *'morele status'-argument op zich dan ook niet een sterk argument* tegen het maken van chimaeren. Ook niet als er een zeker risico zou zijn dat bepaalde cellen van de menselijke iPS-cellen zich tot hersencellen ontwikkelen in de hersenen van het ontvangende dier, omdat ik volgens mij het bewustzijn van de mens weliswaar bepaalde hersenstructuren vereist om zich te kunnen manifesteren maar niet dat hersenstructuren op zich dat bewustzijn 'produceren'. *Als men al het maken van chimaeren in principe wil toestaan*, dan ligt het m.i. zelfs niet voor de hand om te allen tijde te voorkomen dat menselijke neuronen zich in dierlijke hersenen integreren (zoals in het bovengenoemde voorbeeld van de muizen). Ten minste niet als dat een goed model zou bieden voor het bestuderen van de ontwikkeling van menselijke neuronen, bijvoorbeeld bij een bepaald ziektebeeld. Of het inderdaad een goed model zal bieden, lijkt mij nog de vraag juist vanwege de invloed van het geheel op de delen. Maar het is niet mogelijk daarover zekere uitspraken te doen.

Wel zou het argument van verstoring van normaal gedrag en leven van de dieren, en daarmee van dierlijk leed, een overweging kunnen – en wat mij betreft moeten - zijn om er voor te zorgen dat er geen menselijke hersencellen naar de hersenen van het ontvangende dier gaan, als het gaat om het maken van chimaeren voor transplantatieorganen.

4.2.3 Morele verwarring bezwaar

Dit argument is in belangrijke mate gebaseerd op de hierboven besproken theoretische mogelijkheid van een soort van 'omvattende chimaera' van mens en dier waardoor in uiterlijke opzichten maar ook wat betreft vermogens mengwezens zouden ontstaan.

Sommige auteurs (Robert & Baylis, 2003) menen dat negatieve reacties van het publiek op chimaeren komen door de verwarring die dergelijke mengwezens oproepen. In onze cultuur speelt een duidelijk onderscheid tussen mens en dier een belangrijke rol. Een wezen is ofwel een mens en heeft dan volledige morele status die ook niet afhankelijk is van de houding en bedoelingen van anderen ten opzichte van dat wezen. Ofwel een wezen is een dier en dan heeft het niet dezelfde morele status als een mens en hangen de verplichtingen jegens dat dier mede af van de houding en doelen van mensen ermee, vooral als het eigendom is van iemand. Maar een wezen dat niet duidelijk dier of mens is, roept onzekerheid op en daarop reageert men afwijzend. Twijfels omtrent de vraag of een wezen dier of mens is, bedreigen de stabiliteit van sociale instituties die op dat onderscheid zijn gebaseerd.

Met deze laatste redenering kan ik instemmen, zeker voor wat betreft de ‘omvattende chimaeren’. Maar het feitelijke onderzoek richt zich veel meer op de ‘gerichte chimaeren, waarin een of enkele organen of weefsels afkomstig zouden zijn van menselijke PS-cellen. Een belangrijke vraag is nu wel of dit bezwaar ook geldt voor de hierboven genoemde ‘gerichte chimaeren’, die niet ‘gehumaniseerd’ zijn voor wat betreft hun uiterlijk of bewustzijn/cognitieve vermogens, maar dus wel een menselijk orgaan bevatten. Ik kom hierop terug bij het onnatuurlijke bezwaar.

4.2.4 ‘Bijna-persoonlijkheid’ bezwaar

Het bijna-persoonlijkheid bezwaar kan gezien worden als een nadere toespitsing van het morele-status bezwaar. Als bij mensapen, die al een hoge morele status moet worden toegekend, door het inbrengen van humane PS-cellen op zo’n manier dat ze een met mensen vergelijkbare vorm van bewustzijn en cognitieve vermogen zouden krijgen, dan moeten ze ook als zodanig behandeld worden. Medisch-wetenschappelijk onderzoek als met proefdieren zou dan ontoelaatbaar zijn en eventueel onderzoek zou beoordeeld moeten worden als onderzoek met *proefpersonen*. Als de veronderstelde mogelijkheid zich zou voordoen, dan deel ik die conclusie. Dan zou zich ook de vraag voordoen of het ethisch aanvaardbaar is om een wezen met een (bijna) menselijk bewustzijn te doen ontstaan dat zich bevindt in het lichaam van een niet-menselijke primaat, of een chimaera die kenmerken van de niet-menselijke primaat en de mens combineert. Mijn antwoord zou negatief zijn (vgl. Streiffer 2014, 14). *In dit geval komt mijns inziens de menselijke waardigheid in het geding omdat het lichamelijke bestaan wezenlijk behoort tot het menszijn en vermenging met dierlijke lichaamskenmerken, de menselijke waardigheid aantast* (Glas, 1995). Overigens vind ik mens-dier chimaera onderzoek met niet-menselijke primaten, nog ongeacht een eventueel bewustzijns-verhogend effect bij de proefdieren, ook uit dierethische overwegingen ten minste zeer aanvechtbaar (vgl. Hyun, 2016) en zou eventueel alleen toelaatbaar moeten zijn als uitsluitend langs die weg zeer relevante medische kennis verkregen zou kunnen worden. Tegelijkertijd wil ik erop wijzen dat het vooralsnog een theoretische discussie betreft. Allereerst omdat bij mijn weten dergelijk onderzoek met mensapen niet wordt voorgesteld, maar in de literatuur veeleer wordt afgewezen. Maar vooral ook omdat het maar zeer de vraag is of het mogelijk is via chimaera vorming een (levensvatbaar) wezen te doen ontstaan dat een menselijk vorm van bewustzijn en cognitieve vermogens ontwikkelt (zie boven).

4.3 Onnatuurlijk

4.3.1 Kritiek

Volgens Streiffer is een afwijzing van chimaeren omdat ze ‘onnatuurlijk’ zijn een bezwaar dat het meest wordt genoemd maar ook het vaakst wordt verworpen (Streiffer, 2014, 4; Greely et al., 2007, 33, 37). Toch bespreken diverse auteurs dit argument zonder het direct van tafel te vegen, ook al blijft er vaak wel een zekere verlegenheid omtrent de geldingskracht ervan (Kass, 1998; Smits, 2006; Taupitz & Weschka, 2009, 19, 69; Davies, Kearnes & Macnaghten, 2009; Düwell, 2010; Deutscher Ethikrat, 2011, 69, 70; Bovenkerk & Nijland, 2017,; Nuffic Council, 2015¹⁷). Ik bespreek nu eerst kort

¹⁷ Dit is een uitvoerig rapport van de Nuffic Council on Bioethics; Een interessant citaat: “However, we also found many examples of the terms natural, unnatural and nature in the media, in Parliamentary debate, in the reports of civil society organisations, and in commercial advertising and labelling being used as ‘placeholders’ to convey a range of different values, beliefs, ideas, hopes and anxieties. Our work organised these into four broad accounts based on themes of the wisdom of nature, natural purpose, disgust and monstrosity. and God and religion.” (p.105).

de kritiek die op dit argument wordt geleverd. Dit biedt een context voor het verhelderen en uitwerken van het argument.

Een eerste vorm van kritiek op het bezwaar 'onnatuurlijk' is dat het tot stand brengen van chimaeren helemaal niet (zo) onnatuurlijk is. Het onnatuurlijkheidsbezwaar veronderstelt onveranderlijke soorten en we weten, aldus de critici van het onnatuurlijkheidsbezwaar, dat soorten helemaal niet onveranderlijk zijn. Het soortbegrip is toch al problematisch in de biologie. Soorten worden wel gedefinieerd in termen van reproductieve isolatie, genetische isolatie,¹⁸ gedeelde afstamming, of cluster van (homeostatische) eigenschappen. Afhankelijk van de situatie wordt de ene of de andere definitie gebruikt. Bovendien wordt tenminste bij micro-organismen DNA uitgewisseld tussen soorten. Dus soorten als vaste entiteiten is een achterhaald idee en, zo deze kritiek, daarmee de notie dat een vorm van vermenging van soorten onnatuurlijk zou zijn. Ter onderbouwing wordt er nog wel op gewezen dat kruising van sommige soorten zoogdieren (leeuw met tijger; paard met ezel) levende nakomelingen opleveren wat de 'reproductieve isolatie'-opvatting weerspreekt. Maar het feit dat daarvan slechts enkele voorbeelden bekend zijn waarbij dan ook nog sprake is van onvruchtbare nakomelingen, kan dus evengoed geïnterpreteerd worden als een bevestiging van *de regel* dat verschillende soorten hogere dieren niet kruisen – met enkele uitzonderingen. En juist wetenschappers die onderzoek doen aan chimaeren wijzen op de problemen van de soortbarrières bij dit onderzoek. Bourret et al. (2016, 5) spreken van 'Interspecies reproductive barrier', en ook Hyun (2016, 3) merkt op dat 'Interspecies boundary that exists between humans and livestock is sufficiently high'. Een indeling in soorten, ook al wordt dat begrip divers en niet heel scherp gedefinieerd, sluit dus wel degelijk aan bij de biologische realiteit. Weliswaar zijn reproductieve grenzen tussen verschillende soorten niet hetzelfde als verschillen op weefselniveau. Maar ze hangen wel samen omdat beide te maken hebben met verschillen op genetisch niveau. Genetische verschillen werken immers door tot op het niveau van de cel en daarmee ook van weefsels. De tweede invalshoek voor kritiek tegen het onnatuurlijkheidsbezwaar is dat de stelling 'onnatuurlijk = verkeerd' niet klopt. Dit is immers de naturalistische drogreden die zegt dat een natuurlijke stand van zaken geen moreel argument geeft. Dus dat iets in de natuur niet voorkomt of plaatsvindt (bijv. kruising tussen verschillende soorten), wil nog niet zeggen dat het verkeerd is dat als mens wel te doen (zie onder 'Menselijke waardigheid'). Zoals we zagen, ligt die kwestie te ingewikkeld om met een simpel beroep op 'naturalistische drogreden' het onnatuurlijkheidsbezwaar tegen mens-dier chimaeren van tafel te vegen. In het vervolg wil ik het beroep op onnatuurlijkheid dan ook verder doordenken om na te gaan in hoeverre er een plausibel argument tegen een bepaald type interventies in de werkelijkheid aan ontleend kan worden.

4.3.2 *Emoties en houdingen van burgers*

Diverse studies wijzen erop dat het algemene publiek in eerste instantie een afwijzende reactie vertoont jegens onderzoek waarin menselijk en dierlijk materiaal (erfelijk materiaal, celkern of cellen) vermengd wordt. Er is een ervaring van weerstand, afwijzing, ongemak. Dit blijkt uit een uitvoerige studie in het Verenigd Koninkrijk in 2007, nog voordat onderzoek met mens-dier chimaeren goed en wel op gang was gekomen (HFEA, 2007; zie ook Jones, 2009, die zijn argumenten deels baseert op de bevindingen uit het HFEA rapport). Wel blijkt dat de steun voor dergelijk onderzoek toeneemt als de

¹⁸ Reproductieve en genetische isolatie hangen nauw samen; het gaat om populaties *waarbinnen* voortplanting (genetische uitwisseling) plaatsvindt, maar die niet 'mengen' met andere populaties. In de literatuur worden soms meer dan 20 definities van soorten gegeven, maar vaak hangen veel ervan samen of komen (in belangrijke mate) op hetzelfde neer; vgl. <http://scienceblogs.com/evolvingthoughts/2006/10/01/a-list-of-26-species-concepts/>

behandeling van concrete ziekten als doel ervan genoemd wordt. Maar als vervolgens voor het onderzoek met mens-dier combinaties alternatieven worden genoemd die tot een behandeling kunnen leiden, dan neemt de steun voor dat onderzoek weer af.

Een belangrijke vraag in dit verband is welke ethische betekenis we kunnen of moeten toekennen aan dergelijke emotionele reacties van een enigszins geïnformeerd maar niet deskundig publiek. Er is in de (Engelstalige) literatuur veel discussie over de waarde van deze zogeheten 'yuck factor', verwijzend naar een primaire, emotionele schrikreactie van weerstand tegen iets vreemds, dat daarom in eerste instantie als bedreigend wordt ervaren.¹⁹ Een in dit verband interessant voorbeeld van een emotie ten aanzien van mens-dier chimaeren wordt genoemd door Greely et al. (2007, 35). Zij vermelden dat in de pers emoties van ongemak en afwijzing naar boven kwamen, toen bekend werd dat schapen met weefsels en organen die (deels) uit menselijke cellen bestonden door prairiewolven werden opgegeten. Ze leggen de vraag op tafel of het wel getuigt van een gepaste omgang met menselijk weefsel als dat, zij het in een mens-dier chimaera, door andere dieren wordt opgegeten. Ze geven geen direct antwoord maar constateren wel dat muizen die menselijk weefsel bevatten na afloop van de experimenten als *medisch* afval worden vernietigd en dus als menselijk materiaal worden behandeld. De notie dat de wijze waarop we omgaan met menselijke lichaamsdelen moet beantwoorden aan de menselijke waardigheid blijft kennelijk (tot op zekere hoogte) bestaan bij menselijk weefsel in mens-dier chimaeren. Maar menselijke waardigheid toekennen aan een dier dat van binnen menselijke weefsels bevat, ligt op zich niet voor de hand. Dit ondersteunt de gedachte dat het hier gaat om iets dat moeilijk te plaatsen is, en in die zin 'onnatuurlijk' is en dat ook in normatieve zin.

Het beroep op 'onnatuurlijk' als reden om terughoudend, zo niet afwijzend te staan tegenover bepaalde ingrepen in een natuurlijke situatie, komt veel voor. Dit bleek ook in het mede door mij geleide project 'Interreligieuze dialoog Nanotechnologie' in het kader van het door de overheid gefinancierde programma van de Commissie Maatschappelijke Dialoog Nanotechnologie (CieMDN).²⁰ Dit beroep werd ook gedaan door enkele goed geïnformeerde deelnemers van verschillende godsdienstige stromingen. Het is dus niet uitsluitend een emotioneel argument van niet goed geïnformeerde mensen, zoals wel wordt gesuggereerd.

MacNaghten et al. deden onderzoek naar posities van het publiek tegenover nieuwe technologieën in relatie tot bredere opvattingen over technologie in de cultuur. Uit kwalitatief onderzoek destilleerden zij vijf verhaallijnen (narratives) die het publieke spreken onderbouwen en structureren. Dit zijn:

1) Wees voorzichtig met wat je wenst

Als je exact krijgt wat je allemaal wil, dan zou dat wel eens tot een ramp kunnen leiden. Sprekend in dit verband is de oude mythe van koning Midas die vroeg of alles wat hij aanraakte in goud zou veranderen. Hij kreeg wat hij vroeg, maar had daar als snel spijt van: goud kun je niet eten. Vervulling nastreven van grenzeloze verlangens kan zich juist tegen de mens keren.

2) Doos van Pandora

¹⁹ Een steen in de vijver was het artikel van L. Kass (1998) waarin hij verdedigt dat de afwerende reactie, de walging die een bepaalde manier van omgaan met mensen bij velen oproept, te zien valt als een indicatie dat het om een ethisch problematische interventie gaat. Zijn betoog richtte zich primair op kloneren van mensen.

²⁰ http://www.nanopodium.nl/CieMDN/projecten/science_cafes_debatten_en_discussies/interreligieuze_dialoog_nanotechnologie; in feite ging het om een interlevensbeschouwelijke dialoog omdat sommige deelnemers zich niet godsdienstig noemden.

Dit motief wijst op de vrees die mensen soms kennen dat de technologieën wel vele nieuwe mogelijkheden bieden maar dat die ook ten kwade gebruikt zullen worden.

3) Rommelen met de natuur

Hierin komt tot uitdrukking de vrees voor hubris, hoogmoed in het overschrijden van belangrijke grenzen in de natuur, dan wel m.b.t. fundamentele waarden. De Franse filosoof Bensaude-Vincent signaleert in het kader van nanotechnologie een 'artificialist view of nature', het natuurlijke als slechts een variant van mogelijke, technisch tot stand te brengen ordeningen van de materie in levende organismen.

4) Blijft in het donker

Dit motief verwijst naar een gevoel van vervreemding en machteloosheid m.b.t. ontwikkelingen. De technologische ontwikkelingen gaan door en komen over ons heen en als gewone burger kunnen we er niets aan doen, hebben we er ook niets over te zeggen. Beperkte kennis en begrip bij burgers leidt tot het idee dat er geen openheid is.

5) De rijken worden rijker

Dit duidt op het gevoel dat de nieuwe technologieën tot grotere ongelijkheid en onrechtvaardigheid zullen leiden. Het is verbonden met een pleidooi voor fairness en delen van de voordelen.

Met name motief 3) maar ook 2) en 1) hebben te maken met een besef van iets als een natuurlijke orde, die respect verdient, zonder dat er direct concrete aanwijzingen voor het handelen uit voortvloeien. Dit maakt deze notie vooralsnog wat ongrijpbaar.

In een andere studie gaan deze auteurs onder meer nader in op wat mensen bedoelen als ze spreken over een bedreiging van de menselijke en natuurlijke orde. Men vreesde dat bepaalde, als gegeven ervaren natuurlijke grenzen doorbroken zouden worden en dacht dan met name aan verlies van individualiteit, verstoring van de natuurlijke levenscyclus (geboorte en sterven), en gevaarlijke 'kruisingen' tussen mens en machine (Davies et al, 2009, 207). Zo geformuleerd lijkt het vooral een doeethisch argument te zijn. Maar uit het geheel van deze studies komt het beeld naar voren van een besef van een bepaalde orde waarvan de doorbreking (eventueel op langere termijn) kwalijke gevolgen zal hebben en waarvan het respecteren juist gunstig is voor het leven en samenleven in het algemeen – ook al kan dit in individuele gevallen anders beleefd worden. In dit bezwaar tegen interventies en resultaten daarvan die die 'natuurlijke' orde niet respecteren, komen plichtethische, doeethische en deugden-ethische motieven bij elkaar.

4.3.3 Emoties en waarden

Maar gaat het hierbij dan niet alleen maar om emoties die mensen nu eenmaal hebben als ze met iets onbekends worden geconfronteerd? Dus om de zogeheten 'Yuck factor'? Is daaruit wel een serieus argument af te leiden? Maar emoties en moraal hebben wel degelijke met elkaar te maken. Emoties geven uitdrukking aan morele ervaring en ondersteunen als het ware morele disposities. Psychiater en filosoof Gerrit Glas stelt: "Emoties bereiden zo – uiteindelijk - voor op de moraal, namelijk door het versterken van bepaalde morele disposities..." (Glas, 2001, 95). De vraag naar de relatie tussen emoties en waarden in de context van ontwerp van (nieuwe) technieken is onder meer bestudeerd door Sabine Roeser en anderen (Roeser, 2012; Desmet en Roeser, 2015). Zij weerleggen de splitsing tussen rede en emoties in de mens en stellen dat emoties een eigen vorm van rationaliteit vertegenwoordigen in de zin dat emoties nodig zijn om in praktische situaties rationeel te handelen. Emoties helpen om in de diverse complexe situaties in het leven onze weg te vinden (Desmet en Roeser, 2015, 205). Emoties geven uiting aan waardenovertuigingen die als het ware geactiveerd worden door concrete situaties die mensen voor een morele vraag stelt. Die waarden

kunnen morele, maar ook andersoortige waarden zijn, bijv. snel rijden in een auto kan voor iemand een persoonlijke waarde zijn ook al is langzamer rijden vanuit oogpunt van veiligheid en duurzaamheid aan te bevelen. Emoties die door nieuwe ervaringen worden opgeroepen, zijn niet bij voorbaat richtinggevend voor het handelen. Ze kunnen weliswaar uiting geven aan bepaalde waarden maar het is ethisch aanvechtbaar als deze waarden het handelen zouden gaan bepalen ten koste van andere waarden die minstens evenzeer gehonoreerd moeten worden. Bijvoorbeeld negatieve emoties bij de komst van een asielzoekerscentrum in de eigen wijk, geven uiting aan de waarde die mensen hechten aan een herkenbare, vertrouwde sociale omgeving. Die waarde verdient ook aandacht, maar moet wel in balans gebracht worden met waarden als rechtvaardigheid jegens vluchtelingen en gastvrijheid e.d.. Tussen emoties als uiting van waardeoriëntaties en gedrag zit dus wel een normatieve reflectie die breder is dan alleen de waarden achter de emotie; maar zonder deze te negeren.

Emoties verbonden met waardenovertuigingen kunnen een rol spelen in het ontwerp van nieuwe technologieën maar ook in het (geanticiperde) gebruik ervan en m.b.t. de sociale implicaties van die nieuwe technologie. In dit licht gezien is er alle reden om emotie van mensen tegenover nieuwe technologieën als tot stand brengen van mens-dier chimaeren voor organen, serieus te nemen als mogelijke manifestaties van waardenovertuigingen, die in een nadere bezinning meegenomen worden.

4.3.4 Drogreden

Maar als de kwalificatie 'onnatuurlijk' een bezwaar kan vormen tegen een bepaald ingrijpen, is in deze zin dan niet de hele geneeskunde problematisch? We laten in de geneeskunde toch juist de 'natuur' *niet* haar gang gaan? Het antwoord op de laatste vraag is ja, maar op de eerste vraag, nee. We stuiten hier opnieuw op het thema van de 'naturalistische drogreden', die stelt dat aan een stand van zaken in de natuur geen moreel argument ontleend kan worden. We zagen in de paragraaf 'Menselijke waardigheid' al dat de kwalificatie en afwijzing van de naturalistische drogreden samenhangt met de splitsing tussen feit en waarde die ontstond tijdens de opkomst van de moderniteit en dus zelf uiting is van een bepaalde, historisch ontwikkelde manier van denken en benaderen van de werkelijkheid. En dat die splitsing tussen feiten en waarden inmiddels in de filosofie breed wordt afgewezen. Maar we constateerden ook dat er in de afwijzing van de zogenaamde naturalistische drogreden een belangrijke gedachte besloten ligt die als volgt geformuleerd kan worden: 'aan een feitelijke stand van zaken kunnen niet *zonder meer* normen worden ontleend'. Om dit zinnig te verbinden met het begrip 'natuurlijk', is het nodig hier een onderscheid aan te brengen tussen twee verschillende invullingen van het begrip natuur. Ik noem die de descriptieve en de normatieve invulling. De descriptieve opvatting houdt in de natuur zoals die zich empirisch aan ons voordoet, met alles wat er gebeurt. In deze zin is 'natuurlijk' niet normatief, omdat er in de empirische natuur ook dingen gebeuren die we als verstoring ervaren, bijvoorbeeld een ernstige erfelijke aandoening of misvorming. Maar juist die ervaring van verstoring wijst op een tweede, de normatieve betekenis van het begrip 'natuurlijk', nl. als 'volgens de aard van iets', natuurlijk als passend bij een bepaald verschijnsel of wezen. De geneeskunde is er juist op gericht om zulke verstoringen te behandelen. Hierbij is een normatief beeld van wat 'normaal', gezond is, dus een verstaan van 'natuur' in normatieve zin, leidend. Ook al is dat verstaan van normaliteit mede cultuurafhankelijk. Zo is de geboorte van een kind met anencefalie 'natuurlijk' in de zin van dat het voorkomt in de natuur. Maar het wordt ervaren als 'onnatuurlijk' in de zin dat het niet bij de aard van de mens hoort zo geboren te worden. De natuur in empirische zin is dus *niet zonder meer* normatief;

dat is het waarheidsmoment in de 'naturalistische drogreden'. Maar er is ook een besef van 'normaal', een notie van hoe het leven is bedoeld, ook al is dat vaak niet (helemaal) te realiseren. Mensen kennen de notie dat schepsels en processen in de natuur een eigen aard hebben. Een duidelijk *voorbeeld* is het streven in de veehouderij dat de dieren gehouden worden op een wijze waarop ze 'natuurlijk', of wellicht beter, soorteigen gedrag, kunnen vertonen (Jochemsen, 2013). Soms is ethologisch onderzoek nodig om vast te stellen wat voor een bepaalde soort natuurlijk gedrag is. Maar reeds het nadenken over natuurlijk gedrag vooronderstelt dat dieren inderdaad een eigen aard hebben, ook al kan die zich in bepaalde opzichten verschillend uiten; anders krijgt natuurlijk gedrag immers geen inhoud!

Nu zijn in de werkelijkheid, in de natuur, dat wat normatief, 'norm-aal' is en dat wat wel voorkomt maar verstoring toont, vaak sterk vervlochten. Daarom is niet eenvoudig te onderkennen wat in de natuur 'goed' is en wat verstoring; dit vereist zorgvuldige bestudering en openheid voor de verschijnselen; het vereist een 'uitlegkunde' (een hermeneutiek) van de verschijnselen. Daarbij heeft het opsporen van normativiteit in de 'natuur', van wat erom vraagt gehonoreerd te worden niet zozeer het karakter van een constructie als wel van een ontdekkingstocht.

4.3.5 Nadere interpretatie en conclusie; **Tussenstand 3**

Ik wil het bovenstaande over het 'onnatuurlijkheidsbezwaar' proberen uit te werken tot een ethische positie m.b.t. mens-dier chimaeren.

Veilige ordening

Uit de diverse onderzoeken naar opvattingen en houdingen van mensen tegenover nieuwe technieken als het tot stand brengen van dier-mens combinaties, komt naar voren dat bij velen een besef leeft van een orde in de werkelijkheid, die we in elk geval niet zomaar moeten doorbreken. Het gaat om een orde die een zekere bescherming biedt aan het menselijke bestaan; die, positief gezegd, voorwaarden biedt voor een positieve ontplooiing van het menselijke (samen)leven!²¹ Benadrukt moet worden dat uit de genoemde onderzoeken niet naar voren komt dat men afwijzend staat tegenover bepaalde technische interventies uit een algemene anti-techniek houding. Voor een inzet in de ontplooiing van hun leven en samenleven hebben mensen een basisvertrouwen nodig in de veiligheid en leefbaarheid van hun (samen)leven. Daarbij behoort de ervaring van een zekere grip hebben op de eigen leefwereld, dit wil zeggen het vermogen een duiding te geven van de eigen positie in de maatschappelijke en culturele context waarin men zich bevindt. Hiertoe behoort het besef dat de eigen waardigheid, integriteit en autonomie (ten minste in de zin van afweerrecht) beschermd worden. Dit alles vraagt om een ervaring van ordelijkheid in de natuurlijke en de culturele werkelijkheid. Een ordelijkheid die niet direct afleesbaar is van wat er feitelijk gebeurt (het waarheidselement in de 'naturalistische drogreden'-benadering), maar die uitdrukking geeft aan de ervaring dat de opbloei van het leven vraagt om bepaalde voorwaarden met betrekking tot de levensomstandigheden van mensen. Die ordelijkheid is geen blauwdruk voor wat wel en niet 'mag', maar eerder een dieptedimensie van de werkelijkheid waarmee mensen in hun handelen als het ware 'in gesprek' gaan en die zich toont in de wijze waarop de werkelijkheid reageert op het menselijk ingrijpen – dat kan zowel positief als negatief zijn.²²

²¹ Zie over de ervaring van bedreiging bij chimaeren in de geschiedenis, ook bijlage 2 'Chimaeren en een heilzame orde'.

²² Bijvoorbeeld, de identiteitsproblemen die mensen, geboren via (anonieme) KID, soms ervaren.

Die waargenomen ordelijkheid zal in belangrijke mate cultureel bepaald zijn. Maar naar mijn overtuiging reflecteren die percepties ook iets van gegevens van het bestaan die mensen ervaren in de werkelijkheid. In godsdiensten en levensbeschouwingen hebben mensen in diverse culturen in sociale structuren, conventies e.d., vaak met vallen en opstaan, uitdrukking gegeven aan hun verstaan van die beschermende en leven-bevorderende ordelijkheid. Davies et al. (2009, 204) stellen dan ook dat in dergelijke discussies alle publieke reacties, en niet slechts de evident godsdienstige, begrepen kunnen worden in theologische termen. Alle reacties geven uitdrukking aan achterliggende wereld- en levensbeschouwelijke overtuigingen, ongeacht of die teruggaan op een religie.

Dit geldt dus ook voor de seculier-liberale positie die geneigd is om dergelijke discussies vooral te voeren in termen van individuele keuzevrijheid en een utilistische ethiek (vgl. Jochemsen, 1995). Daarbij wordt de splitsing tussen publiek en privé sterk benadrukt; ieder moet voor zichzelf de keuzevrijheid hebben en dan wordt dus mensen die iets niet willen ook niets opgedrongen. Deze benadering heeft in onze cultuur waarin individuele keuzevrijheid een belangrijke waarde is, een vrij sterke plausibiliteit. Dat blijkt ook daaruit dat mensen met reserves jegens technieken als chimaervorming daar minder problemen mee hebben als hun eigen gezondheid of dat van een geliefde op het spel staat en dergelijk onderzoek een oplossing zou kunnen geven. Tegelijkertijd zou het wel de voorkeur van mensen hebben als die oplossing met minder ingrijpende interventies ook geboden zou kunnen worden (zie paragraaf 4.3.2 hierboven). Maar die splitsing tussen privé en publiek doet geen recht aan de realiteit van het menselijke samenleven. Het is belangrijk publiek en privé te onderscheiden maar tegelijkertijd is een scheiding niet mogelijk. Een door de gezondheidszorg aangeboden en collectief betaalde behandeling verandert het maatschappelijke klimaat en daarmee percepties en posities van mensen in onze cultuur. Het aanbod van kunstmatige voortplantingstechnieken, ongeacht morele waarderingen, hebben de beleving van 'kinderen krijgen' in de samenleving veranderd. Ditzelfde geldt voor meer medische diagnostiek en behandelingen. Aan die veranderde percepties en posities kan niemand zich geheel onttrekken ook als men persoonlijk van die technieken geen gebruik zou willen maken. Het meest directe effect is wel dat men door het aanbod moet kiezen of men erop wil ingaan of niet. In combinatie met het fenomeen van de 'geanticipeerde beslissingsspijt' kan van een aanbod alleen al een krachtige invloed uitgaan (Tijmstra, 1987).

Er is op beleidsniveau dus alle reden zorgvuldig na te denken over de introductie van nieuwe technieken in de gezondheidszorg. En dan niet alleen op basis van individuele preferenties, medische proportionaliteit en kosten-baten analyses. *Een overweging zou ook moeten zijn: wat doet de introductie van die medische interventie met opvattingen in de samenleving die van belang zijn voor handhaving van bescherming van menselijke integriteit en waardigheid, van een samenlevingsklimaat waarin mensen zich erkend weten en veilig voelen -en dan niet alleen m.b.t. criminaliteit en terrorisme- maar ook beschermd tegen een doorgeslagen instrumentalisering van de 'natuur', onder meer met dieren, maar ook met het eigen lichaam (bijv. het door mensen gepercipieerde risico op zoönosen).*

Mens-dier onderscheid

Een element in de ordelijkheid van de werkelijkheid is het mens-dier onderscheid. Het is onmiskenbaar dat de instituties in onze samenleving daarop gebaseerd zijn. Een gelijkschakeling van mens en (hoger) dier qua status in de sociale werkelijkheid is een onuitvoerbare operatie, nog afgezien van de wenselijkheid. Hiermee wil ik niet zeggen dat onze samenleving op een ethisch

verantwoorde manier omgaat met dieren; ik meen van niet. Dieren hebben in mijn visie *een* morele status die vereist dat we ons afvragen wat dieren gezien hun natuur toekomt en hoe we daaraan tegemoetkomen.²³ Maar dat doet aan het eerder beargumenteerde fundamentele onderscheid tussen mensen en dieren niet af. Het tot stand doen komen van mens-dier combinaties als in chimaeren doorbreekt die ordening en leidt tot ervaringen van ongemak en afkeer en onzekerheid omtrent de juistheid van die handeling en de status van dergelijke chimaeren. Deze ervaring zit mijns inziens achter de kwalificatie van chimaeren als ‘onnatuurlijk’ en dan in de zin van normatieve natuur (zie boven).

Religies geven woorden aan dat ongemak. Vertegenwoordigers van diverse religies werd gevraagd te reageren op een casus waarin het gaat om gebruik van Makaken als ziektemodel waarin men in het kader van Alzheimeronderzoek menselijke neuronen laat groeien (niet meer dan 10% van hun hersenen). Gevraagd werden vertegenwoordigers van de Anglicaanse kerk, de Rooms-Katholieke kerk, Evangelicale kerken, het Jodendom, de Islam, het Boeddhisme, het Hindoeïsme en het Confucianisme. Binnen de meeste godsdiensten bestaan over dergelijke vragen verschillende posities. De gevraagde vertegenwoordigers hebben zich zoveel mogelijk gebaseerd op officiële uitingen van hun geloofsgemeenschap en hun reactie geformuleerd in formuleringen die iets van de eigen benadering verwoorden, maar geven niet *het* standpunt van hun geloofsgemeenschap, want dat is er niet. Naast de verantwoordelijkheid om te proberen ziekten te behandelen, en dieren recht te doen en leed te voorkomen komen bij diverse godsdiensten ook de noties van respect voor de schepping (gegeven ordening) aan de orde, zij het op verschillende manieren en met uiteenlopende waardering (Degeling et al., 2014).

Anders gezegd, de aarzelingen en afwijzing die mensen vaak verwoorden met betrekking tot onderzoek als dat met chimaeren, lijken mede een achtergrond te hebben in een verzet tegen een sterke instrumentalisering van de natuur waarin deze in haar eigenheid wordt miskend; een verzet ook tegen de waargenomen pretentie van volledige beheersing en maakbaarheid van de natuur (vgl. Fiester en Düwell, 2009, 65).

Ongetwijfeld maakt het uit of het om chimaeren gaat die er ook als ‘mengwezen’ uitzien, of om een ‘gerichte’ benadering van chimaera-vorming (IBC; zie Deel I, p.9), waarin een of enkele interne organen uit humane cellen bestaan. Toch lijkt ook deze laatste vorm ongemak op te roepen. In dit verband wil ik memoreren wat hierboven is gemeld over negatieve reacties op het bericht dat schapen met menselijk weefsel door prairiewolven werden opgegeten. Vermoedelijk speelde daar vooral de vraag of dat jegens het menselijke weefsel wel respectvol is. Maar de achtergrond daarvan is het doen groeien van menselijk weefsel in dieren.

4.3.6 Filosofische uitwerking²⁴

Kunnen we de ervaring van ‘niet pluis’ bij dergelijke chimaeren filosofisch nog wat verhelderen? Ik denk van wel en doe daarbij een beroep op bepaalde elementen uit de filosofie van Herman Dooyeweerd.²⁵ Dooyeweerd onderscheidt in de werkelijkheid een vijftiental onherleidbare modale aspecten, die aan alle entiteiten (dingen, sociale structuren, gebeurtenissen) te onderscheiden zijn. En vervolgens identificeert hij subject- en objectfuncties aan alle entiteiten (Dooyeweerd, 1984, III,

²³ Voor een toegankelijke bespreking van verschillende posities zie: ‘Het morele statuut van dieren en de verantwoordelijkheid van de mens; <https://www.kuleuven.be/thomas/page/mens-en-dier/>

²⁴ Dit is een wat meer filosofisch-technisch betoog, dat niet filosofisch-geïnteresseerde lezers desgewenst kunnen overslaan, zonder de strekking van het geheel te missen.

²⁵ Die filosofie is lange tijd aangeduid als ‘Wijsbegeerte der wetsidee’; later een heel aantal jaren als Reformatorische wijsbegeerte en nu als Christelijke filosofie (zie www.christelijkefilosofie.nl).

56, 57, 104 e.v.). Bijvoorbeeld een steen is subject in het fysische aspect, maar heeft voor de mens een objectfunctie, bijvoorbeeld in het psychische/sensitieve aspect (we kunnen de steen waarnemen en voelen), maar bijvoorbeeld ook in het esthetische aspect (we kunnen de steen mooi of lelijk vinden). Een proefdier, bijvoorbeeld een muis, is subject in het fysische, maar ook in het biotische en in het sensitieve aspect. Maar heeft daarnaast objectfuncties in, onder meer het psychische (roept emoties op, hoge 'aibaarheid' of juist griezelig, e.d.), het analytische (we onderzoeken de muis), het juridische (de muis is eigendom van de instelling), het ethische (het onderzoek moet aan ethische normen voldoen). Met deze voorbeelden hoop ik de manier van benaderen duidelijk te maken zonder dat hier een uitputtende verhandeling gegeven kan worden. De objectfuncties – en dat wordt vaak over het hoofd gezien – zijn functies van een ding zelf. Een goed begrip van iets vraagt ook om identificatie van de subject- en objectfuncties.

Wat betekent dit nu voor de 'menselijke' lever in de schapen? Voor het gemak ga ik ervan uit dat die lever geheel uit menselijke cellen bestaat, die afkomstig zijn van menselijke pluripotente cellen, afkomstig van een donor. Op zichzelf (bijvoorbeeld in weefselkweek) kenmerken weefsels en organen zich door hun biotische subjectfunctie. Maar in een mens zijn menselijke weefsels en organen vervlochten in het lichamelijke bestaan van die mens (het biologische). Tegelijkertijd is deze biologische lichamelijke opgenomen in het psychische functioneren (perceptie, gevoel), waarbij de mens in het volle leven subjectfuncties vervult in alle modale aspecten, ook de aspecten boven het psychische, zoals het sociale, juridische, esthetische, ethische en fiduciaire (=geloof als functie) aspect.

Dit betekent dat weefsels *in de mens* worden gekenmerkt door hun objectfuncties in al die genoemde aspecten waarin de mens subject is.

Nu het 'menselijke' weefsel in het schaap. Het is gegroeid uit menselijke cellen die op zichzelf gekenmerkt worden door hun subjectfunctie in het biotische aspect, maar die groeiend in het gastdier en daarin functionerend als orgaan opgenomen is en 'ontsloten' wordt in de lichaamsstructuur van het dier dat gekwalificeerd wordt door de psychische, het hoogste aspect waarin het dier subject is. Tegelijkertijd verwijst dat orgaan gezien zijn menselijke afkomst en kenmerken als DNA inhoud, e.d., in zijn biotische subjectfunctie naar de menselijke bron ervan. Dit is er ook de oorzaak van dat het na transplantatie in de mens (hopelijk) goed kan functioneren. Het is hier zinvol erop te wijzen dat hoe langer hoe meer duidelijk wordt hoezeer in de mens het biologische en psychische en persoonlijke samenhangen. Tussen genexpressie, het fysiologisch, immunologisch en psychisch functioneren en persoonlijkheidskenmerken bestaan tal van interacties en vindt onderlinge beïnvloeding plaats (Foss, 1989; Demas & Carlton, 2015).²⁶ Diverse organen als nier²⁷, lever²⁸, pancreas²⁹ en hart³⁰ zijn betrokken in de hormoonhuishouding, produceren hormonen en reageren op andere hormonen in het lichaam of breken hormonen en enzymen af. In een dierlijke omgeving zou door de fysiologisch andere condities als bij de mens, de expressie van de genen en daarmee de fysiologische functies van het orgaan anders kunnen zijn dan in een mens. In hoeverre heeft de groeitijd in het gastdier blijvende invloed op het functioneren van het humane orgaan ook na transplantatie in de mens? Dit is in eerste instantie een empirische vraag, maar wel met medisch-

²⁶ Voor een meer toegankelijke introductie in dit onderzoeksveld, zie Wikipedia-artikel 'Neural top-down control of physiology'; https://en.m.wikipedia.org/wiki/Neural_top%E2%80%93down_control_of_physiology.

²⁷ <http://www.yourhormones.info/glands/kidneys.aspx>

²⁸ <http://www.biology-pages.info/L/LiverHormones.html>

²⁹ <http://www.yourhormones.info/glands/pancreas.aspx>

³⁰ <http://www.biology-pages.info/K/KidneyHormones.html>

ethische implicaties, met name betreffende de veiligheid en integriteit van de patiënt. Bovenstaande analyse maakt ook duidelijk dat het menselijke orgaan in het dier de donor van de menselijke cellen op een bepaalde manier nog altijd representeert, daarnaar in zijn structuur verwijst, hetgeen de relaties waarin het staat (donor, dier, onderzoeker, ontvanger) beïnvloedt. Dus ook de relatie met en de waardering van het gastdier. *Het is vanuit deze rijkgeschakeerde benadering van dingen een reductie, wanneer het menselijke orgaan slechts als 'biologisch materiaal' gezien wordt, waarvan de afkomst niets uitmaakt.*

Dit betoog kan mijn inziens verhelderen waar die afwijzende emotie bij mens-dier chimaeren vandaan komt en ook de emotie van afschuw bij het opeten van dieren met menselijk weefsel door roofdieren. *De ervaring van doorbreking van een beschermende ordening bij het 'maken' van mens-dier chimaeren krijgt hiermee naar mijn inzicht een filosofische plausibiliteit naast de reeds vermelde levensbeschouwelijke plausibiliteit.*

4.4 Techniekfilosofie

Tot besluit van de overwegingen omtrent de ethische wenselijkheid van onderzoek met en toepassing van chimaeren wil ik dit onderwerp nog kort belichten vanuit techniekfilosofie en Wetenschap-techniek-samenleving (WTS)studies.

Een uitvoerige bespreking van techniekfilosofie valt uiteraard buiten het bestek van deze verhandeling. Om in het kort mijn punt duidelijk te maken, haal ik eerst een onderscheid aan dat Avraham Heschel (1993, 95,96) heeft gemaakt. Volgens hem kunnen we in de relatie van de mens tot de hem omringende wereld, twee fundamenteel verschillende houdingen onderscheiden, nl. respectievelijk 'waardering' en 'manipulatie'. In de verhouding van waardering ziet de mens "in hetgeen hem omringt dingen om te aanvaarden, te begrijpen, op prijs te stellen of te bewonderen". In de verhouding van manipulatie ziet de mens "in hetgeen hem omringt dingen om te hanteren, krachten om te beheersen, voorwerpen om in gebruik te nemen". En, zo stelt Heschel, een leven dat geheel gekenmerkt wordt doormanipulatie is de dood van de transcendentie, van het besef dat de mens zijn waarneembare verschijningsvorm overstijgt. En de betekenis, de waarde van de verhouding van 'waardering' acht Heschel zo groot dat "waardering van 'waardering' de fundamentele vooronderstelling lijkt te zijn van ons voortbestaan" (zie ook Jochemsen, 2000, 181-208). Manipulatie speelt een belangrijke rol in het menselijke bestaan maar binnen het kader van een houding die door waardering wordt gekenmerkt.

Analyses van het denken van Heidegger over techniek sluiten hierbij aan. Visser (2014) geeft een diepgaande analyse van Heideggers 'Die Frage nach der Technik'. Hij maakt daarin duidelijk dat volgens Heidegger – en Visser zelf sluit zich daarbij aan- techniek een vorm is van 'ontbergen', het tevoorschijn laten komen van iets dat in de werkelijkheid zelf besloten ligt, maar als het ware in windsels gewikkeld. De mens is geroepen om ook met zijn techniek de werkelijkheid als het ware uit te nodigen zich te 'ontbergen', iets van haar geheim te tonen (Visser, 2014, 95, 125). Het moet gaan om een tevoorschijn-brengend ontbergen. De mens moet zich niet opstellen als heer maar als herder van het zijn (Visser, 2014, 137). Dit correspondeert mijns inziens met Heschels houding van waardering. Deze wijst interventies niet af, maar doet die vanuit een houding van openheid voor de werkelijkheid zelf, van vrijheid ten opzichte van doelen die we met gebruikmaking van de werkelijkheid willen realiseren. Zoals men een houding van openheid en ontvankelijkheid nodig heeft om een waar kunstwerk te leren verstaan. De moderne techniek daarentegen, 'ontbergt' op een tevoorschijn-vorderende manier, op een manier die met machtsvertoon de natuur wil dwingen aan

subjectieve voorkeuren tegemoet te komen; een manier die vanuit de menselijke doelen de natuur instrumentaliseert. Dit correspondeert met een verzelfstandiging van Heschels houding van manipulatie.

Dit is geen anti-techniek houding in het algemeen. Het is goed hier te onderscheiden tussen de moderne techniek en de ambachtelijke techniek. Laatstgenoemde gaat veel meer uit van het menselijke handelen en 'uitproberen' in alledaagse praktijken, waarbij dat handelen ligt ingebed in een bredere normatieve opvatting van wereld en leven. De moderne techniek daarentegen is gebaseerd op abstracties (m.n. afzien van het individuele geval, gericht op algemene wetmatigheden, hetgeen een veralgemenisering inhoudt) die ook de moderne wetenschap kenmerken met als gevolg een karakter zoals hierboven aangeduid (Schuurman, 1990,17-20). Dit abstracte karakter van wetenschap, inclusief technologie³¹ houdt in dat een heilzaam gebruik van de resultaten in de vorm van technieken erom vraagt dat ze weer ingevoegd worden in een normatief verstaan van de contexten waarin ze worden gebruikt. Anders wordt de natuur in de greep genomen opdat ze het verlangde zal leveren (fossiele grondstoffen, moderne geïndustrialiseerde landbouw en intensieve veehouderij; 96). Die houding doet de werkelijkheid geen recht. Een observatie van de techniekfilosoof Feenberg (2010) sluit hierbij aan. In de laatste van zijn tien paradoxen die hij beschrijft ten aanzien van de moderne techniek schrijft hij: *"The conqueror of nature is despoiled by its own violent assault. This paradox has two implications. On the one hand, when "humanity" conquers nature, it merely arms some humans with more effective means to exploit and oppress other humans who, as natural beings, are among the conquered subjects. On the other hand, as we have seen, actions that harm the natural environment come back to haunt the perpetrators in the form of pollution or other negative feedback from the system to which both conqueror and conquered belong. In sum, the things we as a society do to nature are also things we do to ourselves"*.

Het is in dit verband goed ons te realiseren dat ook meer in het algemeen de moderne wetenschap en techniek ons enerzijds veel goeds gebracht hebben. Maar dat tegelijkertijd bepaalde grote mondiale problemen van duurzaamheid, klimaatverandering en voedselzekerheid het gevolg zijn van wat we als successen daarvan zagen. Er lijkt in de moderne wetenschappelijk-technische benadering van de wereld een tendens tot ongewenste grensoverschrijdingen te zitten (Schuurman, 1998). Naar mijn inzicht manifesteert het 'maken' van chimaeren met de diverse genetische modificaties van het dier en het technisch inbrengen van hPS-cellen in een dierlijk embryo een houding van manipulatie (Heschel) die geneigd is te zeer grenzen te overschrijden. Het doel is op zichzelf wenselijk, de (veilige) haalbaarheid blijft een grote vraag, en de methode lijkt me vooral uiting van een omgang met de natuurlijke werkelijkheid die in bredere zin onze samenleving voor grote (duurzaamheids)problemen stelt.

In onze samenleving bestaat een sterke neiging gezondheidsproblemen te begrijpen in termen van medisch-technische problemen waarvoor de geneeskunde een oplossing moet bieden. En gelukkig kan de geneeskunde in veel gezondheidsproblemen veel betekenen. Maar wanneer de medische mogelijkheden de enige bron zijn van hoop op een leven dat we nog de moeite waard vinden dan dreigt een totale medicalisering van leven en samenleving. Temeer wanneer we vanuit de splitsing van privé en publiek de individuele autonomie als hoogste waarde (blijven) hanteren. Er zijn altijd wel mensen die welke mogelijkheid dan ook zullen willen aangrijpen bij een ernstig gezondheidsprobleem. Als individuele autonomie betekent dat die mogelijkheden dan ook

³¹Vaak worden de termen technologie en techniek door elkaar gebruikt; maar technologie is de wetenschap van techniek en als alle modern wetenschap gekenmerkt door abstracties; technieken zijn de resultaten van de technologie.

beschikbaar gesteld moet worden dan beperken alleen nog grenzen van technische aard en veiligheid de ontwikkelingen en niet meer breed, zij het niet algemeen gedeelde ethische opvattingen (Mul, de, 2003).

Heidegger meent, dat de hoogste waardigheid van de mens erop berust dat hij de “onverborgenheid, en daarmee (.....) de verborgenheid van elk wezen op aarde te hoeden” heeft (Visser, 2014, 137). Wanneer techniek dat doet dan draagt ze bij aan bescherming van de humaniteit door, aldus Visser, ‘ons attent te maken op zowel een oorspronkelijker wezenservaring als een oorspronkelijker zin van ons eigen bestaan als mens’ (Visser, 2014, 138).

Wat betekent dit voor het omgaan met techniekontwikkeling in onze cultuur? Slechts enkele opmerkingen hierover. Een benadering van de techniek die ervan uitgaat dat de werkelijkheid zelf zin, betekenis in zich bergt en dat de techniek een zin-ontsluitende taak heeft (vgl. Heidegger) bieden Verkerk et al. (2007). Het betekent zeker geen algemene techniek-afwijzende houding. Wel een houding die technische ontwikkelingen op hun waardeoriëntatie bevraagt. De techniekfilosoof Peter Paul Verbeek ziet vertrouwdheid met techniek als onderdeel van onze leefwereld. Techniek geeft vorm aan de wijze waarop we mens zijn. Daarbij verandert techniek wel onze praktijken en relaties, maar volgens Verbeek moeten en kunnen we dat als individu en als samenleving hanteren (Verbeek, 2006). In een later artikel werken Kiran en Verbeek deze visie op techniek nog verder uit en stellen dat techniek als constitutief voor het menselijke bestaan zelfs kan bijdragen aan de ‘Zelfzorg’ in Heideggeriaanse zin, zij het op andere wijze dan Heidegger zelf voorzag (Kiran & Verbeek, 2010, 424). Hun kritiek op een instrumentele benadering van techniek als iets uitwendigs aan het menselijke bestaan, deel ik, evenals het inzicht dat ‘aangelegd zijn’ op techniek (in brede, algemene zin) kenmerk is van de mens. Ook dat technieken de mensen in staat stellen tot nieuwe wijzen van staan in de wereld, waarmee ze aan hun omgeving andere betekenissen toekennen. Ook Smits (2006) is positief over de mogelijkheid om de (vermeende) ‘monsters’ van de moderne techniek te domesticeren. Maar het niet onderscheiden van de eigen aard van de moderne techniek in combinatie met de een dominantie van Heschels houding van ‘manipulatie’ (zie boven), leidt mijns inziens tot een onderschatting van de potentieel misvormende macht van de door abstracties gekenmerkte moderne techniek, wanneer die zonder meer grootschalig in onze leefwereld wordt toegepast en niet wordt ingevoegd in een normatief verstaan van de natuurlijke en sociale omgeving. Dit laatste zou ik als domesticatie van de techniek willen zien. Dat die domesticatie nodig is, al was het alleen al om te sterke maatschappelijke onrust te voorkomen, is wel duidelijk. Uitbannen van technologie en technieken is niet mogelijk zo dat al wenselijk zou zijn. Maar naar mijn inzicht is voor die domesticatie beslist nodig dat we de waarde van individuele keuzevrijheid inkaderen in een zo breed mogelijk gedeelde visie op het goede leven waarin de ervaringen van het belang van ordeningen die het leven vertrouwd en veilig houden, zoveel mogelijk worden gehonoreerd. En waarin techniek al vanaf de ontwerpfase genormeerd wordt door dergelijke fundamentele ordeningen (vgl. Schuurman, 1990, 100-106; Verkerk et al. 2007, 243-263). Wat deze in concrete situaties precies zijn en wat hun normativiteit inhoudt voor techniekontwikkeling is niet bij voorbaat duidelijk. Dit vraagt om voortgaande bestudering van ontwikkelingen en een voortgaande maatschappelijke dialoog over wat dan die ordeningen zijn die het leven vertrouwd en veilig houden en hoe we daarmee omgaan in regelgeving.

Dit houdt naast een voortgaande bezinning en dialoog over normering van medische-technische ontwikkelingen ook een dialoog in over *andere manieren* om met de kwetsbaarheid van onze gezondheid om te gaan, dan via medisch-technische beheersing, bijvoorbeeld zoals vorm krijgt in

godsdiensden maar ook in het denken over levenskunst³² (Frank, 1998). In deze dialoog dienen ook vertegenwoordigers van religieuze en levensbeschouwelijke tradities expliciet uitgenodigd te worden tot deelname.

Tussenstand 4

Tot welke conclusie leidt deze beschouwing over techniekfilosofie ten aanzien van het werken met chimaeren?

De centrale vraag is of het tot stand brengen van mens-dier chimaeren op zich al niet uitdrukking is van een benadering van de werkelijkheid waarin gepoogd wordt de werkelijkheid, de natuur, naar onze hand te zetten op een wijze die ingaat tegen de natuur in normatieve zin (zie boven). En die daarom een vorm is van dwang waarin ordeningen veronachtzaamd worden wat nieuwe problemen zal oproepen. Naar mijn inzicht moet deze vraag, in elk geval vooralsnog met 'Ja' worden beantwoord. De vervolgvraag is dan of deze techniek zodanig gedomesticeerd, d.w.z. genormeerd kan worden, dat het kweken van organen voor patiënten mogelijk wordt met vermindering van de ernstige risico's voor patiënten en de langere termijn nadelige implicaties voor de samenleving? In het licht van deze beschouwing tot nu toe betwijfel ik dat, zowel op biologische en medisch-technische als op ethische gronden.

In elk geval dient eerst meer dierexperimenteel onderzoek plaats te vinden, en serieus gekeken te worden naar alternatieve waaraan niet de genoemde ethische bezwaren kleven.

4.5 Alternatief

Een ethisch principe bij de beoordeling van nieuwe technieken is het subsidiariteitsprincipe. Dit stelt, toegepast op het onderhavige onderwerp, dat voor de oplossing van een probleem die techniek de voorkeur verdient die het doel realiseert met de minste negatieve effecten of implicaties. In het eerste hoofdstuk waarin de wetenschappelijke stand van zaken wordt weergegeven, is reeds melding gemaakt van een alternatief voor het kweken van organen in dieren, namelijk kweken van PS-cellen in vitro, in combinatie met nieuwe materialen op zodanige wijze dat (mini-)organen in weefsel- of orgaankweek gegroeid worden die naar de patiënt getransplanteerd kunnen worden. Ik wil hierover nog iets meer naar voren brengen.

Allereerst wijs ik op een serie (populaire) artikelen van de Nederlandse Transplantatiestichting (2014), waarin onder de serietitel 'De toekomst van transplantatie', ontwikkelingen in de geneeskunde worden genoemd die kunnen (gaan) bijdragen aan het opheffen van het tekort aan organen voor transplantatie. Naast het in deze verhandeling besproken kweken in chimaere dieren, gaan onderzoekers ook in op 'organen uit 3 D printers' en het gebruik van lichaamsstamcellen ter ondersteuning/ herstel van een falend orgaan.³³

Recent worden aanzienlijke vorderingen gemaakt met het kweken van PS-cellen in vitro, ook in 3D-kweek, door diverse materialen te gebruiken die als 'steigers', draagmateriaal dienen voor de groei van de cellen in driedimensionale structuren die zich tevens differentiëren tot cellen van een specifiek orgaan (Gupta et al, 2016; Bredenoord et al., 2017). Vooralsnog bieden deze ontwikkelingen vooral een alternatief voor diermodellen voor humane ziekten, geneesmiddelenonderzoek en toxicologie, toepassingen waarvoor men ook het onderzoek met chimaeren wil voortzetten. Maar als

³² Zie voor een eerste benadering bijvoorbeeld <http://academievoorlevenskunst.nl/wat-is-levenskunst-2/> en http://www.weetendurf.nl/schoolvoordelevenskunst/files/paideia/Artikel_Filosofie_van_de_levenskunst.pdf

³³ <http://www.transplantatiestichting.nl/nieuws/de-toekomst-van-transplantatie-3d-printen-van-organen>

deze weefselkweek daarvoor een goed en minder omstreden alternatief vormt, zou dat in elk geval geen reden meer zijn om met het chimaeren-onderzoek door te gaan. Tegelijkertijd ligt de belangrijkste rede voor het chimaeren-onderzoek in de belofte van orgaankweek voor patiënten. Het is de verwachting van onderzoekers dat stamcelkweek en in vitro orgaankweek zal leiden tot behandeling van patiënten die nu een donororgaan nodig hebben (De Lau & Clevers, 2016; Taniguchi & Takebe, 2015; Liu et al, 2013). De wetenschappelijke obstakels lijken niet groter dan bij de gerichte benadering van chimaeren IBC techniek, zie Deel I, p. 9 en paragraaf 4.2.2). Wel zijn ook aan deze aanpak ethische kwesties verbonden die nader bezinning vereisen (Bredenoord et al., 2017), maar die lijken minder ingrijpend dan de problemen verbonden aan de chimaera benadering. Op een ethische vraag die bij dit alternatief kan opkomen, wil ik nog ingaan. Hierboven is betoogd dat tegen het kweken van organen via mens-dier chimaeren ethische bezwaren kunnen worden aangevoerd die samenhangen met het onnatuurlijke karakter ervan. Maar gelden diezelfde bezwaren dan niet bij kweken in vitro, dat is toch ook onnatuurlijk? Anders gezegd, waarom zou het kweken van een orgaan in een dier ethisch problematischer zijn dan het kweken in het laboratorium? Mijns inziens zijn er redenen om die twee in ethisch opzicht toch te onderscheiden.

- Bij het doen groeien van een orgaan in een dier via gerichte chimaera-vorming, vormt het orgaan een onderdeel van het dier en wordt (grotendeels) door het dier in regie genomen; er vindt vermenging plaats van dierlijke en menselijke biomoleculen, wellicht inclusief DNA. Anders gezegd, in het dier is de ontwikkeling van een menselijk orgaan niet iets van alleen menselijke cellen. Daarentegen bij het kweken in vitro blijven de menselijke cellen en organen op zichzelf, er vindt geen vermenging plaats met biomateriaal van andere soorten.
- Bij groeien van humane organen in chimaere dieren wordt dus een chimaera tot stand gebracht; tegen deze vermenging kunnen ethische bezwaren worden aangevoerd die met name in de paragraaf 'Onnatuurlijk' zijn uiteengezet. Bij in vitro kweek van organen worden geen onnatuurlijke wezens tot stand gebracht, ook al is de in vitro groei voor de cellen/organen op zichzelf ook onnatuurlijk omdat de natuurlijke situatie maar ten dele kan worden nagebootst. Er wordt niet een wezen tot stand gebracht dat juist door het doorbreken van een ervaren ordelijkheid, afwijzing, of ten minste reserves oproept (zie boven).
- Hoewel het niet om geheel vergelijkbare situaties gaat, kan de analogie met in vitro fertilisatie het verschil ook verhelderen. De in vitro fertilisatie bij mensen wordt in onze samenleving breed geaccepteerd. De gedachte dat bij paring van chimaere dieren waarbij de gonaden vermenselijkt zijn, een menselijk embryo tot stand zou komen, wordt algemeen afgewezen (zie Deel I, p.12; hs.1, en paragraaf 4.2.2 onder a). En ook, minder ingrijpend, het laten plaatsvinden van een bevruchting van een menselijke eicel met een zaadcel in een dierlijke lichaam, bijvoorbeeld via de eerder bij kunstmatige voortplantingsbehandelingen wel gebruikte GIFT techniek³⁴, om vervolgens het embryo via uitspoeling weer 'in handen' te krijgen en over te brengen naar de beoogde moeder, zal op weinig steun kunnen rekenen. Ook al zou de dierlijke omgeving voor de allereerste groei van het embryo mogelijk beter kunnen zijn dan de groei in vitro. Nogmaals, deze situatie is op een aantal punten anders dan bij orgaankweek in dieren maar het voorbeeld maakt wel duidelijk dat een kweek in vivo in dieren niet zonder meer ethisch equivalent is met een kweek in vitro.

³⁴ Bij de GIFT worden zaad- en eicel in de eileider van de vrouw ingespoten zodat de bevruchting ook in het lichaam van de vrouw plaatsvindt.

Nu kan men betogen dat het subsidiariteitsprincipe in dit geval, waarin het vooral gaat om het probleem van het orgaantekort waarvoor geen andere oplossing voor handen lijkt, er juist vraagt om alle potentiële mogelijkheden om het probleem te verhelpen, actief te onderzoeken. Dat zou betekenen dat zowel de chimaera-benadering als de in vitro organoïden-benadering verder onderzocht en ontwikkeld zouden moeten worden. We weten immers niet welke tot een aanvaardbare behandeling van patiënten met orgaan-falen kan leiden en eventueel bij welke dat als eerste kan gebeuren. In deze redenering wordt het subsidiariteitsprincipe toegepast op het zoeken naar een oplossing van het probleem van het orgaantekort. Er is mijns inziens ook reden om het te hanteren bij het beantwoorden van de vraag of het wenselijk is in beide genoemde technieken te investeren om hoe dan ook het probleem zo spoedig mogelijk aan te pakken. Wanneer we het subsidiariteitsprincipe toepassen op deze vraag zijn er goede redenen om wel een keuze te maken en wel voor de ontwikkeling van de in vitro kweek van organoïden, in plaats van tegelijkertijd te investeren in twee potentiële maar onzekere en dure behandelingsopties. Een voordeel van deze benadering is de afwezigheid van niet goed in te schatten risico's op gezondheidsproblemen, niet alleen van de behandelde patiënten maar van grotere bevolkingsgroepen.

Daarbij komt dan nog het principe van (verdelende) rechtvaardigheid dat onder spanning komt te staan wanneer heel veel geld besteed wordt aan een relatief kleine groep patiënten. Ik ken geen berekeningen van de kosten per behandelde patiënt maar het lijkt mij dat de orgaankweek met behulp van chimaeren duurder zal zijn dan de behandeling met in het laboratorium gekweekte cellen en organoïden. Deze kwestie vraagt wel om nadere analyse.

Alles bij elkaar genomen, ligt het dan ook meer voor de hand om in te zetten op de ontwikkeling van hierboven genoemde alternatieven voor orgaantransplantatie dan op de benadering via chimaervorming.

5. Conclusies en aanbevelingen

Conclusies

Het onderzoek met mens-dier chimaere organismen zou een bijdrage kunnen leveren aan medisch-wetenschappelijk onderzoek naar ziekten bij mensen en hun behandelingen en zou in potentie zoveel transplanteerbare organen kunnen 'produceren' dat het tekort aan organen opgelost zou kunnen worden. Deze verwachtingen kunnen op zichzelf een belangrijk motief bieden voor het realiseren van dergelijk onderzoek.

Tegelijkertijd zijn er bij dat onderzoek en met name bij die wijze van orgaanverwerving serieuze vragen te stellen dan wel bezwaren aan te voeren. Ik orden ze in drie clusters.

1) Het is volstrekt onzeker of deze ontwikkeling inderdaad zal leiden tot het gericht groeien van een aantal diverse, goed functionerende humane organen waarvan transplantatie naar patiënten voldoende veilig geacht kan worden.

- zal het mogelijk blijken om naast de alvleesklier (waarvoor een geschikte mutatie is gevonden, Hs. 1, p.) ook gericht andere organen in het gastdier te doen groeien die volledig uit humane cellen bestaan, dus inclusief bloedvaten, zenuwen en eventueel steunweefsel?
- wat betekent de ontwikkeling in het dier voor het fysiologische functioneren van het orgaan in de veelheid van interacties die normaal tussen veel vitale organen en het lichaam als geheel bestaan?
- In hoeverre kan gegarandeerd worden dat potentieel gevaarlijke PERV- of andere virale sequenties meegaan naar de patiënt (het is onwaarschijnlijk is dat alle potentieel gevaarlijke sequenties kunnen worden uitgeschakeld; moleculair biologische technieken zijn niet 100% nauwkeurig).

2) Nu kan men betogen dat onderzoek nodig is om dergelijke vragen te beantwoorden. Maar men kan ook betogen dat de onzekerheden en de blijvende risico's zo serieus zijn dat uit het oogpunt van subsidiariteit beter op andere mogelijkheden ingezet kan worden. Het in vitro kweken van stamcellen, weefsels en organoïden maakt een zodanige ontwikkeling door dat deze als een serieus alternatief gezien kan worden. Ditzelfde zou kunnen gelden voor 3D printen van organen en evt. voor nog andere technieken). Ook hiervoor zijn er onzekerheden en is onduidelijk op welke termijn die ontwikkeling tot aanvaardbare behandelingen zal leiden voor patiënten die op een wachtlijst staan voor een orgaan. Maar hierbij bestaan niet de risico's op een ongewenste besmetting met virale DNA sequenties.

Daarbij kan nog aangevoerd worden dat uit het oogpunt van verdelende rechtvaardigheid het moeilijk te verdedigen lijkt (maar nadere studie zou dat moeten staven of tegenspreken) dat voor een epidemiologisch gezien niet heel grote groep in twee onzekere en kostbare onderzoekslijnen wordt geïnvesteerd waarbij, als de chimaera-benadering wel zou slagen, het ook om heel kostbare behandeling gaat. (Dit nog los van andere ethische bezwaren, zie punt 3).

Voor wat betreft het onderzoek aan ziektemodellen, geneesmiddelenonderzoek en toxicologie biedt de weefsel- en orgaankweek in vitro ook veel mogelijkheden.

3) Last but not least, is in het bovenstaande betoogd dat tegen het maken van chimaeren en het kweken van humane organen in dieren voor transplantatie naar mensen ook ethische bezwaren zijn

aan te voeren die samenhangen met opvattingen en ervaringen van een ordelijkheid in de wereld en het menselijke bestaan die nodig is om het samen - leven te laten floreren. Heel kort: het is zeer wel mogelijk dat deze wijze van omgaan met mens en dier het verstaan van het menselijke bestaan als lichamelijk bestaan zal veranderen. Het kan de instrumentalisering van het lichaam en van de natuur meer algemeen, o.a. van dieren, en de illusie van technische maakbaarheid van leven en gezondheid bevorderen op een wijze waarvan de implicaties voor onze samenleving op termijn niet zijn te overzien. Wetenschap en techniek zijn belangrijke middelen voor menselijk (over)leven; maar een eenzijdig vertrouwen daarop kan leiden tot een streven naar totale beheersing die juist de menselijkheid zal verdringen.

Aanbevelingen

- a) De Embryowet (art. 25b) en het verbod op xeno-transplantatie in de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV art. 6a) worden nu niet veranderd. In aansluiting bij het standpunt van de Minister blijft het langer dan 14 dagen (in vitro en in vivo) laten groeien van mens-dier chimaeren, ook wanneer die tot stand gebracht zijn met hES cellen en iPS cellen, vallen onder het verbod in de embryowet; het verbod om 'kweekorganen' uit mens-dier chimaeren te transplanteren naar patiënten blijft gehandhaafd op basis van de WBMV.
- b) Het bestaande onderzoek naar alternatieve benaderingen zoals het in vitro kweken van weefsels en organen (organoïden) met behulp van hPS-cellen en mogelijk 3 D printen, wordt geëvalueerd en de twee meest kansrijke onderzoekslijnen worden bevorderd, evenals de ontwikkeling van behandelingen op basis daarvan.
- c) Onderzoek met dier-dier chimaeren, waarbij een veel langere kweek van chimaeren mogelijk is dan bij mens-dier chimaeren is toegestaan, krijgt, voor zover dat nodig zou zijn, de ruimte en een extra impuls, bij voorkeur, in overleg met het veld, geconcentreerd in een beperkt aantal centra, ter bevordering van de kwaliteit en verhoging van de kans op wetenschappelijke voortgang. Voor zover ethisch toelaatbaar geacht door dierethiekcommissie(s) ook met niet-menselijke primaten als donor van PS-cellen en ontvanger van organen uit varkens. Hiermee kunnen biologische problemen en veiligheidskwesties onderzocht worden.
- d) Mocht na een bepaald aantal jaren, bijvoorbeeld 10 jaar, blijken dat de in-vitro benadering niet tot (voldoende) klinische resultaten leidt, en dat het dierexperimenteel onderzoek met chimaeren, inclusief (gerichte) mens-dier chimaeren tot 14 dagen aangeeft dat de mogelijkheden van orgaangroei in dieren reëel en voldoende veilig gerealiseerd kan worden en dat uit de dan gevoerde maatschappelijk dialoog blijkt dat de onder 3) genoemde onwenselijke maatschappelijke en culturele veranderingen niet te verwachten zijn, dan dient in het licht van de dan ontstane situatie aanbeveling a) opnieuw overwogen te worden. Voorwaarde is dan wel dat er niet gewerkt wordt met hES-cellen van embryo's die daardoor verloren gaan.

Tot slot, ter overweging

De bespreking van dit onderwerp deed me denken aan de woorden die de Engelse dichter T.S. Eliot, bisschop Thomas Moore in de mond legt:

“You think me reckless, desperate and mad.

You argue by results, as this world does,

To settle if an act be good or bad.

You defer to the fact. For every life and every act

Consequence of good and evil can be shown.

And as in time results of many deeds are blended

So good and evil in the end become confounded.”

Uit: “Murder in the Cathedral”

Dankbetuiging

Ik wil Theo Boer, Bernice Bovenkerk, Henk Geertsema, Gerrit Glas, Everhard de Jong en Wolter Oosterhuis hartelijk dank voor kritische kanttekeningen bij een eerdere versie van delen van dit manuscript en Elisa Garcia en Martijn Vrijswijk voor hun meedenken over ethische aspecten van het onderwerp. Het resultaat blijft geheel voor verantwoordelijkheid van de auteur.

Referenties

- Been, W de., Taekema S. (2012), De verstregeling van feiten en waarden: onjuist of juist onvermijdelijk?, in: Feteris, E.T., e.a. (red), Gewogen oordelen. Essays over argumentatie en recht. Den Haag: Boom, pp. 327-337.
- Blum B, Benvenisty N. (2009). The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells. *Cell Cycle*, 8 (23), 3822–3830. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.8.23.10067> gedownload op 21 oktober 2016.
- Boer, T (eindred). (2009). *Bezinning op het levensbegin: Verzamelde opstellen van Henk Jochemsen*. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn Motief.
- Bourret, R., Martinez, E., Violla, F., Giquel, C., Thonnat-Marin, A., & Vos, J. D. (2016, 06). Human–animal chimeras: Ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs. *Stem Cell Research & Therapy Stem Cell Res Ther*, 7(1). <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-016-0345-9>.
- Bovenkerk, B., Nijland, H. (2016). Het onnatuurlijkheidsargument en de rashonden problematiek. *Podium voor Bio-ethiek*, 23 (14),15-17.
- Bredenoord, A.L., Clevers, H., 2 Juergen A. Knoblich J.A. (2017). Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology. *Science* 355, eaaf9414.
- Choi, J., Soohyun Lee, S., Mallard W., Kendell Clement, K., & Hochedlinger, K. (2015). A comparison of genetically matched cell lines reveals the equivalence of human iPSCs and ESC's. *Nature Biotechnology*, 33, 1173–1181; <http://www.nature.com/nbt/journal/v33/n11/abs/nbt.3388.html>
- Davies, S.R., Kearnes, M. B., Macnaghten Phil M. (2009). 'All things weird and scary': Nanotechnology, theology and cultural resources. *Culture and religion*, 10(2), 201-220.
- Degeling C., Irvine, R., Kerridge, I.(2014). Faith-based perspectives on the use of chimeric organisms for medical research. *Transgenic research*, 23, 265-279.
- Demas, G.E., & Carlton, E.D. (2015). Ecoimmunology for psychoneuroimmunologists: Considering context in neuroendocrine–immune–behavior interactions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 44, 9–16.
- Desmet, P.A., Roeser, S. (2015). Emotions in design for values. In Hoven, J. van den, et al., (eds). *Handbook of ethics, values and technological design*. Dordrecht: Springer, 203-219. https://encrypted.google.com/#q=doi:+10.1007%2F978-94-007-6970-0_6&*
- Deutscher Ethikrat. (2011). *Mensch-Tier- Mischwesen in der Forschung*. Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat; <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-mensch-tier-mischwesen-in-der-Forschung.pdf>
- Dooyeweerd, H. (1984). *A new critique of theoretical thought*. Vol I-IV. Ontario: Paidia (oorspr. uitgave 1936-1936).
- Eberl, J.T., Ballard, R.A. (2009). Metaphysical and ethical perspectives on creating animal-human chimeras. *Journal of medicine and philosophy*, 34, 470-486. doi:10.1093/jmp/jhp035.frank.
- Burcin Ekser, B., Rigotti, P., Gridelli, B., Cooper, D.K.C. (2009). Xenotransplantation of solid organs in the pig-to-primate model. *Transplant Immunology*, 21 (2), 87-92.
- Feenberg, A. (2010). Ten paradoxes of Technology. *Techné* 14 (1); gedownload 6 Januari 2017 van <https://www.sfu.ca/~andrewf/paradoxes.pdf>; laatst geopend 3 februari 2017
- Ferry, L. (2009). *Beginnen met filosofie*. Amsterdam: Maarten Muntinga.
- Fiester, A., Düwell, M. (2009). Ethical Issues Raised by Chimeras and Hybrids – An Overview. In Taupitz & Weschka, 2009, 61-78.
- Foss, L. (1989). The challenge to biomedicine: A foundations perspective. *J Med Philosophy*, 14, 165-91.
- Frank, A.W. (1998). Just Listening: Narrative and Deep Illness. *Families, Systems & Health*, 16 (3), 197-212.
- Glas, G. (1995). Ego, self, and the body. An assessment of Dooyeweerd's Philosophical anthropology. In: Griffioen, S., & Balk, B. *Christian philosophy at the close of the twentieth century. Assessment and perspective*. Kampen: Kok, 67-78
- Glas, G. (2001). *Angst-beleving, structuur, macht*. Amsterdam: Boom.
- Greely, H. T., Cho, M. K., Hogle, L. F., & Satz, D. M. (2007). Thinking About the Human Neuron Mouse. *The American Journal of Bioethics*, 7(5), 27-40. doi:10.1080/15265160701290371.
- Groth, C.G. (2007). The potential advantages of transplanting organs from pig to man: A transplant Surgeon's view. *Indian J Urol*. 23(3), 305–309. doi: 10.4103/0970-1591.33729.

- Gupta N., Liu, J.R., Patel, B., (.....) Gupta, V. (2016). Microfluidics-based 3D cell culture models: Utility in novel drug discovery and delivery research. *Bioengineering & Translational Medicine*, 1, 63-81.
- Haber M.H., Benham, B. (2012). Reframing the ethical issues in part human animal research: the unbearable ontology of inexorable moral confusion. *The American journal of bioethics*, 12(9), 17-25.
- Habermas, J. (2001). *Die Zukunft der menschlichen Natur: Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik?* Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Hale, B. (2009). Dignity. *Journal of Social Welfare and Family Law*, 31(2), 101-108; Zie ook <http://dx.doi.org/10.1080/09649060903043489>
- Han, X., Chen, M., Wang, F., Windrem, M., Wang, S., Shanz, S., . . . Nedergaard, M. (2013, 03). Forebrain Engraftment by Human Glial Progenitor Cells Enhances Synaptic Plasticity and Learning in Adult Mice. *Cell Stem Cell*, 12(3), 342-353. doi:10.1016/j.stem.2012.12.015.
- Heschel, A.J. (1993). *Wie is de mens?* Baarn: Ten Have, 95, 96.
- Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). (2007). *Hybrids and chimeras. A report on the findings of the consultation*, p. 11; <http://www.sciencewise-erc.org.uk/cms/assets/Uploads/Project-files/Hybrid-Chimera-Embryos-Report>, gedownload 28 december 2016.
- Hyun, I. (2016). What's Wrong with Human/Nonhuman Chimera Research? *PLOS Biology PLoS Biol*, 14(8). doi:10.1371/journal.pbio.1002535.
- Ibrahim Z, Busch J, Awwad M, Wagner R, Wells K, Cooper DKC. (2006). Selected physiologic compatibilities and incompatibilities between human and porcine organ systems. *Xenotransplantation*, 13, 488–499.
- Junying, Yu et al. (2007) Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic cells. *Science* 318, 1917-1920.
- Jochemsen, H. (1995). Nut en keuzevrijheid in de gezondheidszorg. *Tijdschrift voor Geneeskunde en ethiek*, 5(1), 8-12.
- Jochemsen, H. (red.) (2000). *Toetsen en begrenzen. Een ethische en politieke beoordeling van de moderne biotechnologie*. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn. 181-208.
- Jochemsen, H. (2013). An ethical foundation for careful animal husbandry. *NJAS* 66, 55– 63; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.njas.2013.05.011>
- Jochemsen, H. (2016) *Verantwoord omgaan met humane stamcellen*. In: Roelen, B. A. *Stamcellen: Wetenschap, werkelijkheid en fictie*. Den Haag: Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij, 24-25.
- Jones, D. A. (2009). What does the British public think about human-animal hybrid embryos? *Journal of Medical Ethics*, 35(3), 168-170. doi:10.1136/jme.2008.026336.
- Kiran, A.H., Verbeek, P.P. (2010). Trusting Our Selves to Technology. *Know Techn Pol*, 23, 409–427.
- Kass, L. (1998). *The wisdom of repugnance: why we should ban the cloning of humans*. *Valparaiso University Law Review*, 32 (2), pp.679-705.
- Karpowicz, P., Cohen, C. B., & Kooy, D. V. (2004, 04). It is ethical to transplant human stem cells into nonhuman embryos. *Nature Medicine*, 10(4), 331-335. doi:10.1038/nm0404-331.
- Kytälä, A., Moraghebi, R., et al. (2016). Genetic Variability Overrides the Impact of Parental Cell Type and Determines iPSC Differentiation Potential. *Stem Cell Reports*, 6 (2), 200-2012. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.12.009.
- Kiran, A.H. & Verbeek P.P. (2010). Trusting Our Selves to Technology. *Know Techn Pol*, 23, 409–427. doi: 10.1007/s12130-010-9123-7.
- Kuiper, R.(2009). *Moreel kapitaal. De verbindingskracht van de samenleving*. Amsterdam, Buijten & Schipperheijn.
- Langley, G. & D’Silva, J. (1998). *Animal organs in humans: uncalculated risks and unanswered questions. A report produced jointly by British Union for the Abolition of Vivisection and Compassion in World Farming*; gedownload 9 december 2016 van <https://www.ciwf.org.uk/media/3816926/animal-organs-in-humans.pdf>.
- Lau, W de., Clevers, H. (2016). Gekweekte mini-organen. In *Stamcellen. Wetenschap, werkelijkheid en fictie*. Cahier 35 (2), 48-52.
- Liu, Y., Yang, R., He, Z., Gao, W-Q. (2013). Generation of functional organs from stem cells. *Cell Regeneration*, 2,1; <http://www.cellregenerationjournal.com/content/2/1/1>
- Macnaghten, P., Davies, S. R., & Kearnes, M. (2015, 06). Understanding Public Responses to Emerging Technologies: A Narrative Approach. *Journal of Environmental Policy & Planning*, 1-19. doi:10.1080/1523908x.2015.1053110

- Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2013). Standpunt op evaluatie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting. Brief aan de Tweede Kamer d.d. 11 juli 2013, Kenmerk 124775-105375-PG.
- Mul, J. de. (2003). Toevallig leven. *Filosofie Magazine* 6; <https://www.filosofie.nl/nl/artikel/30719/index.html>; laatst geopend 3 februari 2017
- Nuffic Council on Bioethics. (2015). Ideas about naturalness in public and political debates about science, technology and medicine. Analysis paper; verkregen van <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Naturalness-analysis-paper.pdf>; laatst geopend 24 januari 2017.
- Ogle, B.M., Butters K.A., ...Platt, J.L. (2004). Spontaneous fusion of cells between species yields transdifferentiation and retroviral transfer in vitro. *FASEB Journal*, 18(3), 548-50.
- Onions, D., Cooper, D.K.C., Alexander, T.J.L., Yamanouchi, K. (2000). An approach to the control of disease transmission in pig-to-human xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 143-155.
- Palacios-González, C. (2015). Human dignity and the creation of human–nonhuman chimeras. *Medicine, Health Care and Philosophy Med Health Care and Philos*, 18 (4), 487-499. doi:10.1007/s11019-015-9644-7.
- Reardon, S. (2015). New life for pig organs. *Nature*, 527, 152-155.
- Roelen, B. A. (2016). Stamcellen: Wetenschap, werkelijkheid en fictie. Den Haag: Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij, 7-23.
- Roeser, S. (2010, 10). Emotional Engineers: Toward Morally Responsible Design. *Science and Engineering Ethics*, 18(1), 103-115. doi:10.1007/s11948-010-9236-0.
- Schuurman, E. (1990). *Filosofie van de technische wetenschappen*. Leiden: Nijhoff.
- Schuurman, E. (1998). *Geloven in wetenschap en techniek*. Amsterdam: Buijten en Schipperheijn.
- Scottish Council on Human Bioethics (SCHB) (2010). Embryonic, Fetal and Post-natal Animal-Human Mixtures: An Ethical Discussion; zie http://www.schb.org.uk/downloads/publications/ethics_of_animal-human_mixtures.pdf; laatst geopend, 5 januari 2017.
- Smits, M. (2006). Taming monsters: The cultural domestication of new technology. *Technology in Society*, 28, 489–504. <http://isiarticles.com/bundles/Article/pre/pdf/18033.pdf>; laatst geopend, 20 maart 2017.
- Streiffer, R. (2014). Human/non-human chimeras. *Stanford Encyclopaedia of philosophy*; <http://plato.stanford.edu/entries/chimeras/>; laatst geopend op 30 november 2016.
- Taniguchi, H., & Takebe, T. (2015). Generation of functional human organ from pluripotent stem cell; Paper presented at 19th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences October 25-29, 2015, Gyeongju, KOREA. http://www.rsc.org/images/LOC/2015/PDFs/Papers/0332_PL6.pdf; laatst geopend 5 januari 2017.
- Taupitz, J., Weschka, M. (2009). Chimbrids. Chimeras and hybrids in comparative European and international research. Scientific, ethical, philosophical and legal aspects. Berlin: Springer.
- Tosca, L., Feraud, O., Magniez, A., Bas, C., Griscelli, F., Bennaceur-Griscelli, A., & Tachdjian, G. (2015, 04). Genomic instability of human embryonic stem cell lines using different passaging culture methods. *Molecular Cytogenetics*, 8(1). doi:10.1186/s13039-015-0133-8.
- Tijnstra T.J. (1987). Het imperatieve karakter van medische technologie en de betekenis van 'geanticiperde beslissingsspijt'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 131 (26), 1128 -31.
- Verbeek, P.P. (2006). Moreel actorschap en subjectiviteit in een technologische cultuur. *Ethische perspectieven* 16 (3), 267-289.
- Verkerk, M. J., Hoogland, J., Van der Stoep, J., Vries, M. de. (2007). *Denken, ontwerpen, maken: Basisboek techniekfilosofie*. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn Motief, 52, 254-263.
- Weisberger, M. (2016). 11 Body Parts Grown in the Lab, verkregen van: <http://www.livescience.com/53470-11-lab-grown-body-parts.html>; laatst geopend 30 november 2016
- Wu J., Greely, H.T., Jaenisch, R., et al. (2016). Stem cells and interspecies chimaeren. *Nature*, 540(7631),51-9.
- Yum, K., Hong, S.G., Healy, K.E., and Lee, L.P. (2014). Physiologically relevant organs on chips. *Biotechnol. J.* 2014, 9, 16–27. doi: 10.1002/biot.201300187.
- Wu, J., Platero-Luengo, A., Sakurai, M., Izpisua Belmonte, J.C. (2017). Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*, 168(3), 473-86 e15; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>; laatst gelopen 3 maart 2017.
- Zheng, F., Fu, F., Cheng, Y., Wang, C., Zhao, Y., and Gu, Z. (2016). Organ-on-a-Chip Systems: Microengineering to Biomimic living Systems. *Small*, 12 (17), 2253–2282.

Bijlage 1: Verantwoord omgaan met humane stamcellen

De verwachtingen van onderzoek naar menselijke stamcellen zijn hoog gespannen, zoals al uit het voorwoord van dit cahier blijkt. Maar is het gebruik van stamcellen ook altijd en voor iedereen ethisch verantwoord? Van de diverse typen stamcellen die in dit hoofdstuk beschreven zijn, is het gebruik van volwassen stamcellen ethisch het minst problematisch. Hieraan zijn geen andere principiële vragen verbonden dan die gelden voor alle (nieuwe) medische technieken. De humane embryonale stamcellen (hES-cellen), die tot alle weefseltypen kunnen uitgroeien en voor disfunctionerende weefsels of cellen een therapie zouden kunnen bieden, zijn gezien hun afkomst ethisch omstreden. Dat geldt ook voor de embryonale stamcellen afgeleid van 'kloonembryo's', waarbij bovendien ethische vragen over de gebruikte kloontechniek komen kijken. Tot slot zijn er de geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen) afkomstig van lichaamscellen.

Het fundamentele ethische probleem bij het gebruik van hES is de oorsprong ervan: humane embryo's die door afname van ES-cellen teloorgaan. Dat geldt zowel voor hES-cellen van 'gewone' menselijke embryo's als voor ES-cellen van kloonembryo's. Voor humane embryo's geldt de vraag naar de beschermwaardigheid. Er is een visie (die de auteur dezes deelt) dat het menselijke embryo volledige beschermwaardigheid verdient, ook als het in vitro tot stand wordt gebracht. (Volledige beschermwaardigheid is niet hetzelfde als absolute beschermwaardigheid dat inzet van alle mogelijke middelen zou eisen.) Die visie impliceert dat embryo's - voor zover ze al in vitro tot stand gebracht worden - zo worden behandeld, dat hun kans op een 'normale' ontwikkeling tot geboorte als kind wordt bevorderd en ze niet met opzet gedood worden, ook niet na gebruik in onderzoek. Hierbij gelden in het kort drie overwegingen biologische entiteit, dualiteit en eenduidig begin.

Biologische entiteit

Biologisch gezien is het menselijk embryo een nieuwe biologische entiteit, met een eigen unieke genetische bagage en daarmee verbonden ontwikkelingspotentieel, die als individu van de soort *Homo sapiens* (de mens) een continue, voor de soort typische, biologische ontwikkeling zal doormaken. Met andere woorden: vanuit biomedisch gezichtspunt is er geen reden het embryo niet als een menselijk wezen te zien en te behandelen. Tweelingvorming kan als een vorm van ongeslachtelijke voortplanting worden gezien, die aan de menselijke status van het embryo niet hoeft af te doen. Ook het gegeven dat in de natuurlijke situatie een (aanzienlijk) deel van de embryo's vroeg sterft, bewijst niet dat het daarin niet om een ontkiemend mensenleven ging. Een bepaalde gang van zaken in de natuur vormt op zichzelf geen ethisch argument. In de natuur komen allerlei vormen van niet-moreel kwaad naar voren.

Dualiteit

In de menselijke ervaring gaat het menszijn het strikt lichamelijke bestaan te boven. Het menszijn kent een tweeledigheid (dualiteit) van lichaam/ materie aan de ene en geest/spiritualiteit aan de andere kant. Die twee dimensies vormen een geïntegreerde eenheid. Maar als die twee dimensies een eenheid vormen, dan moet dus vanaf het lichamelijke begin ook de geestelijke dimensie, ten minste latent, aanwezig zijn. Want als die geestelijke dimensie er niet is, dan moet die er later 'bijkomen'. Men komt dan tot een vorm van dualisme (er komt in een latere fase 'iets' bij), óf tot materialistisch monisme dat stelt dat er ten diepste alleen materie is, waaruit het spirituele als verschijnsel kan 'opkomen' (emmergeren). Deze alternatieven kennen serieuze bezwaren.

Eenduidig begin

De bevruchte eicel vormt het enige biologisch eenduidige begin van het menselijk individu en biedt daarom voor handhaving van bescherming van het leven van mensen in alle verschijningsvormen de beste uitgangspositie. Het toekennen van volledige beschermwaardigheid in een latere fase heeft .altijd iets willekeurigs en daarmee iets bedreigends voor bepaalde categorieën van mensen die ook de voor het menszijn kenmerkend geachte eigenschappen bijvoorbeeld het vermogen tot bewuste communicatie niet (meer) bezitten.

Een andersoortige ethische overweging tegen therapeutische inzet van hES-cellen is dat ze door hun onbeperkte vermogen tot delen een neiging hebben tot tumorvorming. Verder zullen hES-cellen die niet van de ontvanger (patiënt) zelf afkomstig zijn immunologische afstoting oproepen en dus de onderdrukking hiervan vereisen. Dit geldt niet voor embryo's die via klonering tot stand gebracht zijn en een kloon zijn (genetisch gelijk zijn) van de patiënt. Maar een ethisch probleem daarbij is dat het 'maken' van dergelijke embryo's en het oogsten van embryonale cellen ervan een heel lage doelmatigheid kent en per patiënt daarom een groot aantal menselijke eicellen nodig is. Het verkrijgen daarvan kent ook ethische problemen, onder meer risico's voor de vrouw die doneert.

De oorsprong van iPS-cellen is ethisch niet problematisch. Qua genetische geschiktheid lijken iPS- en hES-cellen van kloonembryo's vergelijkbaar. Verder lijkt het therapeutisch potentieel van iPS-cellen niet onder te doen voor die van hES-cellen. Daarmee is het de vraag of het wel nodig is hES-cellen te 'produceren' voor vormen van medische relevant onderzoek dat alleen met die cellen verricht zou kunnen worden. Wel zal ook therapeutisch gebruik van iPS-cellen grondig onderzocht moeten worden op effectiviteit en veiligheid, bijvoorbeeld het risico van tumorvorming.

Kortom, er zijn vanuit ethisch gezichtspunt goede redenen om onderzoek te verrichten naar de therapeutische inzet van iPS-cellen en om geen humane embryo's meer te gebruiken om nieuwe stamcellijnen te maken. Voor bestaande embryonale stamcellijnen zou een regeling getroffen kunnen worden.

Henk Jochemsen

Gepubliceerd in: Stichting BWM. Stamcellen. Wetenschap, werkelijkheid en fictie. Cahier 2016; 35 (2), 24-25, Den Haag, St. Biowetenschappen en Maatschappij.

Bijlage 2: Chimaeren en een heilzame orde

In de Griekse mythologie en ook in andere mythologieën komen meer wezens voor die kenmerken vertonen van verschillende soorten en vaak een oorsprong hadden in de goddelijke wereld die door goede, maar ook door gevaarlijke of zelf kwade machten wordt bevolkt.

De chimaera (“geit”) was in de Griekse mythologie de dochter van Typhon and Echidna. Ze zou geleefd hebben in Lycië, in Zuidwest Anatolië (Turkije). In haar ‘gebruikelijke’ vorm had ze het lichaam van een leeuw, de staart of soms het achterste deel van het lijf had de vorm van een slang en op de rug groeide een vuurspuwende nek en kop van een geit. De chimaera doodde mensen en vee en verbrande het gewas. Dit monster werd bestreden en gedood door Bellerophon, gezeten op het gevleugelde paard Pegasus.

In deze mythen vinden we een neerslag van ervaringen die historisch in een breder kader staan.

Naast de relaties met de medemens, de natuur, en mijzelf, stellen religies een vierde relatie centraal, de relatie met de goddelijke wereld. In een religieuze cultuur, zoals die in grote delen van de wereld bestaat, wordt geen scherpe scheiding tussen de materiële en de geestelijke wereld ervaren; de twee zijn onlosmakelijk verbonden. Tegelijk is er de ervaring dat er in de materiële wereld ook een verstoring is: er is het kwaad, bederf, chaos, en die heeft te maken met de relatie met de geestelijke wereld. Bederf is gevolg van het ontbreken van relaties met goede machten of het aangaan van een relatie met verkeerde geestelijke machten. Die relatie met de geestelijke wereld werkt dan door in de drie andere relaties waarin de mens staat.

Bij veel traditionele, animistische godsdiensten maar ook bij godsdiensten van de oude culturen, zag men een nauwe band tussen dieren en geestelijke machten. Anders gezegd, men kende de ervaring dat (wilde) dieren een genius hadden, een soort van ‘geleidegeest’ die het dier zijn bijzondere eigenschappen gaf. Talismannen hadden dan ook vaak de vorm van een dier of van mengwezens bestaande uit verschillende dieren; men droeg die om zich tegen kwade invloeden van die geesten te beschermen.

Maar omdat mengwezens vreemd waren aan de directe ervaring van de natuur, waarin ze niet voorkwamen, riepen die extra eerbied en vrees op. In dergelijke chimaeren ervoer men op bijzondere wijze iets van het *mysterium tremendum et fascinans*, de door Rudolf Otto geijkte term voor de religieuze ervaring, voor de ontmoeting met het numineuze (R. Otto, *Das Heilige*, 1917). Dit vormde (vormt?) een achtergrond van de weerzin en vaak afschuw jegens dergelijke wezens.

Voedselwetten

Een juiste relatie met de goddelijke wereld gaat samen met de juiste relatie tot de stoffelijke wereld, en omgekeerd geldt dat ook. In dat verband moeten we de spijswetten zien, de regels die aangeven wat je wel (‘rein’) en wat je niet (‘onrein’) mag eten. Die spijswetten zijn niet zomaar wat gezondheidsregels, of sociale conventies om het groepsgevoel te bevorderen- hoewel het die aspecten vaak ook heeft. Zij zijn een uitdrukking van de fundamentele gedachte dat we alleen in een juiste relatie met de goddelijke wereld staan als we ons ook op een juiste manier tot de stoffelijke wereld verhouden.

Zo kunnen we ook spijswetten zien van het volk Israël zoals vastgelegd in de boeken van Mozes, in de Bijbel. Het onderscheid tussen rein en onrein in de Joodse spijswetten heeft, volgens Leon Kass, bekend Amerikaans wetenschapper en geleerde van het Jodendom, te maken met drie fundamentele inzichten in het menselijke bestaan (*The Hungry Soul*, 1999, 195-225). De spijswetten (a) tonen waardering voor de bepaalde orde in de wereld en de waardigheid van het leven en

levensvormen; (b) verbinden met het eten als handeling een erkenning van het problematische karakter van eten als bedreiging van orde, leven en vorm, en (c) vieren, in dankbaarheid en respect, de mysterieuze bron van de geordende wereld en haar genereuze gastvrijheid in het voorzien in voedsel zowel voor het leven als voor 'thought'.

Wat verboden is om te eten, zijn die wezens die een orde doorbreken, die in plaats, beweging, of respect voor leven, die orde niet volgen. Geen carnivoren en aaseters, want die zijn verbonden met de dood, niet met het leven. Geen ambivalente vormen zoals amfibieën, want wat is hun plaats: aarde of water? Een paling, is het een vis of een slang? Die dieren zijn onduidelijk en manifesteren niet de orde. Een krab beweegt zijwaarts en die beweging als zodanig is niet fout, maar het dier voegt zich niet in de 'gewone' orde van het geschapene. Het respect voor die ordening is nodig voor wat wij tegenwoordig duurzaamheid noemen. Het is een oefenen in het onderkennen van goed en kwaad, rein en onrein.

Commentaar Wybo Dondorp en Guido de Wert

Met belangstelling hebben wij kennis genomen van het essay van prof. Henk Jochemsen over het kweken van menselijke organen in dieren. In deze reactie willen wij kort ingaan op vier hoofdpunten van zijn betoog: de volledige beschermwaardigheid van het menselijk embryo, de restrictieve interpretatie van subsidiariteit, de verhouding tussen feiten en waarden/normen en de exclusieve uitleg van (menselijke) waardigheid. In het slot van deze reactie laten we zien dat Jochemsens redenering veel begrijpelijker wordt als je zijn theologische uitgangspunten herkent.

1. De status van het menselijke embryo

Indien onderzoek met mens-dier chimaeres al wordt toegestaan, moet volgens Jochemsen als voorwaarde worden gesteld dat er daarbij geen menselijke embryo's teloor gaan. Dit is een harde voorwaarde. Hij sluit overigens niet uit dat wel cellen uit bestaande embryonale stamcellijnen mogen worden gebruikt; de voor de totstandkoming van die lijnen gebruikte embryo's zijn immers al langer geleden opgeofferd. Dit laatste roept de vraag op: hoe lang geleden moet het offer zijn gebracht om dat te mogen vergeten?

Fundamenteler is uiteraard het principiële punt: het opofferen van een embryo in onderzoek is volgens Jochemsen ethisch absoluut onverantwoord vanwege de naar zijn mening volledige beschermwaardigheid ervan (vanaf de bevruchting). Dat de Embryowet permissiever is, maakt dit niet anders. Hij lijkt de contingentie van de geldende politieke regeling tegenover een ethische stellingname te plaatsen – maar miskent daarmee dat aan de permissievere politieke regeling een jarenlange ethische discussie vooraf is gegaan en dat een permissiever standpunt ook in de ethiek breed gedragen wordt, overigens niet alleen in de seculiere ethiek, maar ook in brede stromen van diverse godsdienstige tradities, inclusief de christelijke. Het feit dat er een Embryowet is, geeft, aldus Jochemsen, aan dat algemeen wordt beseft dat hier wel degelijk een ethische kwestie speelt. Dat mag dan wel zo zijn, gezien het feit dat er ook in de ethiek relatief weinig steun is voor zijn opvatting dat alle, ook de prille, menselijke embryo's een absoluut recht op leven hebben, moge duidelijk zijn dat veelal anders wordt gedacht over de aard en ernst van de ethische kwestie die hier speelt. Een zorgvuldige regulering is (ook) ethisch te prefereren boven een absoluut verbod, zoals door Jochemsen bepleit.

2. Subsidiariteit

Het subsidiariteitsprincipe is, zo stelt Jochemsen terecht, van belang bij de beoordeling van nieuwe technieken. Hij definieert dit principe als volgt: voor de oplossing van een probleem verdient die techniek de voorkeur die het doel realiseert met de minste negatieve effecten of implicaties. Op grond van dit principe bepleit hij dat wordt ingezet op (met name) de *in vitro* kweek van weefsels en organen. Hij verwijst in dit kader naar een recent artikel van Bredenoord et al. over het *in vitro* kweken van zogenoemde organoids. Het is echter van belang te zien dat het subsidiariteitsprincipe tenminste twee interpretaties kent. Volgens de eerste, restrictieve, interpretatie is een meer beladen techniek slechts verantwoord als blijkt dat de mogelijke minder beladen alternatieven niet werken. Volgens de tweede, permissievere, lezing is de meer beladen optie verantwoord zolang onduidelijk is of de mogelijke minder beladen alternatieven werken. Deze laatste interpretatie, die wij volgen en die gelukkig ook aan in het Nederlandse wetenschaps- en innovatiebeleid ten grondslag ligt, laat

ruimte voor complementariteit: het naast elkaar onderzoeken van de verschillende mogelijke opties op hun waarde, om zo snel mogelijk te achterhalen wat alles afwegend de voorkeur verdient. Als in het stamceldebat de lijn Jochemsen was gevolgd hadden we mogelijk nog niet over iPS-cellen beschikt, aangezien hun ontwikkeling zonder complementariteit met het onderzoek naar ES-cellen niet denkbaar was geweest. Volgens het onderzoek van de Britse Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) naar mens-dier combinaties vinden trouwens ook veel burgers, anders dan Jochemsen in het door hem aangehaalde HFEA-rapport leest, complementariteit van belang – zij kiezen met andere woorden voor een ruime interpretatie van subsidiariteit. Te vrezen valt dat een restrictieve interpretatie *de facto* neerkomt op een voortdurend verbod, omdat er in de toekomst altijd wel weer een nieuw alternatief opdoemt waarvan eerst bewezen moet worden dat het niet werkt alvorens de meer beladen optie mag worden uitprobeerde.

3. De naturalistische drogreden

Ethische bezwaren in termen van ‘onnatuurlijkheid’ worden vaak bekritiseerd als ‘naturalistische drogreden’: uit feiten volgen geen normen. Uitvoerig probeert Jochemsen deze kritiek te weerleggen. Hij onderschrijft dat de natuur in empirische zin ‘niet zonder meer’ normatief is. Dat is “het waarheidsmoment in [het spreken over] de ‘naturalistische drogreden’”. Niet zonder meer, want “er is ook een besef van hoe het leven is bedoeld” en met een zorgvuldige bestudering en hermeneutiek van verschijnselen valt zoiets als een normativiteit in de natuur te ontdekken. Als illustratie dient de aanvaarde notie van ‘soorteigen gedrag’ bij dieren, dat zich door ethologisch onderzoek laat vaststellen. Maar wat laat dit zien? Is soorteigen gedrag een norm? Nee het is een feitelijke observatie. Wat volgt er uit? Op zichzelf niets. Maar iemand die redeneert vanuit een bepaalde norm, bijvoorbeeld omdat hij bezorgd is over het welzijn van dieren (morele norm), ofwel omdat hij terecht of onterecht van mening is dat ruimte voor soorteigen gedrag leidt tot een hogere vlees- of melkproductie (economische norm), zal gegeven die feitelijke observatie, op grond van de door hem gehanteerde norm, tot de conclusie komen dat hij dieren zoveel mogelijk moet behandelen in overeenstemming met hun soorteigen natuur. Maar dat volgt dan dus niet uit die feitelijke observatie over soorteigen gedrag. Het volgt uit de morele (dierenwelzijn) of economische (opbrengst) norm. Ergo: Jochemsens voorbeeld lijkt alleen maar te laten zien hoe gemakkelijk het is om in de naturalistische drogreden te tuinen, als je vergeet dat uit een feit geen andere normen volgen dan je er eerst zelf hebt ingelegd (*lijkt....*; we komen hier in het slot nog op terug).

Volgens Jochemsen wordt in de filosofie het onderscheid tussen feiten en waarden inmiddels breed afgewezen. Is dat zo? Wat klopt is dat de filosofie het naïeve geloof in waardenvrij vast te stellen feiten heeft afgelegd. Dat is een aansporing om kritisch te kijken naar wat als een feit wordt gepresenteerd: welke waarden komen in die presentatie mee? Dat is iets anders dan wat Jochemsen er van maakt, wanneer hij suggereert dat ‘de filosofie’ er inmiddels van overtuigd zou zijn dat de natuur een door ons te kennen normativiteit in zich bergt en dat het spreken over de naturalistische drogreden niet meer in overeenstemming met nieuwe inzichten (welke?) over de relatie tussen feiten en waarden zou zijn.

Terwijl volgens Jochemsen leven in afwijking van de door hem op de natuurlijke orde geprojecteerde traditionele normen niet anders dan tot onheil en ellende kan leiden, valt op dat het vaak juist die traditionele normen zijn die het samenleven bedreigen en het geluk van mensen ondermijnen - denk aan de veroordeling van, bijvoorbeeld, homoseksualiteit en geboortebeperving. De ‘ervaring van

ordelijkheid' beschermt dan niet de 'waardigheid, integriteit en autonomie' van mensen, ze ondermijnt deze juist.

Jochemsen benadrukt het belang van een nadere reflectie over andere manieren om met de kwetsbaarheid van onze gezondheid om te gaan dan via medisch-technische beheersing. Wij onderschrijven dit, maar zien tegelijk hoe lastig het is om hieraan conclusies voor beleid te verbinden, gezien de uiteenlopende opvattingen over 'het goede leven'.

4. Menselijke waardigheid

Jochemsen onderschrijft de visie dat mens-zijn een voldoende en noodzakelijke voorwaarde is om te delen in de waardigheid die is bedoeld in het begrip 'menselijke waardigheid'. Dat wil zeggen dat volgens hem deze waardigheid (alle mensen en bovendien) *alleen* mensen toekomt. Expliciet stelt hij dat er vanuit normatief gezichtspunt een fundamenteel verschil is tussen mens en dier; *alle* dieren, inclusief mensapen, vallen buiten de bijzondere morele zone die met waardigheid wordt aangeduid. Hij vindt dat het verwijt van 'specieïsme' aan het adres van degenen die dit standpunt delen te snel wordt gemaakt. Het zou ten onrechte suggereren dat zij de menselijke waardigheid afleiden uit een strikt biologisch begrip van de menselijke soort en daarmee in de valkuil lopen van de naturalistische drogredenen, of in ieder geval van wat Jochemsen "het waarheidsmoment in [het spreken over] de naturalistische drogredenen" noemt. Die suggestie, schrijft hij, is onjuist. Het is niet zo dat mensen een bijzondere waardigheid toekomt louter en alleen omdat ze biologisch behoren tot de species homo sapiens. Waarin die waardigheid dan wèl is gelegen, blijft echter onduidelijk. Even lijkt het of het zou gaan om eigenschappen als "moraliteit, zelfbewust rationeel denken, relationaliteit en creativiteit", maar die (liberale) kant gaat het toch niet op, omdat dat neer zou komen op het uitsluiten van mensen die die eigenschappen niet bezitten. Die zorg kunnen we begrijpen, maar geeft Jochemsen met zijn 'qualitate qua'-redenering nu echt een ander antwoord dan dat de menselijke waardigheid gelegen is in het behoren tot de menselijke soort?

5. Theologische premissen

Dat Jochemsen op dit punt (in een voetnoot) naar 'onmiskenaar levensbeschouwelijke overtuigingen' verwijst, en wel met name naar de notie van de mens als 'het beeld Gods' lijkt ons niet toevallig en voor het begrijpen van zijn hele essay veelbetekenend. Tegenover de mens als louter natuurwezen staat de mens als schepsel Gods. In die hoedanigheid is hij niet een van de vele species, maar het enige schepsel dat is geschapen naar Gods beeld en gelijkenis en, zoals de psalmdichter zegt, gekroond met een bijzondere heerlijkheid. Theologisch is er geen speld tussen te krijgen: het gaat niet om de biologische natuur (homo sapiens), het gaat ook niet om menselijke eigenschappen (rationaliteit, zelfbewustzijn), maar het gaat erom dat ieder mens geschapen is naar het beeld Gods (hoezeer dat beeld als gevolg van de zonde soms is 'verstoord'). Het gaat erom dat ieder mens in Gods ogen een bijzondere waarde heeft, die nu eenmaal niet geldt voor andere wezens, ook niet als die andere wezens (mensapen) eigenschappen hebben die ten minste dicht in de buurt komen van het bovenstaande rijtje. In de orde van de schepping staan ze op een ander (lager) plan.

Hier ligt de (theologische) sleutel die Jochemsens betoog sluitend maakt. Wie op dit punt niet tussen de regels door kan lezen, moet wel concluderen dat Jochemsen zichzelf ernstig tegensprekt en

ondanks bewering van het tegendeel gewoon uitkomt bij een louter met het biologische verschil tussen mens en dier gegeven waardigheid.

We vinden het jammer dat Jochemsen zijn kaarten niet op tafel legt, ook niet op andere plaatsen in het betoog, bijvoorbeeld waar het gaat om de absolute beschermwaardigheid van menselijke embryo's, of bij het anders toch moeilijk te plaatsen teleologische natuurbegrip. Dit maakt ook de gedachte begrijpelijk dat we met enige moeite (de theologie zegt: met ons door de zonde verduisterde verstand, in het licht der genade) een normatieve ordening (de bedoeling van de Schepper) in de natuur kunnen lezen. Jochemsens poging om aan de naturalismekritiek te ontkomen (zie hierboven), wordt zo ineens begrijpelijk.

Uitgaande van de nu verzwegen premissen (God, schepping, zonde) is er met zijn betoog misschien niet zoveel mis (al krijgt hij ons niet mee). Het enige probleem is dat die premissen het in een seculier debat over *public policy* minder goed doen. Dat ze daarom kennelijk verzwegen worden is (als gezegd) eigenlijk jammer: de diepste laag van de culturele tegendraadsheid van Jochemsens betoog wordt de lezer zo onthouden.

Maastricht, 9 februari 2017

III Menselijke organen kweken in dieren: onderzoek niet blokkeren

Wybo Dondorp & Guido de Wert¹

¹ Dr WJ Dondorp en prof dr GMWR de Wert zijn respectievelijk als Universitair hoofddocent en Hoogleraar Biomedische Ethiek verbonden aan de Universiteit Maastricht, vakgroep *Health Ethics & Society*, Research Schools CAPHRI en GROW.

Inhoud

	Inleiding	3
1	Respect voor welzijn en waarde van dieren	5
2	Ingrijpen in de natuur	11
3	De menselijke waardigheid in het geding?	16
4	Verantwoorde introductie	27
5	Conclusies en aanbevelingen	33
	Referenties	37
	Commentaar Henk Jochemsen	41

Inleiding

Dit essay gaat, net als dat van Henk Jochemsen (zie deel II), over de vraag of en zo ja onder welke voorwaarden het moreel aanvaardbaar is menselijke weefsels of organen te laten groeien in dieren, of meer precies: in met het oog daarop tot stand gebrachte mens-dier chimaeren. Wat in dit verband wordt bedoeld met mens-dierchimaeren is uitgelegd in het gezamenlijke achtergrondhoofdstuk (zie deel I). Het zijn organismen die ontstaan uit genetisch gemodificeerde dierlijke embryo's (of foetussen) waarin menselijke stamcellen zijn geïnjecteerd. Ook de redenen waarom wetenschappers zulke chimaeren willen maken, worden in dat achtergrondhoofdstuk genoemd: men wil de gezonde en afwijkende ontwikkeling van menselijke weefsels en organen (organogenese) *in vivo* kunnen bestuderen, geneesmiddelen *in vivo* kunnen testen en uiteindelijk ook menselijke organen voor transplantatiegeneeskunde verkrijgen.

Hoewel nog zeker niet vast staat dat deze technologie succesvol kan worden ontwikkeld, het morele belang van genoemde doelen lijkt ons evident. Betere modellen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en voor de ontwikkeling van effectieve therapieën zullen de patiëntenzorg ten goede komen. Het naar behoefte kunnen produceren van menselijke organen zal er toe leiden dat aan het bestaande tekort aan transplantatieorganen een einde komt. Dat wil zeggen dat geen patiënten meer hoeven dood te gaan op de wachtlijst voor een transplantatieorgaan. Patiënten zullen ook al eerder een transplantatieorgaan kunnen krijgen, zodat bijvoorbeeld bij nierfalen een langdurig dialysetraject voorkomen kan worden. Een einde aan de schaarste betekent verder dat de wereldwijde en moreel ten minste controversiële praktijk van handel in organen de wind uit de zeilen wordt genomen. Bovendien zal met deze nieuwe bron de kwaliteit van transplantatieorganen aanzienlijk kunnen verbeteren. Niet alleen doordat selectie- en uitnameprocedures maximaal kunnen worden ingericht op het verkrijgen van zo goed mogelijke organen (zo hoeft geen gebruik meer te worden gemaakt van zogenoemde *non-heart beating* donors), maar vooral door een veel kleinere kans op afstoting van een getransplanteerd orgaan. Die kans kan vrijwel worden geëlimineerd als in mens-dier chimaeren patiënt-specifieke organen kunnen worden gemaakt, of zeer sterk gereduceerd bij optimale *matching* in de setting van een 'bank' met organen van alle mogelijke weefseltypen. Met betere en minder afstotingsgevoelige organen zal retransplantatie minder snel nodig zijn, wat de kwaliteit van leven voor patiënten ten goede zal komen.

Dit zijn stuk voor stuk zwaarwegende doelen voor het bereiken waarvan vooralsnog geen betere of gemakkelijker te bewandelen alternatieve routes beschikbaar zijn. Voor het *in vitro* produceren van volledig functionele organen blijft de grote uitdaging het nabootsen van een omgeving waarin cellen door de juiste signalen worden aangezet tot orgaanvorming. De chimaere-route, hoewel op dit moment nog even futuristisch als het kweken van organen via *tissue engineering*, heeft het grote voordeel dat gebruik wordt gemaakt van de op orgaanvorming aangelegde omgeving van het dier.

Aanleiding, inzet en opzet

De aanleiding voor de door het ministerie van VWS gegeven opdracht voor beide essays is uiteengezet in de Algemene inleiding (zie deel I). In haar reactie op het rapport van de tweede evaluatie van de Embryowet onderschrijft de minister de constatering dat het met iPS-cellen (zie het achtergrondhoofdstuk) tot stand brengen van mens-dier chimaeren niet valt onder het verbod in artikel 25b. Het daar geformuleerde verbod (op het langer dan veertien dagen *in vitro* kweken van mens-dier chimaeren en op het plaatsen van zulke chimaeren in de baarmoeder van een mens of een dier) spreekt immers uitsluitend over chimaeren die zijn ontstaan uit een combinatie van menselijke en dierlijke, of uitsluitend menselijke, 'embryonale cellen'.

De vraag is wat er met deze constatering moet worden gedaan. Moet (zoals de minister in eerste instantie aankondigde) de wet worden aangepast op een zodanige manier dat ook het maken van mens-dier chimaeren met iPS cellen onder het verbod valt? Dat zou betekenen dat onderzoekers in ons land niet kunnen (mee)werken aan de ontwikkeling van deze technologie met het oog op het kweken van menselijke organen voor onderzoek of therapie. Het alternatief zou zijn na te denken over het formuleren van voorwaarden waaronder deze technologie verantwoord kan worden ontwikkeld en toegepast. Zoals we al eerder hebben gedaan, pleiten wij in dit essay voor het laatste.(1)

De opzet van dit essay is als volgt. In de hoofdstukken 1, 2 en 3 gaan we na of er categorische bezwaren zijn die een verbod zouden kunnen rechtvaardigen: morele redenen om hier in géén geval aan te beginnen. Drie mogelijke bezwaren die achtereenvolgens aan bod komen zijn: organen produceren in mens-dier chimaeren komt neer op misbruik van dieren (hoofdstuk 1), is een onaanvaardbare ingreep in de natuur (hoofdstuk 2), en verdraagt zich niet met respect voor de menselijke waardigheid (hoofdstuk 3). In hoofdstuk 4 bespreken we aspecten die van belang zijn voor verantwoorde introductie van deze technologie. Als er geen categorische bezwaren zijn tegen het produceren van organen in mens-dier chimaeren, kunnen die dan veilig voor transplantatie bij patiënten worden gebruikt? Zo ja, zullen patiënten op de wachtlijst voor een transplantatieorgaan zo'n in een dier gekweekt orgaan wel willen hebben? Zullen de kosten niet zo hoog uitvallen dat alleen heel rijke patiënten zich zo'n chimaere-orgaan kunnen veroorloven? Zal dit onze kijk op onze lichamelijkeheid en kwetsbaarheid veranderen? In hoofdstuk 5 formuleren we onze belangrijkste conclusies.

Direct aansluitend bij dit essay volgt het commentaar van Henk Jochemsen.

1. Respect voor welzijn en waarde van dieren

Een belangrijk internationaal erkend uitgangspunt van dierenbescherming is dat dieren een intrinsieke (of inherente) waarde hebben. Daarmee wordt bedoeld: een waarde die niet te reduceren valt tot het nut dat dieren voor andere wezens (mensen) hebben. Die intrinsieke waarde hangt ermee samen dat wat er met dieren gebeurt of gedaan wordt goed of juist niet goed voor hen kan zijn. (2) Erkenning van hun intrinsieke waarde vereist dat daarmee rekening wordt gehouden en dus dat dieren moeten worden behandeld met respect voor hun welzijn, wat tevens inhoudt dat ze zo veel mogelijk in staat worden gesteld het leven te leiden van een typische vertegenwoordiger van hun soort. (2) In artikel 1.3 van de overkoepelende Wet Dieren wordt dit geconcretiseerd in termen van de zogenoemde vijf vrijheden: dieren moeten 'zoveel als redelijkerwijs kan worden verlangd' worden 'gevrijwaard van 1) dorst, honger en onjuiste voeding, 2) fysiek en fysiologisch ongerief, 3) pijn, verwonding en ziektes, 4) angst en chronische stress, 5) beperking van hun natuurlijk gedrag'.

De formulering laat zien dat niet iedere inbreuk op die vrijheden door de wetgever als ontoelaatbaar wordt beschouwd. Wel betekent het dat iedere inbreuk een rechtvaardiging behoeft. Het moet duidelijk zijn dat die inbreuk nodig is met het oog op belangen van groter moreel gewicht die niet even goed op een andere manier kunnen worden gediend. Daarbij mag die inbreuk niet disproportioneel zijn, moet hij zo klein gehouden worden als redelijkerwijs mogelijk is en mag er redelijkerwijs geen alternatief zijn (subsidiariteit).

Men zou kunnen betogen dat het loutere feit dat van het varken een chimaere wordt gemaakt, een aantasting betekent van de intrinsieke waarde van het dier. Dat lijkt ons niet overtuigend: zolang dat chimerisme geen afbreuk doet aan 'het goede leven voor een varken' zien we niet hoe de waarde van het dier daarbij in het geding zou zijn. Wie hier toch een probleem ziet, vindt kennelijk dat 'soorten' een intrinsieke waarde hebben en dat dus ieder ingrijpen in de natuur dat leidt tot vermenging van soorten, problematisch is. Dat is een andere kwestie dan waar het in dit hoofdstuk om gaat. We komen er in het volgende hoofdstuk op terug.

Gezondheidseffecten en ruimte voor soort-specifiek gedrag

De vraag moet zijn wat het voor het welzijn van het varken betekent dat het als een chimaere in de wereld gebracht is. Dan gaat het in de eerste plaats om eventuele gezondheidseffecten. Een belangrijke observatie uit het tot nu toe gedane onderzoek met *interspecies* chimaeren is dat het gastorganisme het volume van het te produceren orgaan bepaalt. Voor fysiek en fysiologisch ongerief als gevolg van het moeten leven met een te klein of juist te groot mensenorgaan lijken we dus niet bang te hoeven zijn. Of er wellicht andere gezondheidseffecten zullen optreden als direct gevolg van het hebben van een xeno-orgaan zal in de praktijk moeten blijken.

Stel dat een zekere mate van ongerief onvermijdelijk is. Kun je dan zeggen dat het varken door de IBC-procedure een slechter bestaan heeft dan het anders had kunnen leiden? En dat het dus in zijn

varkensbelangen is geschaad? Dat is nog maar de vraag. Het veronderstelt immers dat er voor dit specifieke varken ook een bestaan zonder chimerisme mogelijk was geweest. Maar is dat wel zo? Niet als het embryo waaruit het is gegroeid afkomstig is van een gemodificeerde varkensstam die alleen nageslacht zonder een bepaald vitaal orgaan produceert. Zonder IBC had dat embryo niet kunnen overleven en het varken niet geboren kunnen worden. Omdat ieder alternatief bestaan het bestaan van een ander dier zou zijn geweest (het zogenoemde *non-identity* probleem(3)), moeten we concluderen dat het dier zijn bestaan aan zijn chimerisme te danken heeft. Hoe zou het daardoor dan in zijn belangen kunnen zijn geschaad? Maar ook als we dat niet kunnen zeggen, er volgt niet uit dat door IBC veroorzaakte gezondheidseffecten er moreel gesproken niet toe doen. De mate van ernst van onvermijdelijk ongerief voor het dier blijft medebepalend voor de proportionaliteit van de procedure.

Van belang voor het welzijn van het dier zijn ook de omstandigheden waaronder het wordt gehouden. De noodzaak van een steriele omgeving om de kans op kruisinfecties te minimaliseren bij gebruik van in mens-dier chimaeren geproduceerde organen, zal onvermijdelijk betekenen dat het dier in zijn soort-specifieke gedrag wordt beperkt. Rondscharrelen op het erf is er voor deze varkens niet bij. Maar dat die leefomstandigheden afwijken van wat wordt nagestreefd in de biologische veehouderij wil nog niet zeggen dat het welzijn van het dier disproportioneel wordt aangetast. Ook veel melkkoeien komen tegenwoordig niet buiten, maar hun moderne stallen zijn zo ingericht dat hun natuurlijke gedrag zo min mogelijk wordt beperkt. Deze dieren-welzijnsdiscussie is inhoudelijk niet anders dan die welke is gevoerd rond het kweken van dieren als bron van xenotransplantatie-organen.(4)

Chimaeren als proefdieren

Mens-dier chimaeren met menselijke organen zullen naar verwachting niet alleen als bron van transplantatiemateriaal worden gebruikt, maar (al eerder) ook als proefdier in medisch-wetenschappelijk onderzoek: als ziektemodellen of voor het testen van geneesmiddelen. Als de xenobarrière het toelaat, kunnen daarbij muizen als gastorganisme gebruikt worden. Grotere dieren, zoals varkens of schapen zijn voor deze toepassing niet nodig. Verder zullen behalve mens-dier ook dier-dier chimaeren tot stand worden gebracht. Dat laatste is niets nieuws; dergelijke chimaeren worden al lang in wetenschappelijk onderzoek gebruikt.(5)

Staat het produceren en gebruiken van chimaeren als onderzoeksmateriaal niet haaks op het internationaal gesteunde streven om het gebruik van proefdieren zoveel mogelijk terug te dringen en waar mogelijk te vervangen door onderzoek met *in vitro* gekweekte cellen en weefsels?(6) Dat is een te snelle conclusie. Zolang het nabootsen van de organogenese *in vitro* nog niet goed mogelijk is, blijven dieren nodig voor het begrip van specifieke ontwikkelingsdefecten en daarop aangrijpende therapieën. Hoe meer de fysiologie van het diermodel overeenkomt met die bij de mens, hoe efficiënter dat onderzoek kan zijn. Dat is uiteraard ook van belang voor de rechtvaardiging van het gebruik van proefdieren: onderzoek met dieren dat weinig bruikbare kennis oplevert is al snel disproportioneel. Met mens-dier chimaeren waarin menselijke organen groeien komt een optimaal model beschikbaar waarmee zinloze belasting door pijn of ander ongerief bij proefdieren zoveel mogelijk kan worden voorkomen. Dat spoort met het streven om dieronderzoek, voor zover integraal vervangen daarvan niet mogelijk is, dan in ieder geval zoveel mogelijk te beperken (men spreekt in dit verband van de drie Rs:

replace, reduce, refine)(6). Beperken kan betekenen dat minder dieren nodig zijn om relevante onderzoeksvragen te beantwoorden of dat meer relevante informatie kan worden verkregen met eenzelfde aantal dieren.

Doden van dieren

Uiteindelijk zal het dier worden gedood, ofwel nadat het als proefdier is gebruikt en geen nut meer heeft, ofwel om zijn organen te kunnen oogsten voor transplantatiedoeleinden. Maar dat is niet anders dan wat met proefdieren en productiedieren altijd al gebeurt. Als we als samenleving vinden dat het onder voorwaarden van respect voor dierenwelzijn aanvaardbaar is dieren te fokken en te doden voor hun vlees, waarom zou datzelfde dan niet gelden voor het tot stand brengen van mens-dier chimaeren als bron van organen? Men zou kunnen betogen dat de rechtvaardiging voor dit gebruik van dieren zelfs sterker is. Immers, terwijl voor het eten van vlees prima alternatieven bestaan, zijn er vooralsnog geen alternatieve manieren om het orgaantekort terug te dringen.(7) Het produceren van volledig functionele organen *in vitro* is voorlopig als gezegd een brug te ver, en van pogingen om meer menselijke donoren te verkrijgen lijkt geen grote winst te verwachten. Daarbij geldt dat postmortale transplantatie alleen mogelijk is met organen van donoren die onder geschikte omstandigheden overlijden en dat donatie bij leven (dit betreft vrijwel alleen nieren) niet geheel risicoloos is. Bovendien zouden, zoals eerder gezegd, in mens-dier chimaeren niet alleen méér maar ook betere transplantatieorganen kunnen worden verkregen dan met uitbreiding van de menselijke donorpool. In vergelijking met de rechtvaardiging voor het gebruik van dieren als vleesproducent lijkt de *moral case* voor hun gebruik als orgaanbron dus sterkere papieren te hebben. Zolang we als samenleving kennelijk niet vinden dat er doorslaggevende morele bezwaren zijn tegen het eerste, valt moeilijk vol te houden dat die er wel zijn als het gaat om het tweede.(7)

Als het niet lukt met varkens, dan in apen?

In dit hoofdstuk zijn we er tot nu toe van uitgegaan dat het mogelijk zal zijn om met IBC menselijke organen in varkens te kweken. Bij het schrijven van dit essay werd bekend dat het gelukt is om mens-varken chimaeren te maken, wat laat zien dat de xenobarrière tussen beide soorten geen onoverkomelijke belemmering hoeft te zijn. (8) Maar de bijdrage van menselijke cellen aan de weefsels en organen van het dier was buitengewoon klein. De vraag is wat dat betekent voor de mogelijkheid om een menselijk orgaan in een varken te laten groeien. Of dat inderdaad zal lukken is ook met die jongste doorbraak niet gezegd. Niet uitgesloten is dat IBC alleen lukt met dieren die in evolutionair opzicht veel dichter bij ons staan: niet-menselijke primaten ('apen').

Maar juist omdat zulke dieren dichter bij ons staan, is er ook meer discussie over de vraag of we ze wel mogen gebruiken als materiaal voor wetenschappelijk onderzoek of voor (zoals beoogd met IBC) de ontwikkeling van therapieën. In zijn rapport over dieronderzoek beschrijft de Britse *Nuffield Council on Bioethics* deze paradox als volgt: "(...) experiments on animals that, in evolutionary terms, are most closely related to humans, such as primates, have been particularly controversial. They are used in many areas of neurobiology because their brains share a great number of structural and functional features with human brains. (...) While this similarity has scientific advantages, it poses some difficult ethical

problems, because of an increased likelihood that primates experience pain and suffering in ways that are similar to humans.”(6)

Het is duidelijk dat het hier om meer gaat dan alleen om pijn en lijden. Anders zou wat hier gezegd wordt op alle dieren met bewustzijn betrekking hebben, dus ook op muizen, varkens en schapen. Bewustzijn alleen is niet genoeg om pijn en lijden te kunnen ervaren ‘in ways similar to humans’. Wat daarvoor nodig is zijn eigenschappen die bij dieren complexe vormen van rationaliteit en zelfbewustzijn zouden mogelijk maken die lijken op, of in de buurt komen van, wat we bedoelen als we over mensen spreken als personen.

Voor ons verdere gebruik van dat begrip (persoon-zijn) in dit essay (zie ook hoofdstuk 3) sluiten we aan bij de uitleg die David DeGrazia ervan geeft: “Personhood is associated with a cluster of more specific properties without being precisely analyzable in terms of any specific subset: autonomy, rationality, self-awareness, linguistic competence, sociability, moral agency, and the capacity for intentional action. Not all of these properties are strictly necessary for being a person, as suggested by the personhood of normal three-year-old children lacking in autonomy. Nor is it sufficient to have just one of these properties; many animals are capable of performing intentional actions yet fall far short of personhood. A person is someone who has enough of these properties, where “enough” takes account both of how many of these properties are instantiated and of the degree to which each is instantiated: a being with the capacity for sufficiently complex forms of consciousness (each of the properties representing a form of consciousness).”(9)

Stel dat sommige dieren inderdaad over zulke eigenschappen beschikken, wat betekent dat dan voor de vraag of we ze wel mogen gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek of therapie? Voor degenen die vinden dat mensen als mensen een morele waarde hebben waar geen enkel dier bij in de buurt komt, louter vanwege het feit dat dieren geen mensen zijn, is het vermogen om pijn en lijden te kunnen ervaren ‘in ways similar to humans’ (*Nuffield*, zie hierboven) misschien wel moreel relevant, maar dan toch vooral vanwege wat eruit volgt voor de beoordeling van de welzijnseffecten van het onderzoek in kwestie. Hoe het dier ongerief en pijn ervaart is dan mogelijk wel van belang voor de proportionaliteit van het onderzoek. Maar het betekent niet dat we principieel van zulke dieren af moeten blijven omdat ze in moreel opzicht te veel zouden lijken op mensen.

Voor wie niet gelooft in zo’n waterdichte morele scheidslijn tussen mensen en dieren, ligt dat anders. Als wat maakt dat we mensen niet zomaar als ‘proefkonijnen’ mogen gebruiken, samenhangt met eigenschappen waarnaar we verwijzen in termen van hun persoon-zijn (zie hoofdstuk 3), dan geldt dat ook voor dieren, als zij over dezelfde eigenschappen zouden beschikken. Criteria als proportionaliteit doen dan niet ter zake. Hoe groot ook het belang van het onderzoek zou zijn, personen mogen we niet reduceren tot onderzoeksmateriaal. De grens ligt niet tussen mensen en dieren, maar tussen personen en niet-personen.

Dat in een groot aantal landen, waaronder Nederland, ‘mensapen’ niet voor dierproeven mogen worden gebruikt, laat zich op die manier onderbouwen: ze vallen aan de persoon-kant van die grens. De Wet op de dierproeven noemt met name: chimpansee, bonobo, orang-oetan en gorilla (artikel 10^e lid 1). Veel

auteurs gaan ervan uit dat deze dieren voor persoon-zijn relevante eigenschappen hebben die maken dat we ze net zo min mogen 'instrumentaliseren' als we dat met elkaar mogen doen.(9, 10) DeGrazia spreekt over mensapen als 'borderline persons' aan wie (net als het geval is bij kinderen) dezelfde morele waardigheid toekomt als aan volledige personen.(9) Behalve aan mensapen zou volgens sommigen ook te denken zijn aan dieren als dolfijnen en olifanten. In ieder geval concluderen we, aansluitend bij DeGrazia, dat als IBC bij alle evolutionair verder van ons verwijderde diersoorten op een xenobarrière strandt, het toch niet aanvaardbaar is om te proberen menselijke organen in mensapen te kweken.

Hoe zit het met andere niet-humane primaten? Resusapen, makaken enz. worden voor allerlei vormen van wetenschappelijk onderzoek gebruikt. De Nederlandse wet op de dierproeven staat dat ook toe (art 10° lid 2), onder de voorwaarde dat in een wetenschappelijke motivering moet zijn aangetoond dat het onderzoek niet even goed met andere diersoorten kan worden uitgevoerd. Dat neemt niet weg dat het gebruik van zulke apen als proefdieren buitengewoon controversieel is, veel meer dan het gebruik van muizen, varkens of schapen. Sommigen vinden dat de redenering die zowel mensen als mensapen uitzondert, óók voor andere primaten moeten gelden. Zij beschikken evengoed over eigenschappen als "sociale intelligentie, bewustzijn, rationeel denkvermogen, taalvaardigheid", aldus de Vlaamse wetenschappers Stijn Breurs en Andre Menache, in een scherp protest tegen het gebruik van apen als proefdier in de laboratoria van hun universiteit.(11)

In dit debat gaat het om de precieze invulling van de criteria om te onderscheiden tussen enerzijds: dieren die als personen (of 'borderline' personen) moeten worden beschouwd en waarvoor (voor wie) ons respect daarom buiten iedere afweging van belangen moet blijven en anderzijds: dieren waarvoor dat niet geldt en wier behandeling als onderzoeksmateriaal daarom kan worden gerechtvaardigd in termen van proportionaliteit en subsidiariteit. De overwegende consensus is dat niet-menselijke primaten (anders dan mensapen) in die laatste categorie vallen; de geldende regelgeving is daarop gebaseerd.

Als IBC met varkens niet lukt, mag het dan met niet-menselijke primaten (anders dan mensapen)? Eerder hebben wij betoogd dat als het onder strikte voorwaarden is toegestaan deze dieren te gebruiken voor medisch wetenschappelijk onderzoek, te verdedigen lijkt ze onder diezelfde voorwaarden ook te gebruiken voor IBC.(12) Kijkend naar het vereiste van proportionaliteit lijkt dit gebruik van niet-menselijke primaten zelfs beter verdedigbaar dan hun gebruik in wetenschappelijk onderzoek: met iedere voor een orgaan opgeofferde primaat kan ten minste één mensenleven worden gered. Aan de andere kant: het betekent wel dat we de stap zouden zetten om apen als productiedier in te zetten. De vraag is of we daar als samenleving toe bereid zijn. Bovendien: is IBC met niet-menselijke primaten verdedigbaar, als niet uit te sluiten valt dat de alternatieve route via tissue engineering van organen eveneens succesvol kan zijn? Hoe streng moet het principe van subsidiariteit worden uitgelegd? Wij denken dat dit beginsel wordt overbelast als de eis zou zijn dat van ieder theoretisch denkbaar alternatief daadwerkelijk is vastgesteld dat het niet werkt.

Overigens betekent hun relatief geringe lichaamsgrootte dat niet-menselijke primaten maar beperkt geschikt zullen zijn als gastorganisme voor transplantatieorganen. Het gastdier bepaalt immers tot welke omvang het orgaan kan uitgroeien.

2. Ingrijpen in de natuur

De vraag of mensen mogen ingrijpen in de natuur hoort bij de ketelmuziek van de biotechnologie en de voortplantingsgeneeskunde. Daarmee wordt meestal niet bedoeld dat het verkeerd zou zijn onszelf tegen natuurgeweld of ziekte te beschermen. Het gaat eerder om het idee dat er in de natuur een zekere orde te ontdekken is die we zouden moeten eerbiedigen.

‘Die grenzen zijn er niet voor niets’

Toen in 2009 bleek dat het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam begonnen was om aan vrouwen die om welke reden dan ook voorzagen dat ze voorlopig niet aan het krijgen van kinderen zouden toekomen, de mogelijkheid te bieden om hun eicellen in te vriezen voor later, was dit een belangrijk argument van degenen die vonden dat de overheid daar een stokje voor moest steken. In een Kamerdebat over die kwestie formuleerde Janneke Schermers (CDA), het als volgt: “De gezondheidszorg is er voor om fouten in de natuur te herstellen, niet om het tegennatuurlijke te bewerkstelligen”.⁽¹³⁾ Het zou in dit geval tegennatuurlijk zijn als vrouwen de realisering van hun kinderwens eventueel nog zouden kunnen uitstellen tot een leeftijdsfase waarin vrouwen normaal gesproken geen kinderen meer kunnen krijgen. Volgens Stef Groenewoud, destijds directeur van het protestants-christelijke Lindeboominstituut voor medische ethiek, stond de samenleving voor de vraag “in hoeverre we willen toelaten dat het maakbaarheidsideaal en de autonome keuzevrijheid de biologische en natuurlijke ontwikkeling van mensen doorkruist.(...) Door uitstelgedrag [van vrouwen met kinderwens] te belonen met kunstgrepen, komen we steeds verder af te staan van het natuurlijke.”⁽¹⁴⁾

Dit ‘bioconservatisme’ klinkt niet alleen in behoudend-christelijke kring, waar het wordt verbonden met geloof in de wijsheid van de Schepper die aan ons bestaan een heilzame orde heeft opgelegd; ook niet-gelovigen tonen zich gevoelig voor het argument dat we natuurlijke grenzen moeten eerbiedigen omdat we ze uiteindelijk alleen tot nadeel van onszelf of de samenleving kunnen overschrijden. Zo betoogde filosofe Marli Huijer in datzelfde debat dat vrouwen nu eenmaal zijn “opgescheept met een lichaam dat in de loop van de evolutie is geconditioneerd om tot het dertigste jaar optimaal vruchtbaar te zijn. Dan kun je wel denken dat je met technologie elke natuurlijke grens kunt overschrijden, maar sommige tijdsaspecten van het lichaam kun je niet negeren.”⁽¹⁵⁾ Of God er nu achter zit of de evolutie (of allebei), die grenzen zijn er niet voor niets.

Natuurlijke grenzen zijn geen morele grenzen

We hebben hierboven van ketelmuziek gesproken, omdat bij iedere ontwikkeling of technologie die weer een volgende grens lijkt te overschrijden deels dezelfde debatten worden gevoerd.⁽¹⁶⁾ Achtereenvolgens is het natuurargument in stelling gebracht tegen ‘kunstmatige inseminatie bij de mens’ in de jaren 60, *in vitro* fertilisatie (IVF) in de jaren 70 en 80, toepassing van voortplantingstechnologie bij lesbische paren en alleenstaande vrouwen eveneens in die tijd, IVF met eiceldonatie en draagmoederschap in de jaren 90, invriezen van eicellen nog weer tien jaar later en te

verwachten valt dat het in een volgende ronde van dit debat zal het gaan over de natuurlijkheid van voortplanting met 'kunstmatige' (uit pluripotente stamcellen ontwikkelde) geslachtscellen. Een ander rijtje debatten waarin de aanvaardbaarheid van ingrijpen in de natuur een terugkerend element is, loopt van de discussie over 'recombinant-DNA technologie' in de jaren 80, via pre-implantatie genetische diagnostiek (embryoselectie) vanaf de jaren 90 naar het huidige debat over embryo-editing (crispr-cas9).

Pleitbezorgers van nieuwe ontwikkelingen en technieken zijn niet onder de indruk van het natuurargument: het standaard antwoord is dat uit feiten geen normen volgen. Dat de natuur iets op een bepaalde manier geregeld heeft, houdt niet in dat het op die manier behoort te gebeuren. Wie dat toch beweert laat in feite de natuur buikspreeken. Zo iemand vindt bijvoorbeeld dat het niet goed is voor kinderen om geboren te worden bij al wat oudere moeders. Maar dan is *dat* dus het argument waar we het over moeten hebben en niet het feit dat hier iets gebeurt dat 'tegennatuurlijk' zou zijn. 'Slecht voor kinderen' is een empirisch argument waarvan we kunnen uitzoeken of het klopt, zoals ook is gebeurd met het argument dat het slecht voor kinderen zou zijn om op te groeien in een lesbische relatie.⁽¹⁷⁾ Als het gaat om oudere moeders maakt het misschien een verschil of we het hebben over vrouwen van in de zestig of ergens in de veertig? Dat kan een reden zijn om toch ergens een grens te trekken (bijvoorbeeld – zoals nu in Nederland het geval is, bij 50 jaar). Maar dat doen we dan omdat er kennelijk reden is aan te nemen dat boven die leeftijd de belangen van alle betrokkenen (het gaat ook om met de leeftijd toenemende risico's van zwangerschap voor de vrouw) onvoldoende kunnen worden gewaarborgd, niet omdat we natuurlijke grenzen zouden moeten respecteren. Natuurlijke grenzen zijn geen morele grenzen.

De retorische en bezwerende functies van het beroep op een natuurlijke orde

Als het zo eenvoudig ligt, waarom steekt dat natuurargument dan steeds weer de kop op? Deels, denken wij, omdat het een retorische functie heeft. Omdat het degenen die zich beroepen op een natuurlijke orde niet zozeer gaat om de orde van de natuur, als wel om die van de moraal, dat wil zeggen *hun* moraal. Zo gebruiken conservatieve theologen begrippen als 'natuurrecht' en 'scheppingsorde' om de traditionele moraal van huwelijk en gezin te verdedigen en hun afkeer van het homohuwelijk kracht bij te zetten. En toen kort geleden in het rapport van de Staatscommissie Herijking Ouderschap werd bepleit om juridisch recht te doen aan het gegeven dat veel kinderen tegenwoordig opgroeien in relaties met meer dan twee ouders, liet Kees van der Staaij (SGP) niet na zijn kritiek met het natuurargument kracht bij te zetten: „Steeds verder afwijken van de natuurlijke orde van een vader en een moeder, betekent een aanzienlijke belasting voor kinderen.”⁽¹⁸⁾ Waar dan precies die belasting of die schade uit bestaat hoeft niet eens meer te worden gepreciseerd: dat overschrijding van natuurlijke grenzen schadelijk is volgt immers uit het feit dat het natuurlijke grenzen zijn.

Maar dat is niet alles. Het beroep op een natuurlijke orde die we maar beter kunnen respecteren *omdat* het de natuurlijke orde is heeft niet uitsluitend een retorische functie. Het geeft ook uitdrukking aan emoties van afkeer en angst bij ontwikkelingen die als bedreigend worden ervaren omdat ze grenzen doorbreken en onderscheidingen ondermijnen die onze kijk op onszelf en de wereld structureren.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Het beroep op een natuurlijke orde is ook een bezwering van verlies aan houvast. Een van die houvast-bepalende onderscheidingen is dat tussen mannelijk en vrouwelijk. Omdat niemand eraan

ontkomt zijn of haar eigen identiteit mede in termen van dat onderscheid te begrijpen, is niet verwonderlijk dat verschijnselen of ontwikkelingen die daaraan lijken te tornen weerzin oproepen of als bedreigend worden ervaren. Dat is geen rechtvaardiging, maar wel een verklaring voor de extreme vijandigheid waarmee homoseksuelen en transgenders maar al te vaak worden geconfronteerd. De sterke emoties in het recente debat over de wenselijkheid van invoering van genderneutrale toiletten kunnen in datzelfde licht worden gezien.(22)

Het onderscheid tussen mensen en dieren is ook zo'n houvast-bepalend onderscheid. Dat zou mede kunnen verklaren waarom met name het idee van mens-dier chimaeren weerzin lijkt op te roepen, meer dan onderlinge vermenging van overige diersoorten. Dat laatste gebeurt al vele decennia in allerlei vormen van wetenschappelijk onderzoek en toepassingen daarvan, zonder veel maatschappelijke commotie.(23) Maar het onderscheid tussen mensen en dieren raakt onszelf omdat het een van de fundamentele onderscheidingen is waarmee we ons eigen bestaan begrijpen.

In haar mooie artikel over wat zij aanduidt als domesticatie van nieuwe technologie maakt Martijntje Smits duidelijk dat die onderscheidingen (man-vrouw, mens-dier, levend-dood, organisme-machine enz.), hoewel geprojecteerd op de natuur, primair culturele categorieën zijn waarin een symbolische orde tot uitdrukking wordt gebracht.(19) Technologieën die deze orde doorbreken, zoals xenotransplantatie of het tot stand brengen van chimaeren of het maken van cyborgs, produceren 'monsters' die in eerste instantie vrees en afkeer (of juist fascinatie) oproepen, in reactie op de daardoor veroorzaakte ambivalentie. In tweede instantie rijst de vraag wat we met die monsters moeten. Wegjagen is een illusie. Smits ziet het meest in een strategie die probeert een nieuw evenwicht te vinden waarin het monster geen monster meer hoeft te zijn. Dat kan betekenen dat de nieuwe technologie passend wordt gemaakt aan die culturele categorieën, of andersom. Haar voorbeeld van het laatste is de introductie van de notie 'hersendood'. Daarmee kreeg het onderscheid tussen dood en leven een invulling die zich verdraagt met de technologie van orgaantransplantatie.(19)

De wijsheid van weerzin?

Wat betekent dit voor de door ethici veelbesproken vraag naar de rol van emoties zoals weerzin of walging in het morele debat over nieuwe technologieën.(24-27)? Aangezien het in dat debat toch om rationele verantwoording in termen van houdbare argumenten zou moeten gaan, wordt die zogenoemde *yuk factor* vaak al bij voorbaat terzijde geschoven.(28) Irrelevant want louter gevoelens en dus irrationeel. Smits vindt dat onjuist. Haar analyse, zegt zij, maakt duidelijk dat die emotionele reacties op als grensoverschrijdend ervaren technologieën verre van irrationeel zijn: ze zijn te begrijpen als reacties op verlies van houvast als gevolg van ambivalentie in de symbolische orde.(19) Wat ze hier echter door elkaar lijkt te halen is rationeel in de zin van verklaarbaar en rationeel in de zin van argumentatief houdbaar. Dat we kunnen begrijpen waar sommige door nieuwe technologieën opgeroepen emoties vandaan komen en waarom ze zo sterk kunnen zijn, is wel moreel relevant. Het zegt immers iets over de bredere impact van die technologieën op de samenleving waarin ze worden geïntroduceerd en toegepast. Als we begrijpen waar de weerzin vandaan komt, kunnen we er beter rekening mee houden. Dat is wat Smits bedoelt met haar domesticatie-strategieën. Maar dat er voor die

gevoelens een verklaring te geven valt, is iets anders dan wat ethici bedoelen als ze zeggen dat *yuk* geen rationeel argument oplevert als het gaat om de morele beoordeling van nieuwe technologieën.

Niet alle ethici zijn het daar trouwens mee eens. Sommigen vinden dat er in het ethische debat recht moet worden gedaan aan wat Leon Kass heeft aangeduid als 'de wijsheid van weerzin'. Die weerzin, schrijft Kass, is dan misschien wel niet zelf een argument, maar wel "the emotional expression of deep wisdom, beyond reason's power fully to articulate it." (29) Toegepast op de door hem bij zichzelf en anderen waargenomen weerzin tegen het reproductief kloneren van mensen: "We are repelled by the prospect of cloning human beings not because of the strangeness or novelty of the undertaking, but because we intuit and feel, immediately and without argument, the violation of things that we rightfully hold dear. Repugnance, here as elsewhere, revolts against the excesses of human willfulness, warning us not to transgress what is unspeakably profound".

Weerzin als niet mis te verstane waarschuwing dat we de natuurlijke orde alleen tot schade van onszelf en de samenleving kunnen doorbreken. Maar let in dit citaat op de woorden 'rightfully' en 'excesses'. Kass wist al precies wat er mis was met kloneren voordat hij de weerzin daartegen als een bron van wijsheid aanwees. Buikspreekers hebben we dat eerder genoemd. Andere auteurs blijven bij die valkuil uit de buurt, maar bepleiten wel eventuele weerzin tegen nieuwe technologie serieus te nemen als een nader te onderzoeken signaal dat er in moreel opzicht mogelijk meer op het spel staat dan je op het eerste gezicht zou denken. (24, 27) Dat klinkt redelijk. Maar de vraag is: van welk moreel probleem bij het overschrijden van de soortgrens zou die weerzin dan een serieus te nemen signaal moeten zijn? Als het niet gaat om de in iedere ethische analyse te betrekken mogelijke gevolgen voor het welzijn van dieren, de belangen van alle betrokkenen, de implicaties voor de samenleving etc., wat is er dan eigenlijk mis met die grensoverschrijding? Komen we zo niet toch weer uit bij de natuurlijke orde als bron van morele oriëntatie? En dus opnieuw bij buikspreekers?

Over welke grenzen gaat het precies?

Het probleem van het beroep op een natuurlijke orde in de ethiek is niet alleen dat uit feiten geen normen volgen die je er niet al om te beginnen in hebt gestopt (de zogenoemde 'naturalistische drogreden'), maar ook dat het niet duidelijk is wat die feiten dan zouden moeten zijn. In onze discussie zou het moeten gaan om het overschrijden van de grens tussen soorten. Maar wat is dat eigenlijk, een soort? Jason Scott Robert and Françoise Baylis constateren dat gezaghebbende wetenschappelijke definitie ontbreekt. Ze merken op dat biologen gebruik maken van uiteenlopende *species* concepten, al naar gelang hun bruikbaarheid voor de context van het onderzoek. (23) Soort is een fluïde concept; er is niet zoiets als een unieke set van eigenschappen die deze specifieke soort van alle andere onderscheidt. Laat staan dat er consensus zou zijn over de vraag naar welke eigenschappen je dan zou moeten kijken. Dat geldt ook voor de mens: "There are actually several suggested definitions for the human genus – and an astonishingly broad range of opinions over what does and does not belong within it". (30) Maar als dat zo is, wat is dan precies die grensoverschrijding die het tot stand brengen van mens-dier (of dier-dier) *interspecies* chimaeren problematisch maakt?

Robert and Baylis concluderen terecht dat het ontbreken van een harde soortgrens in biologische zin de realiteit van die notie als een sociale constructie onverlet laat: "Scientifically, there might be no such thing as fixed species identities or boundaries. Morally, however, we rely on the notion of fixed species identities and boundaries in the way we live our lives and treat other creatures, whether in decisions about what we eat or what we patent".(23) Wat dat betreft is het met 'soort' niet anders dan met 'ras' en 'sexe'. Die observatie spoort wat we bij Smits hebben gevonden: niet een veronderstelde natuurlijke orde is in het geding, maar de in termen daarvan gearticuleerde, door sociale constructies overeind gehouden symbolische orde. Als we meegaan in de redenering dat de door nieuwe technologieën opgeroepen weerzin een signaal kan zijn dat in een morele analyse serieus moet worden genomen, dan zouden we het probleem waarnaar dat signaal verwijst dus in die symbolische orde moeten zoeken, in wat het maken van mens-dier chimaeren betekent voor ons morele zelfverstaan. Volgens sommigen staat die technologie haaks op de 'menselijke waardigheid'. Maar wat is dat precies, en waarom zou die waardigheid door deze technologie worden ondermijnd? Daarover gaat het volgende hoofdstuk.

3. De menselijke waardigheid in het geding?

We gaan er als mensen van uit dat individuen van de menselijke soort een bijzondere waardigheid hebben die we niet aan (de meeste) dieren toeschrijven. Dat is precies de reden dat we voor het produceren van organen mogelijk wel dieren zoals varkens of schapen zouden gebruiken (of daar in ieder geval over willen nadenken), maar dat door niemand serieus wordt bepleit om hetzelfde in mensen te doen. Terwijl het produceren van patiënt-specifieke organen in mens-mens chimaeren technisch gesproken alleen maar voordelen zou hebben. Er is dan geen xenobarrière, het orgaan kan groeien in een op zijn ontwikkeling optimaal afgestemde omgeving en we hoeven ons geen zorgen te maken over een mogelijk zoönose-risico. Maar het zou betekenen dat we mensen tot stand brengen als louter wegwerpmateriaal, uitsluitend om te dienen als leverancier van organen voor anderen.

In de bekroonde en verfilmde roman *Never let me go* van de Brits-Japanese schrijver Kazuo Ishiguro ontdekken de hoofdpersonen dat precies dat hun lot is. Het gaat om kinderen die opgroeien in een gesloten internaat op het Engelse platteland die er gaandeweg achter komen dat zij maar voor één ding op de wereld zijn, namelijk zo gezond mogelijk oud genoeg worden om als ‘donor’ te fungeren van vitale organen voor mensen in de wereld buiten het internaat. Wat die roman zo schokkend maakt, is precies dat hij het instrumentaliseren van mensen als een vanzelfsprekende morele mogelijkheid presenteert. De weerzin die we daarbij als lezer voelen heeft niets mysterieus: die geeft uitdrukking aan onze eigen kwetsbaarheid voor het recht van de sterkste, en onderstreept het grote belang van een zo breed mogelijk gedeelde sociale moraal die de waardigheid van kwetsbare mensen beschermt. Onder meer door te verbieden dat we mens-mens chimaeren zouden maken om in het orgaantekort te voorzien. Omdat dat neer zou komen op een grove schending van de menselijke waardigheid.

Maar terwijl dus de menselijke waardigheid reden geeft om het tot stand brengen van *mens-mens* chimaeren voor dit doel niet eens te overwegen, is één van de in de literatuur genoemde bezwaren tegen het maken van *mens-dier* chimaeren dat ook dáármee de menselijke waardigheid geweld zou kunnen worden aangedaan. De vraag is wat daarmee bedoeld kan zijn. Je zou denken dat als het hier om ‘waardigheid’ gaat, dan toch zeker die van het varken of het schaap dat hier als orgaanbron wordt gekweekt? Bezwaar maken tegen het instrumenteel gebruiken van dieren in naam van de menselijke waardigheid klinkt tegenstrijdig.

Natuurlijk, voor wie vindt dat dezelfde waardigheid die aan mensen toekomt ook zou moeten gelden voor varkens of schapen, is er geen moreel verschil tussen het instrumenteel gebruik van zulke dieren of van mensen. Mens-mens of mens-dier chimaeren, beide is dan even abject. Maar dan hebben we het niet meer over *menselijke* waardigheid en juist die zou hier in het geding zijn. Bovendien: alle zoogdieren of dieren of levende wezens eenzelfde waardigheid toeschrijven die hun instrumenteel gebruik verbiedt, klinkt misschien ruimhartig, maar het is ook een beetje een morele slag in de lucht. Het zou in elk geval betekenen dat we onze manier van leven radicaal moeten veranderen. Wat betreft dieren zoals varkens en schapen: we sluiten ons hier aan bij de sterke consensus dat hun ‘waardigheid’

niet verder reikt dan de in hoofdstuk 1 genoemde ‘intrinsieke waarde’, die hun instrumenteel gebruik onder voorwaarden van proportionaliteit en subsidiariteit niet in de weg staat.

Menselijke waardigheid: twee interpretaties

Het lastige van dat begrip ‘menselijke waardigheid’ is dat het gebruikt kan worden om uiteenlopende morele boodschappen naar voren te brengen.(31-33) In de traditie van de liberale (seculier humanistische) ethiek verwijst het naar de morele grondslag van onvervreembare mensenrechten. Die grondslag ligt in wat mensen in moreel opzicht bijzonder maakt: dat het gaat om wezens die in staat zijn over zichzelf en hun bestaan na te denken, keuzes te maken en daar verantwoordelijkheid voor te nemen. Dat is wat we bedoelen als we mensen ‘personen’ noemen (zie hoofdstuk 1). In deze traditie wordt het beroep op menselijke waardigheid gebruikt om de ruimte voor individuele keuzevrijheid te beschermen tegen ongerechtvaardigde inperking. Mensen de mogelijkheid ontnemen om vorm en zin te geven aan hun eigen bestaan, mensen manipuleren of tot slaaf maken, dat alles is in strijd met de menselijke waardigheid. In Kants beroemde formulering is die waardigheid in het geding als mensen louter als middel worden behandeld en niet ook als doel in zichzelf.²

Maar er is ook een andere traditie in het discours over menselijke waardigheid. Daarin wordt de ruimte voor individuele (en collectieve) vrijheid en zingeving juist ingeperkt waar die zou kunnen leiden tot keuzes die vanuit een conservatieve of expliciet godsdienstige levensvisie worden gezien als strijdig met de menselijke waardigheid. Denk aan medisch geassisteerde voortplanting of bepaalde varianten daarvan, pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), abortus, het homohuwelijk etc. Een voorbeeld is ook het beroep op menselijke waardigheid door tegenstanders van euthanasie. Zo schrijven Matthijs de Blois en Henk Jochemsen in hun boek over 35 jaar Nederlandse euthanasiepraktijk: “De menselijke

² Dit alles is erg bondig geformuleerd en heeft bij Henk Jochemsen (zie zijn commentaar achter dit essay) tot de interpretatie geleid dat wij met deze weergave van de door ons gedeelde liberale opvatting van ‘menselijke waardigheid’ zouden pleiten voor een verabsolutering van het zelfbeschikkingsrecht. Dat is zeker niet de bedoeling. We spreken hier niet voor niets van ‘ongerechtvaardigde inperking van de ruimte voor individuele keuzevrijheid’. Maar belangrijker nog is dat ook in de liberale traditie de ruimte voor keuzevrijheid kan worden ingeperkt met een beroep op ‘menselijke waardigheid’. Dan moet het echter wèl gaan (en dat is een cruciaal verschil met de inperkingen die we bekritisieren) om situaties waarin de uitoefening van die keuzevrijheid op gespannen voet staat met respect voor mensen *als personen*. Een voorbeeld is: jezelf als slaaf verkopen. Daarmee breng je jezelf in een situatie waarin je niet meer als doel, maar louter als middel wordt behandeld. Dat je daar zelf voor kiest heft de in die praktijk geïmpliceerde aantasting van de menselijke waardigheid niet op. Op grond van dezelfde redenering verbood de Franse *Conseil d'État* in 1995 het zogenoemde ‘dwerfwerpen’, een kroeg- en kermisssport waarbij zover of zo hoog mogelijk gegooid wordt met ‘kleine mensen’. Een van die mensen, Manuel Wackenheim, (lengte 1 meter 14) vocht dit vergeefs aan tot bij Mensenrechtencommissie van de Verenigde Naties (UNCHR). (EM Kirby, Appeal for 'dwarf-tossing' thrown out. BBC News World Edition 27 Sept 2002). Volgens Kant is ook zelfdoding (en per implicatie zou hetzelfde gelden voor euthanasie) in strijd met de menselijke waardigheid. Zijn redenering is dat een autonome keuze om een eind aan het eigen leven te (laten) maken innerlijk tegenstrijdig is. Wat daarvan ook zij (de meeste liberale filosofen volgen hem op dit punt niet), Kants argument tegen zelfdoding is van een andere orde dan de redenering dat euthanasie strijdig zou zijn met de menselijke waardigheid omdat dat ieder mensenleven een (door God gegeven) zin heeft (de Blois en Jochemsen, zie volgende alinea). In de liberale traditie is de menselijke waardigheid in het geding waar het persoon-zijn van de mens op het spel staat.

waardigheid, begrepen in het licht van haar historische, godsdienstige en filosofische wortels, duidt erop dat de mens respect verdient, omdat zijn bestaan als zodanig zin heeft, zelfs wanneer die mens daar zelf niet van overtuigd is".(34) Volgens deze auteurs is de menselijke waardigheid in het geding waar keuzes worden gemaakt die afwijken van een in de werkelijkheid te ontdekken normatieve ordening die aan het leven van de mens pas eerst betekenis geeft en waarin ook zijn positie ten opzichte van andere wezens is bepaald: "De menselijke waardigheid verwijst naar de plaats van de mens in de scheppingsorde. Die is uniek ten opzichte van andere schepselen. Alleen aan de mens komt daarom deze waardigheid toe."

Over dat laatste is de liberale traditie minder uitgesproken: "humans are not considered to have dignity because they are homo sapiens, but because they possess a cluster of capacities that matter ethically and that members of that species generally exhibit".(35) Als andere wezens dezelfde eigenschappen zouden hebben die mensen tot personen maken, dan zijn uiteraard ook zij drager van diezelfde waardigheid.(36) Zoals in hoofdstuk 1 gezegd, volgens sommigen moeten in ieder geval mensapen (zoals chimpansees en gorilla's) en mogelijk ook dolfinnen of olifanten als zodanig worden beschouwd, of zijn dat ten minste 'borderline persons'.(9) En mochten we ooit te maken krijgen met buitenaardse wezens die net als wij personen zijn, dan is er geen goede reden waarom we die wezens niet met hetzelfde onvoorwaardelijke respect zouden behandelen als we (behoren te) doen met menselijke personen.

Menselijke niet-personen

Dat in de liberale traditie menselijke waardigheid verbonden wordt met het persoon-zijn van mensen, leidt wel tot de vraag hoe we dan moeten denken over de waardigheid van menselijke *niet-personen*: individuen van de menselijke soort die geen personen zijn (diep verstandelijk gehandicapte mensen), die het *nog niet* zijn (embryo's, foetussen, pasgeboren kinderen) of die het *niet meer* zijn (mensen in een onomkeerbaar coma, mensen in een vergevorderd stadium van dementie)? De pleitbezorgers van de conservatieve uitleg van menselijke waardigheid suggereren graag dat dit wel moet betekenen dat wie niet over de bedoelde eigenschappen beschikt in feite vogelvrij is.(37)

Als dat waar was zou het voor onze discussie betekenen dat we in plaats van dieren, *menselijke niet-personen* zouden kunnen gebruiken voor het produceren van organen. Theoretisch zou het wellicht mogelijk zijn embryo's en stamcellen zo te modificeren dat een levensvatbaar menselijk individu ontstaat met een zodanig rudimentaire hersenontwikkeling dat het nooit over de eigenschappen zal beschikken die horen bij de voorwaarden voor persoon-zijn. Zo zouden we de eerder genoemde voordelen van *mens-mens* chimaeren kunnen plukken zonder personen als wegwerpmateriaal te gebruiken. Wij kennen niemand die zoiets bepleit en alleen al het opschrijven ervan is, vinden wij zelf ook, schokkend.(12)

Het is onjuist dat de liberale articulatie van onze sociale moraal hier geen probleem zou zien. De mensenrechten beschermen ieder mens vanaf zijn geboorte en behalve het vroege embryo (zie hieronder) mogen ook menselijke niet-personen (althans volgens de meeste auteurs) niet louter als middel worden gebruikt voor een buiten henzelf gelegen doel. Op de vraag waarom dat zo is worden verschillende antwoorden gegeven.(38) Zo zegt DeGrazia dat mensen met een matig tot ernstige

cognitieve beperking als ‘borderline persons’ (zie ook hoofdstuk 1) dezelfde morele status toekomt als personen.⁽⁹⁾ En Carson Strong spreekt met betrekking tot menselijke pasgeborenen (‘bijna personen’) van een ‘verleende’ (*conferred*) morele status.⁽³⁹⁾ We schrijven hun die status toe, zegt zij, op grond van overeenkomstigheid met personen (*similarity to the paradigm*).

Maar wat als het, zoals in het zojuist genoemde scenario, zou gaan om menselijke individuen met een slechts rudimentair brein, zonder andere vermogens dan het onderhouden van fysieke functies? Moeilijk vol te houden dat het om grensgevallen of bijna-personen zou gaan. Kunnen we misschien zeggen dat indien we het persoon-zijn van mensen waarderen, we ook hun mens-zijn moeten waarderen, aangezien wij alleen als mensen personen kunnen zijn?⁽⁴⁰⁾ Of kan het gaan om waardigheid *by association*? Die zou dan ook aan mensen zonder hersenen (anencefalen) moeten worden toegeschreven: ze behoren tot een soort waarvan de typische vertegenwoordigers de waardigheid van personen toekomt. Daarom mogen anencefalen niet als louter omhulsel van te produceren organen worden gebruikt. Dat zou dan ook gelden voor de niet veel minder schokkende ‘mensapen-variant’ van het zojuist genoemde weerzinwekkende scenario: het produceren van organen in anencefale mensapen.⁽¹²⁾

Menselijke embryo’s

Mogen menselijke embryo’s louter als middel gebruikt worden? Voor onze discussie is die vraag van belang in verband met de keuze van voor IBC te gebruiken menselijke pluripotente stamcellen. Bij het maken van (al dan niet patiënt-specifieke) humane iPS-cellen komen geen embryo’s kijken. Dat geldt wel voor humane ES-cellen. Die worden ofwel uit vroege menselijke embryo’s (blastocysten) geïsoleerd, of ze komen uit stamcellijnen die uiteindelijk teruggaan op uit blastocysten geïsoleerde embryonale stamcellen. Een menselijke blastocyst is een embryo van ongeveer vijf dagen oud. Hiervoor kunnen bij IVF overgebleven restembryo’s worden gebruikt. Zoals in het achtergrondhoofdstuk (zie deel I) is uitgelegd, zijn dergelijke ES-cellen echter niet bruikbaar voor het produceren van patiënt-specifieke weefsels of organen. Daarvoor is eerst een kloneringsstap nodig (SCNT, zie achtergrondhoofdstuk) waarbij een nieuw menselijk embryo ontstaat, uitsluitend tot stand gebracht om als bron van patiënt-specifieke ES-cellen te dienen.⁽⁴¹⁾

Ook hier geven de twee eerdergenoemde tradities uiteenlopende antwoorden. Volgens de christelijk-conservatieve traditie is ieder menselijk individu absoluut beschermwaardig vanaf de bevruchting. Dat geldt dan dus ook voor pre-implantatie embryo’s in de eerste dagen van hun bestaan. Verbruikend embryo-onderzoek of het uit embryo’s isoleren van stamcellen is ontoelaatbaar, want in strijd met de menselijke waardigheid. In de woorden van kardinaal Eijk: “Als het embryo een mens is met de morele status van dien, dan valt het onder dezelfde normen als die gelden voor experimenten met proefpersonen in het algemeen. (...) Onderzoek met embryo’s zonder therapeutisch voordeel voor het embryo zelf of ten behoeve van het vermeerderen van wetenschappelijk kennis is onacceptabel, omdat het embryo erdoor wordt geïnstrumentaliseerd.”⁽⁴²⁾ Dit betekent dat voor het maken van mens-dier chimaeren geen ES-cellen uit blastocysten mogen worden geïsoleerd. Ook wil het zeggen dat het gebruik van ES-cellen uit bestaande stamcellijnen op zijn minst problematisch is. Alleen iPS-cellen zijn zonder morele problemen te gebruiken.

Volgens de meeste auteurs in de liberale traditie heeft het vroege embryo als beginnende vorm van menselijk leven wel een zekere intrinsieke of ten minste symbolische waarde die maakt dat er zorgvuldig mee moet worden omgegaan, maar is die waarde niet zo groot dat menselijke embryo's niet (onder voorwaarden van proportionaliteit en subsidiariteit) voor wetenschappelijk onderzoek of therapie zouden mogen worden gebruikt of tot stand gebracht.(43) De menselijke waardigheid is daarbij niet in het geding. Hoewel uit het embryo een persoon kan ontstaan, is het dat zelf immers nog niet. En hoewel sommige argumenten om menselijke *niet-personen* te beschermen ook betrekking kunnen hebben op embryo's(40), is dat toch niet de dominante opvatting. Zo schrijft Strong dat de overwegingen op grond waarvan we pasgeborenen (als bijna-personen) in de kring van te beschermen personen trekken in mindere mate ook opgaan voor foetussen in de laatste maanden van de zwangerschap, maar dat dat zeker niet geldt voor vroege embryo's.(39) Daarvoor is het lijntje met personen eenvoudigweg te dun. Dit betekent dat de keuze tussen ES of iPS-cellen primair door hun respectievelijke wetenschappelijke bruikbaarheid wordt bepaald.

Het beroep op 'menselijke waardigheid' in een pluriforme samenleving

Beide tradities (liberaal en conservatief) claimen universele geldigheid voor wat ze verstaan onder menselijke waardigheid. In de eerste traditie wordt die claim onder meer gerechtvaardigd door aannemelijk te maken dat het niet zonder tegenspraak mogelijk is in onszelf de eigenschappen te waarderen die ons tot persoon maken zonder die eigenschappen ook in anderen te waarderen. Het sterke daarvan is dat die rechtvaardiging geen beroep doet op een buiten de zelfreflectie van het handelend subject gelegen morele waarheid.(44, 45) Dat gebeurt wel in de tweede traditie. Daar wordt het begrip menselijke waardigheid gevuld vanuit een levensvisie die berust op traditie of goddelijke openbaring. Dat maakt ethische uitspraken over wat wel of niet in strijd zou zijn met die waardigheid bij voorbaat weinig overtuigend buiten de kring van geloofsgenoten. Bijvoorbeeld: dat de Roomse Kerk technieken als *in vitro* fertilisatie (IVF) als strijdig met de menselijke waardigheid beschouwt, omdat de menselijke voortplanting volgens haar niet mag worden losgemaakt van de (binnen het huwelijk gesanctioneerde) menselijke seksualiteit (46), zal door weinigen buiten de eigen parochie worden onderschreven. Het is moeilijk in te zien hoe een dergelijke opvatting over de relatie tussen menselijke waardigheid en natuurlijke voortplanting binnen het huwelijk richtinggevend zou kunnen zijn voor *public policy* in een pluriforme samenleving.

Zo is het ook hier. In het publieke debat over het produceren van organen in mens-dier chimaeren hebben we argumenten nodig die in beginsel door iedereen onderschreven kunnen worden. Zonder zulke argumenten kunnen we moeilijk anders dan beleefd de schouders ophalen bij de bewering van de Amerikaanse bisschoppenconferentie dat het tot stand brengen van mens-dier chimaeren in strijd is met de menselijke waardigheid.(47)

Degradatie van onze menselijkheid?

In het rapport over *Human dignity and Bioethics* van de Amerikaanse *President's Council on Bioethics* (in functie tijdens de ambtsperiode van president Bush jr) schrijft Adam Schulman: "Would it not be degrading to our humanity and an affront to human dignity to produce animal-human chimeras with

some human features and some features of lower animals?”(48) Hoewel dit kennelijk is bedoeld als een retorische vraag, is niet erg duidelijk wat dan precies het probleem zou zijn. Kunnen we door het ontstaan van mengwezens straks niet meer over onszelf denken of spreken als dragers van de menselijke waardigheid? Is denkbaar dat als gevolg van zulke vermenging die waardigheid wordt ondermijnd of op losse schroeven komt te staan?

Volgens Calum MacKellar is dat inderdaad het geval. Het produceren van mens-dier chimaeren “could threaten to undermine the concept of human dignity since it is a dignity specifically reserved for humankind”.(49) Die zorg past in het denken over menselijke waardigheid in wat we hierboven de conservatieve traditie hebben genoemd. Als die waardigheid (zie ook het eerdere citaat van De Blois en Jochemsen(34)) inderdaad gelegen is in een ons door de Schepper (of de Natuur) zelf toebedeelde unieke plaats ten opzichte van alle andere schepselen dan is aan een scherpe afbakening van de grens tussen ‘hen en ons’ veel gelegen. De symbolische orde (zie hoofdstuk 2) en onze plaats daarin kan onder druk komen als die afbakening diffuus wordt. De door sommige auteurs uitgesproken beduchtheid voor ‘morele verwarring’ over hoe we met mens-dier chimaeren moeten omgaan sluit hier bij aan.(23)

De liberale interpretatie geeft geen aanleiding voor dergelijke zorgen. De menselijke waardigheid is immers de waardigheid van personen en het is niet zo dat alleen mensen personen kunnen zijn. Er is dan ook geen reden waarom die waardigheid niet óók zou toekomen aan eventuele mens-dier chimaeren met menselijke of mensachtige eigenschappen die ook hen tot personen zouden maken. Dat te erkennen haalt onze waardigheid niet naar beneden; noch berooft het ons van een voor ons gereserveerde plaats op de ladder van het leven. Voor zover, vanuit deze traditie geredeneerd, de menselijke waardigheid in het geding kan zijn bij biotechnologische ontwikkelingen, moet worden gedacht aan ondermijning van het vermogen van mensen om zichzelf als vrije en autonome wezens te beschouwen.(50) Of ook, inderdaad, aan ondermijning van datzelfde vermogen bij niet-menselijke wezens die over de daarvoor noodzakelijke eigenschappen zouden beschikken. In plaats van over menselijke waardigheid is het dan ook beter om te spreken van de waardigheid van personen. En ja: als die hier al in het geding zou zijn, dan moet het gaan om de waardigheid van de wezens die we creëren.

Dat zal dus verder onze vraag zijn: of bij het kweken van mens-dier chimaeren de waardigheid van personen in het geding is. In de volgende paragrafen gaan we achtereenvolgens na of dat het geval is bij elk van de drie in het achtergrondhoofdstuk (zie deel I) als mogelijk moreel problematisch benoemde vormen van ‘vermenselijking’ van het dier als gevolg van chimerisme: 1) vermenselijking van het dierlijke brein, 2) vermenselijking van het uiterlijk van het dier en 3) de vorming van menselijke zaad- of eicellen in de geslachtsorganen van het dier.

Vermenselijking van het dierlijke brein

Tien jaar geleden beschreven Phillip Karpowicz en zijn collega’s een hypothetisch (‘fantastical’) wetenschappelijk onderzoek waarbij de hersenen van een mens worden getransplanteerd in een dier met als doel in die hersenen neurologisch onderzoek te doen dat bij mensen niet zou zijn toegestaan.(35) Stel dat dat zou lukken en er ontstaat een dier met menselijke cognitieve vermogens. Is dat in strijd met de waardigheid van personen? Het antwoord is ja. Niet omdat daarmee een wezen zou

ontstaan met eigenschappen die we met die waardigheid in verband brengen. Het tot stand brengen van mensen is immers ook niet in strijd met die waardigheid. Wèl in strijd met die waardigheid is het bestaan waartoe dat wezen veroordeeld wordt: fysiek en sociaal ernstig beperkt in de mogelijkheid gestalte te geven aan zijn persoon-zijn.(9) In strijd met die waardigheid is ook het instrumentaliserende motief voor het tot stand brengen van een dergelijke persoon: louter en alleen als onderzoeksmateriaal.(35, 51)

Wat betekent dit voor IBC? Stel dat men zou proberen om met die technologie, op dezelfde manier als men dat nu van plan is met nieren of levers, menselijke hersenen in een mens-dier chimaere te laten groeien. Niet voor transplantatie uiteraard, maar misschien wel voor neurologisch onderzoek. Hoe zouden we dat moeten beoordelen? Als dit zou resulteren in een dier met menselijke cognitieve vermogens, is de situatie gelijk aan het hypothetische voorbeeld hierboven en dus in strijd met de waardigheid van personen. Op menselijke hersenontwikkeling gerichte IBC zou dan misschien verboden moeten worden.

De vraag is echter of die uitkomst (een dier met menselijke cognitieve vermogens) realistisch is. Volgens Karpowicz et al. hoeven we daar niet bang voor te zijn. Zij wijzen er onder meer op dat voor de ontwikkeling van een brein dat in staat is menselijke cognitieve eigenschappen te genereren de ontwikkelingstijd en de schedelruimte van een dier te beperkt is: “Both the mouse and the monkey chimeras would have to possess heads swollen many times their ordinary size to be able to accomodate a human brain. This scenario is unlikely. It is far more likely that human tissue would develop into the host’s native form and would have no effect on the mouse or monkey’s neural capacities”.(35) Rodolphe Bourret et al. sluiten zich daar in een recente review van het debat over IBC bij aan: “even if human neural progenitors would take over, the time frame of a saw’s gestation would not be long enough to allow the full development of the neural structures needed to give human functions and behaviors” (52)

Als we inderdaad niet bang hoeven zijn dat de bij deze (hypothetische) variant van IBC beoogde kolonisatie van een dierlijke hersenpan door menselijke hersencellen tot een wezen met menselijke cognitieve eigenschappen zal leiden, lijkt er geen reden dit al bij voorbaat vanwege bezorgdheid over de waardigheid van personen te worden problematiseren of te verbieden. Zeker niet als zo’n verbod nuttige toepassingen zou blokkeren. Hier valt bijvoorbeeld te denken aan IBC met als doel een muis te maken met een uit menselijke hersencellen opgebouwd brein dat als ziektemodel voor amyotrofische laterale sclerose (ALS) of andere neurodegeneratieve aandoeningen zou kunnen dienen.

Of een dergelijke toepassing van IBC aanvaardbaar kan zijn, hangt er dan wel vanaf of we er inderdaad van uit kunnen gaan dat zulk onderzoek er niet toe zal leiden dat menselijke cognitieve eigenschappen in het dier tot ontwikkeling zullen komen.(9) Bourret et al. lijken daar toch ook weer niet helemaal gerust op. Ze schrijven: “To prevent the worst-case scenario of a humanized pig brain, it will be mandatory to define a maximal limit of human chimerism in the pig brain that cannot be exceeded”(52) Dat lijkt de ontwikkeling van de zojuist bedoelde hersenziektemodellen toch weer in de weg te staan. Deze auteurs wijzen op recent onderzoek met muizen waarin bleek dat injectie van menselijke neuronale progenitor cellen in het muizenbrein leidde tot verbeterde synaptische plasticiteit en een verhoogd leervermogen.

Maar de vraag is welke conclusie we daaraan moeten verbinden. Meer dan een dankzij de bijdrage van menselijke cellen iets slimmere muis lijkt dit immers niet te kunnen opleveren? En zelfs de slimste muis komt niet in de buurt van wat we een persoon zouden noemen. Als voor het maken van mens-dier chimaeren als voorwaarde wordt gesteld dat menselijke cellen niet mogen bijdragen aan de hersenontwikkeling in het dier, sluit dat IBC gericht op het maken van hersenziektmodellen bij voorbaat uit. De vraag is of dat (als het gaat om de muis) niet te streng is.

Bij IBC met het oog op het produceren van transplantatieorganen (nieren, levers, harten enzovoort) is een mogelijke bijdrage van menselijke cellen aan de hersenontwikkeling van het dier een niet bedoeld en volgens experts hooguit theoretisch denkbaar effect (achtergrondhoofdstuk, zie deel I). Omdat in dit geval de hersenen zo goed als volledig door dierlijke cellen worden gevormd, valt niet te verwachten dat de bijdrage van een relatief klein aantal menselijke cellen zal leiden tot een moreel betekenisvolle vermenselijking van het brein van het dier. Om zelfs ieder theoretisch risico uit te sluiten zou ervoor gekozen kunnen worden om uitsluitend menselijke stamcellen te gebruiken die zodanig zijn gemodificeerd dat ze niet aan de hersenontwikkeling kunnen bijdragen.⁽⁵³⁾ Of om gebruik te maken van wat in het achtergrondhoofdstuk (zie deel I) is aangeduid als *Interspecies Conceptus Complementation* (ICC): het injecteren van al verder gedifferentieerde adulte stamcellen in een zich al in de baarmoeder ontwikkelend dierlijk embryo. Of op die manier volledig menselijke organen verkregen kunnen worden, is echter nog maar de vraag. Bovendien kunnen op deze manier alleen organen gekweekt worden waarvan adulte stamcellen beschikbaar zijn, wat niet voor alle weefsels en organen het geval is (zie achtergrondhoofdstuk, deel I).

Vermenselijking van het uiterlijk van het dier

In het achtergrondhoofdstuk (zie deel I) zijn nog twee andere zorgen over mogelijk problematische vermenselijking van het dier genoemd. Om te beginnen vermenselijking van het uiterlijk, als een onbedoeld effect waarbij het uiterlijk van het dier gedeeltelijk menselijke trekken kan vertonen. Hierbij valt te denken aan aspecten als de huid, de structuur van het gezicht, of de aanwezigheid van (deels) menselijke ledematen. Een varken met de blik van een mens, een schaap met ergens aan het lichaam een menselijk armpje, een aap met een mensenhuid, de kans daarop lijkt niet groot, maar uit te sluiten valt het niet. Als IBC tot zulke 'monsters' leidt, zou dat een publieke reactie van weerzin en afkeer kunnen oproepen (zie ook hoofdstuk 2). Dergelijke reacties zijn moreel relevant, al was het maar omdat ze medebepalend zijn voor de aanvaarding van de technologie door potentiële gebruikers. Als veel mensen afwijzend staan tegenover het gebruik van in mens-dier chimaeren geproduceerde organen, beperkt dat het mogelijke maatschappelijke nut (althans voor toepassing als bron van transplantatieorganen).

Maar de waardigheid van personen is hier niet in het geding. Die hangt immers niet samen met de menselijke of dierlijke vorm, maar met het vermogen tot autonoom handelen. Vermenselijking van het uiterlijk van mens-dier chimaeren zal er niet toe leiden dat het dier in een andere morele *league* terecht komt en dan dus niet louter als middel gebruikt mag (of had mogen) worden. Er is daarom geen noodzaak dit *per se* te willen voorkomen. Vanwege de onvoorspelbaarheid van eventuele uiterlijke vermenselijkingseffecten, is modificatie van de voor IBC te gebruiken stamcellen daarvoor trouwens

geen optie. Om de kans op dergelijke effecten te verkleinen zou men, zo is gesuggereerd, een prenatale echo kunnen doen. "If, for instance, a pig embryo had a hand or a foot, it would be sacrificed".(52) Zou men ongewenste menselijke uiterlijkheden geheel willen voorkomen, dan zou dat een reden kunnen zijn om te kiezen voor de ICC-route (zie het slot van de vorige paragraaf), als daarmee althans dezelfde resultaten te behalen zijn.

Een dier met menselijke geslachtscellen

Ten slotte zouden via IBC geproduceerde mens-dier chimaeren wellicht naast dierlijke ook menselijke geslachtscellen kunnen produceren. Ook hier geldt dat het gaat om een theoretische mogelijkheid. Maar stel dat het gebeurt, wat is daarvan precies het probleem? Wiens waardigheid wordt naar beneden gehaald als menselijke geslachtscellen tot ontwikkeling komen in een dier? Terecht is opgemerkt dat achter die zorg een moeilijk vol te houden 'heiligverklaring' van de menselijkheid van die geslachtscellen lijkt schuil te gaan.(54)

Eerder lijkt het probleem te moeten worden gezocht in de mogelijke gevolgen van paring met die gameten. Als zo'n chimaere de kans kreeg met 'gewone' varkens of schapen te paren zou misschien een hybride embryo tot ontwikkeling kunnen komen. Als dat al gebeurt, zal zo'n embryo echter niet levensvatbaar zijn. Wellicht zijn mens-mensaap hybriden een uitzondering op de regel(55), maar we gaan er van uit dat gebruik van mensapen voor IBC zelfs niet te overwegen valt. Dat het ontstaan en teloorgaan van hybride (deels menselijke) embryo's in de baarmoeder van een dier indruist tegen de waardigheid van personen valt moeilijk vol te houden.

Als chimaeren die over zowel dierlijke als menselijke geslachtscellen beschikken onderling paren, kan dat leiden tot de ontwikkeling van een normaal menselijk embryo. Als dat zich vervolgens in een dierlijke baarmoeder weet in te nestelen, zodat een zwangerschap ontstaat, zou dat dan kunnen leiden tot de geboorte van een mensenkind bij een dierlijke moeder? César Palacios-González bespreekt dat als een hypothetisch scenario.(56) Met een beroep op het in hoofdstuk 1 genoemde 'non-identity' probleem betoogt hij dat het kind daar dan niet door wordt geschaad zolang het een bestaan heeft dat het leven waard is. Ook als dat klopt, het lijkt ons aannemelijk dat geboren worden bij een zeug, een ooi of een apin voor de psychosociale ontwikkeling van het kind desastreus zou uitpakken. Respect voor de waardigheid van personen zou daarom vereisen dat een dergelijke uitkomst voorkomen moet worden.

Maar een realistisch scenario is dit niet, zelfs niet als het gastdier een niet-menselijke primaat zou zijn. Andere baarmoeder, andere draagtijd. Het embryo of de foetus zal dus verloren gaan. Dat gebeurt ook regelmatig in de 'gewone' menselijke voortplanting, maar hier zou het gaan om een te voorziene uitkomst van een medisch-wetenschappelijke procedure. Omdat menselijke embryo's en foetussen een zekere morele waarde hebben (zie eerder in dit hoofdstuk) is er reden deze uitkomst indien redelijkerwijs mogelijk te voorkomen. Maar niet omdat hier de waardigheid van personen in het geding zou zijn.

Geheel terzijde: voor het dier als 'draagmoeder' voor een mens bestaat een (aanzienlijk minder dramatisch) precedent. Het embryo waaruit Louise Brown ontstaan is, 's werelds eerste IVF-kind, is in een konijnenuterus van het laboratorium naar het Londense ziekenhuis gebracht waar het in de

baarmoeder van mevrouw Brown werd overgeplaatst. Voor het vervoer van embryo's bestond nog geen geschikte incubator. Louise is haar bestaan dus begonnen in een konijn (mededeling CL Mummery).

Het ontstaan van een hybride embryo of een zwangerschap leidend tot menselijk nageslacht kan voorkomen worden door maatregelen die zorgen dat mens-dier chimaeren niet kunnen paren, noch met gewone soortgenoten, noch onderling. De eis dat zulke maatregelen genomen worden is onderdeel van geldende richtlijnen. Zo is door de Amerikaanse *National Academies of Sciences* bepaald dat "No animal into which hES cells have been introduced at any stage of development should be allowed to breed".(57) De meest waterdichte maatregel zou zijn te voorkomen dat menselijke cellen bijdragen aan de gametogenese. Dat zou ofwel kunnen door bij IBC gebruik te maken van met het oog daarop gemodificeerde stamcellen, ofwel door te kiezen voor ICC (zie hierboven). Een andere mogelijkheid is voor IBC alleen mannelijke embryo's te gebruiken; daarmee wordt in ieder geval het meest problematische scenario (de chimaere als draagmoeder van een mens) onmogelijk gemaakt. Uiteraard valt ook aan sterilisatie te denken.(52)

Overigens kan het produceren van menselijke zaad- of eicellen in mens-dier chimaeren mogelijk ook een *beoogde* uitkomst van IBC zijn.(56) Als we via IBC menselijke nieren of levers kunnen produceren, waarom dan niet ook geslachtscellen? Op dit moment vindt er in diverse laboratoria onderzoek plaats gericht op het *in vitro* kweken van menselijke geslachtscellen uit ES of iPS-cellen.(58) Of dat functionele gameten gaat opleveren is nog de vraag. IBC zou theoretisch hetzelfde voordeel kunnen hebben boven *in vitro* kweek als bij het produceren van organen: de vorming van menselijke geslachtscellen vindt dan plaats in de op gametogenese gerichte omgeving van het dier.(56) Of dat kan lukken is niet gezegd – een expert aan wie wij dit vroegen was daar sceptisch over (mededeling prof dr S Repping, AMC Amsterdam).

Uit pluripotente stamcellen (*in vitro* of via IBC) gekweekte geslachtscellen zouden gebruikt kunnen worden voor wetenschappelijk onderzoek, maar mogelijk ook voor voortplanting bij fertiliteitspatiënten die nu op donorgameten zijn aangewezen.(58, 59) Bij de IBC-route zullen kinderen geboren worden uit geslachtscellen die, hoewel genetisch afkomstig van hun vader of moeder, tot ontwikkeling en rijping zijn gekomen in een dier. Of dat in psychosociaal opzicht wel of niet belastend voor het kind zal zijn is geen nieuwe(60), maar nog altijd wel een open vraag. Als de normale psychosociale ontwikkeling van het kind er niet ernstig door wordt verstoord, lijkt moeilijk vol te houden dat dit in strijd zou zijn met de menselijke waardigheid.

Mocht dat wel zo zijn, dan volgt daaruit alleen dat het reproductieve gebruik van langs deze weg ontstane geslachtscellen moet worden afgewezen, niet dat het verkeerd zou zijn ze tot stand te brengen voor wetenschappelijk onderzoek. Denk aan onderzoek naar de ontwikkeling van menselijke eicellen, of naar de bevruchting en de ontwikkeling van het vroege embryo, of naar procedures waarvoor eicellen nodig zijn, zoals SCNT. Het (*in vitro* of via IBC) produceren van 'kunstmatige' eicellen voor zulk onderzoek is van groot belang omdat het dan niet langer nodig is aan vrouwen te vragen of ze (via een belastende hormoon-stimulatieprocedure) eicellen voor dat doel willen afstaan.

Zolang niet duidelijk is of menselijke geslachtscellen *in vitro* kunnen worden gekweekt en de IBC-route een denkbaar alternatief kan zijn, is het misschien niet verstandig deze toepassing van IBC al bij voorbaat onmogelijk te maken. De in de literatuur voorgestelde regel dat voor IBC alleen pluripotente stamcellen gebruikt mogen worden die zo zijn aangepast dat ze niet aan de vorming van gameten kunnen bijdragen (61), is dan te streng. Dat betekent dan wel dat chimaeren moeten worden gesteriliseerd of dat waarborgen nodig zijn die paring door chimaeren voorkomen.

4. Verantwoorde introductie

In de voorgaande hoofdstukken zijn we nagegaan of er houdbare argumenten zijn om het produceren van organen in mens-dier chimaeren principieel te verbieden. Volgens ons zijn die er niet. Zolang er althans geen dieren als gastorganisme worden gebruikt die als personen (of 'borderline' personen) beschouwd moeten worden (mensapen) en er geen chimaeren tot stand gebracht worden waar datzelfde voor zou kunnen gelden. Dat laatste achten experts trouwens niet realistisch (zie hoofdstuk 3).

In dit hoofdstuk gaat het om de vraag of en hoe deze technologie op een verantwoorde manier een plek zou kunnen krijgen in onze samenleving. Met name wanneer het gaat om het produceren van transplantatieorganen, rijzen verdere vragen: is dit wel veilig? is hier wel behoefte aan? wordt dit niet te duur voor het basispakket? wat betekent dit voor onze kijk op onze lichamelijke en kwetsbaarheid?

Is dit wel veilig?

Om te beginnen: IBC is niet de eerste techniek die belooft dat we dieren kunnen gebruiken om het orgaantekort op te lossen. We hebben dat decennia geleden ook gehoord van de pleitbezorgers van xenotransplantatie (het gebruik van dierlijke organen of weefsels voor menselijke ontvangers). Die techniek heeft zijn belofte nog altijd niet waar kunnen maken, met name vanwege het veiligheidsrisico. Bestaat nu niet de kans dat we in dezelfde fuik lopen: straks kunnen we die organen wel maken, maar niet verantwoord gebruiken, althans niet voor transplantatiedoeleinden. Is dat een reële zorg?

Er zijn verschillende redenen waarom xenotransplantatie tot nu toe niet goed van de grond is gekomen. Inderdaad gaat het daar bij, behalve om dierethische argumenten en de grote uitdaging van het afstotingsrisico, om zorgen over de veiligheid. Als infectieuze agentia van het dier zouden worden overgedragen naar de ontvanger, kunnen nieuwe infectieziekten zich onbeheersbaar verspreiden in de bevolking. Ook al is de kans dat zo iets gebeurt buitengewoon klein, de enorme impact die het zou hebben (een pandemie met mogelijk zeer veel slachtoffers) maakt dit een belangrijk *public health* risico. In de afgelopen decennia is gewerkt aan allerlei veiligheidsmethoden en procedurele waarborgen om dit risico verder in te dammen en voor specifiek afgebakende xenograft-toepassingen hanteerbaar te maken.⁽⁶²⁾ Een belangrijke recente ontwikkeling is dat het mogelijk lijkt om met nieuwe *editing* technieken hele reeksen endogene virussen uit het genoom van het dier te verwijderen.⁽⁶³⁾ In het veld bestaat optimisme dat daarmee de klinische toepassing van xenotransplantatie binnen bereik kan komen.

Zoals in het achtergrondhoofdstuk (zie deel I) is uitgelegd, zijn er belangrijke verschillen tussen IBC en xenotransplantatie. Omdat het hier gaat om menselijke organen, kan niet alleen het afstotingsgevaar zo goed als geëlimineerd worden zonder dat het nodig is het immuunsysteem van de patiënt te verzwakken, maar lijkt ook het veiligheidsrisico al om te beginnen (nog) kleiner. Hoewel er nog allerlei onzekerheden zijn die vragen om nader onderzoek (zie achtergrondhoofdstuk), gaan de experts die wij gesproken hebben er van uit dat als het lukt menselijke organen te produceren in mens-dier chimaeren, het ook mogelijk zal zijn de voorwaarden te creëren waaronder de stap naar klinische toepassing

verantwoord kan worden gezet. Daarbij dient uiteraard te worden voortgebouwd op de internationale regulering die in de afgelopen decennia rondom xenotransplantatie is opgebouwd.

De Nederlandse wetgever heeft xenotransplantatie overigens zo gedefinieerd dat ook IBC (en ICC) onder het daarvoor geldende verbod vallen. In artikel 6a van de Wet op de Bijzondere Medische Verrichtingen staat: "Het uitvoeren van medische verrichtingen met toepassing van xenotransplantatie is verboden. Onder xenotransplantatie wordt verstaan het in- of aanbrengen van levende bestanddelen van een dier of van een foetus of embryo van een dier, dan wel een menselijk bestanddeel dat daarmee doelgericht in aanraking is gebracht, in of aan het lichaam van een mens".

Dit betekent dat ook als de wetgever er voor kiest om het kweken van organen in mens-dier chimaeren niet te verbieden, die organen toch pas voor transplantatiedoeleinden kunnen worden gebruikt wanneer het verbod op xenotransplantatie zodanig is verruimd dat dat is toegestaan. Zolang de zorgen over de veiligheid van de technologie nog niet voldoende zijn weggenomen, biedt dat een belangrijke waarborg. De techniek kan worden ontwikkeld en beschikbaar komen voor wetenschappelijk onderzoek (ziektomodellen), zonder dat daarmee dan ook al het groene licht voor gebruik in de patiëntenzorg is gegeven.

Behalve naar voor de veiligheidsbeoordeling relevante technische aspecten zal proactief ook naar de ethische en juridische implicaties van het gebruik van IBC organen voor transplantatiedoeleinden moeten worden gekeken. Zo zullen de (mogelijk levenslange) monitoringssystemen waaraan moet worden gedacht onvermijdelijk een impact hebben op de privacy van transplantatiepatiënten.(64)

Is hier wel behoefte aan?

In de tweede plaats: zullen patiënten wel gebruik willen maken van een orgaan dat in een mens-dier chimaere is geproduceerd? Als potentiële gebruikers dat idee al bij voorbaat afwijzen, is het wellicht verstandiger om op andere oplossingen voor het donortekort in te zetten?

Ook hier kan deels worden aangesloten bij eerdere discussies over xenotransplantatie. Attitude-onderzoek laat zien dat zowel respondenten uit het algemene publiek als patiënten op de wachtlijst over het algemeen positief staan ten opzichte van het ontvangen van een xenograft.(65-67) Wel vonden sommige onderzoekers dat die positieve attitude (zowel bij het publiek als patiënten) sterker is wanneer het weefsels of cellen betreft dan als het zou gaan om complete organen, zoals een nier of een lever.(65, 66) Kennelijk krijgt dan de perceptie van het 'vreemde' meer gewicht.

Bij IBC (of ICC) zou het niet alleen om volledige organen gaan, maar bovendien om menselijke organen die zijn gegroeid in een dier, of meer precies een chimaere. Hoe vreemd is dat? Een paar jaar geleden heeft Michelle Rijnen in het kader van haar voor de Universiteit Maastricht uitgevoerde afstudeerproject een kleinschalig kwalitatief onderzoek gedaan naar de opvattingen van verschillende groepen potentiële gebruikers van deze technologie, waaronder een groep patiënten met verschillende ziektebeelden, die allemaal een orgaantransplantatie hadden ondergaan of daarvoor op de wachtlijst stonden.(68)

Zij vond een ambivalente houding: “Als de techniek wordt gezien als mogelijk levensreddend of kwaliteit-van-leven verhogend voor een naaste of zichzelf, is men sneller geneigd de techniek positief te waarderen. Gezien vanuit een wat afstandelijker maatschappelijk perspectief worden verschillende zorgen en twijfels geuit”. Die zorgen en twijfels hadden te maken met waarden als respect voor dierenwelzijn en aanvaarding van natuurlijke grenzen. Onder meer werd naar voren gebracht dat “het streven naar steeds verdere beheersing van de natuur toch niet onbegrensd zou kunnen zijn”. Ondanks dergelijke twijfels over de morele aanvaardbaarheid van de technologie zouden de meesten er wel gebruik van willen maken als ze een transplantatieorgaan nodig zouden hebben. Dat gold overigens niet voor iedereen, ook niet in de groep patiënten, voor wie dit een minder vrijblijvend dilemma zou kunnen zijn.

Al met al suggereert dit onderzoek dat potentiële gebruikers niet bij voorbaat afwijzend staan tegenover deze mogelijke nieuwe bron van transplantatieorganen, maar dat nadrukkelijk wel als een verlegenheidsoplossing zien.⁽⁶⁸⁾ Dit lijken ons belangrijke observaties die vragen om verder onderzoek. In de literatuur zijn nog geen verdere uitkomsten van kwalitatief onderzoek naar opvattingen van potentiële gebruikers van in mens-dier chimaeren gekweekte organen te vinden.

Wordt dit niet te duur voor het basispakket?

In de derde plaats: stel dat het lukt om menselijke organen in dieren zoals varkens te kweken, wie zal daar dan van kunnen profiteren? Wordt deze technologie niet veel te duur voor het basispakket? Dat zal er wellicht mede van afhangen of de patiënt-specifieke (iedere patiënt zijn eigen varken) of de algemene (orgaanbank) route gekozen wordt. De experts die wij spraken hadden verschillende verwachtingen over wat in dit opzicht het realistische scenario kan zijn.

De grootste kosten zitten waarschijnlijk niet in de IBC-techniek zelf, maar in het onder streng gecontroleerde omstandigheden houden van mens-dier chimaeren en het testen van de geogste organen om veiligheidsrisico's uit te sluiten. Dat lijkt te betekenen dat de kosten voor een patiënt-specifiek orgaan hoger zullen uitvallen dan als algemene organen worden gekweekt voor een orgaanbank, waarbij door schaalvoordelen de kosten per orgaan lager gehouden kunnen worden. Aan de andere kant zou de inzet op patiënt-specifieke organen juist ook belangrijke kostenvoordelen kunnen hebben. Die route leidt immers tot betere, in beginsel afstotingsvrije, organen. Het levenslang slikken van medicatie (immunosuppressiva) is dan niet nodig en de noodzaak van retransplantatie zal zich niet of nauwelijks meer voordoen. Anderzijds kan een bank waarin organen beschikbaar worden gemaakt met een breed spectrum aan HLA-typen daar behoorlijk bij in de buurt komen en in ieder geval betere organen opleveren dan nu vaak voor patiënten beschikbaar zijn. Ten slotte zal het bij de orgaanbankroute soms mogelijk zijn meerdere menselijke organen te kweken in één dier, in ieder geval is dat zo als het gaat om nieren. Bij de patiënt-specifieke aanpak is het één dier per orgaan. Het zou nuttig zijn gezondheidseconomen te vragen alle verschillende aspecten van beide scenario's door te rekenen.

Stel dat de uitkomst van zo'n analyse is dat patiënt-specifieke organen te duur zijn en dat in het basispakket alleen organen uit een bank vergoed kunnen worden. Zou dat dan een

rechtvaardigheidsprobleem betekenen? De beste organen voor wie het kan betalen? Of stel dat in rijke landen de optimale variant van de technologie beschikbaar komt en men het elders in de wereld met de *second-best* variant moet doen.(7)? Het mooiste is natuurlijk als iedereen altijd het beste kan krijgen, maar de suggestie dat als dat niet mogelijk zou zijn, het maar beter is als helemaal niemand kan profiteren (*leveling down justice*), lijkt ons niet sterk. Omdat ook met *second-best* organen veel levens gered kunnen worden is die suggestie zelfs buitengewoon dubieus. Zelfs als beide varianten van deze technologie te duur zouden zijn voor het basispakket (wat ons onwaarschijnlijk lijkt), zou het gebruik ervan door degenen die het kunnen betalen de druk op de wachtlijst voor anderen verkleinen.

Behalve mogelijk hogere kosten, is een belangrijk nadeel van inzetten op patiënt-specifieke organen dat de timing cruciaal wordt: het orgaan moet er zijn en groot genoeg zijn op het moment dat de patiënt het nodig heeft. Als de patiënt een half jaar of misschien wel langer moet wachten is hij misschien al overleden. Aan de andere kant: als organen naar behoefte gekweekt kunnen worden hoeft niet pas aan transplantatie te worden gedacht als de gezondheidstoestand van de patiënt door orgaanfalen al sterk achteruit gaat.

Verandert dit onze kijk op onze lichamelijke en kwetsbaarheid?

Aansluitend bij dat laatste: als het mogelijk wordt om in mens-dier chimaeren (of als dat eerder zou lukken, *in vitro*) menselijke organen te produceren, heeft dat gevolgen die verder reiken dan het directe nut voor transplantatiepatiënten. Het betekent ook dat menselijke organen niet langer een schaars goed zijn. Dat heeft om te beginnen gevolgen voor de praktijk van de orgaandonatie. Met een in beginsel eindeloze bron van transplantatieorganen van hoge kwaliteit, kan de hele organisatie en regulering van de verdeling van postmortale organen worden opgedoekt. Eurotransplant is niet meer nodig; de heftige discussie over het beste toestemmingsregime is geschiedenis; de Wet op de orgaandonatie kan in de kachel; donatie bij leven voor een zieke verwante, het hoeft niet meer.

Maar de gevolgen reiken verder. Als organen geen schaars goed meer zijn, kan de indicatiestelling ruimer. Je hoeft niet meer ernstig ziek te zijn om voor een transplantatieorgaan in aanmerking te komen. Misschien hoef je er zelfs helemaal niet ziek voor te zijn. Tijdig je organen vervangen door een nieuw exemplaar dat *tailor-made* uit je eigen stamcellen is gegroeid, is misschien wel een recept om bepaalde (orgaangerelateerde) ouderdomskwalen voor te zijn en zo een langer leven mogelijk te maken. Met een nieuw hart of nieuwe longen kan je weer even mee.

Een transplantatieorgaan is nu iets bijzonders, straks wordt het een reserve-onderdeel dat we *ad libitum* kunnen produceren, misschien in een dier, of anders via *tissue engineering* in het laboratorium. In het bovengenoemde onderzoek van Michelle Rijnen was dit, naast zorgen over onze houding ten opzichte van dieren, een terugkerend motief in het onbehagen van althans een deel van de participanten.(68) Het gaat hier om iets anders dan de eerder besproken *yuk-factor* (hoofdstuk 1). Dit is geen pre-reflectieve weerzin tegen het onbekende, maar het gevoel dat er bij alle winst die nieuwe technologische ontwikkelingen ons brengen, ook iets te verliezen valt.

Als we IBC uitsluitend zien als een manier om er voor te zorgen dat minder mensen nodeloos doodgaan op de wachtlijst, is er weinig aan de hand. *Business as usual*; het past in de traditionele taak van de

geneeskunde, door Harry Kuitert gedefinieerd als: “mensen helpen ontkomen aan het kwaad van ziekte en voortijdige dood”.(69) Binnen dat paradigma is duidelijk wat de ethiek moet vinden en wat de politiek moet doen. Maar als het kweken van organen in dieren (of in het lab, dat maakt hier geen verschil) een plaats krijgt in wat Yuval Noah Harari noemt ‘a war against death’, waarin vergankelijkheid en kwetsbaarheid eens en voorgoed de wacht wordt aangezegd, dan wordt het spel op een ander bord gespeeld.(70) Het scenario van ongelimiteerde orgaanwekking lijkt, met *genome-editing* en andere onderling verknoopte recente ontwikkelingen (Harari noemt in zijn boek *Homo Deus* ook nano- en datatechnologie), te passen in een exponentiële versnelling van het tempo waarin wij als mensen grip krijgen op onze biologische natuur of zelfs op onze eigen evolutie. Of de gezondheidszorg en ook wij zelf daar vanzelfsprekend beter van worden is nog maar de vraag.

De Maastrichtse techniek-filosoof Tjalling Swierstra spreekt in dat verband over de ‘zachte gevolgen’ van nieuwe technologie.(71) Technische verandering, zegt hij, leidt mede tot verandering in behoeften, waarden en verwachtingen. Waarom kijken we bij de beoordeling van de aanvaardbaarheid van een nieuwe techniek dan eigenlijk nooit naar de wenselijkheid van dat soort veranderingen, maar altijd alleen naar de harde gevolgen (gezondheidsrisico’s, kostenaspecten)? Is dat, zoals Swierstra suggereert, omdat die *soft impacts* zo subtiel en weinig tastbaar zijn? Omdat ze zich niet in één keer manifesteren, maar in een langzame opbouw van kleine stapjes die elk voor zich nauwelijks merkbaar zijn?

Wij denken dat het ook en vooral komt omdat we het over wat er in die *soft impacts* wel of niet op het spel staat, in een pluriforme samenleving nu eenmaal niet gemakkelijk eens kunnen worden.(16) Onvermijdelijk gaat het hier om levensbeschouwelijk gekleurde visies op ‘het goede leven’ die zich moeilijk laten vertalen in gedeelde opvattingen over de voorwaarden waaronder een nieuwe technologie wel of niet zou moeten worden toegestaan.

Het is goed mogelijk dat het beschikbaar komen de mogelijkheid om organen naar behoefte te kweken (in chimaeren of *in vitro*) onze kijk op onze lichamelijke en kwetsbaarheid (mede) zal veranderen. Of dat erg is? Voor sommigen is de ‘de maakbare mens’ een schrikbeeld, anderen zijn daar minder bezorgd over, voor een enkeling is het een visioen. Waar echter geen discussie over mogelijk is, zijn de volgende feiten uit het *Position Paper* 2016 van de Samenwerkende Gezondheidsfondsen en Patiëntenorganisaties:

“Ondanks zes jaar Masterplan Orgaandonatie, campagnes en voorlichting, overlijden er bijna 150 mensen per jaar omdat er geen orgaan voor hen beschikbaar is. Daarnaast stromen jaarlijks mensen van de wachtlijst (84 in 2014) omdat hun conditie zo verslechtert dat ze niet meer transplantabel zijn. En er zijn meer mensen die een donororgaan nodig hebben, naast degenen op de wachtlijst voor een donororgaan. De criteria om op deze wachtlijst te komen zijn streng: je moet dood- en doodziek zijn om een nieuw orgaan te krijgen, maar ook zo gezond dat je de ingreep en de periode erna kunt overleven.” (72)

In het licht van deze *hard impacts* van ziekte en sterfte lijkt het ons moeilijk verdedigbaar om de verdere ontwikkeling van een veelbelovende nieuwe manier om aan transplantatieorganen te komen – en eventuele alternatieven daarvoor (want als ‘maakbaarheid’ hier een probleem is, geldt dat evengoed

voor het kweken van organen via *tissue engineering*), te blokkeren vanwege bezorgdheid over moeilijk te grijpen gevolgen voor hoe we denken over onszelf, onze lichamelijke en sterfelijkheid. Tegelijk is het wel belangrijk dat bij de mogelijke introductie van deze technologie het debat hierover wordt gevoerd. Niet gericht op verbieden of toestaan, maar met het oog op reflectie over hoe we verstandig met deze mogelijke nieuwe orgaanbronnen (dieren of het lab) kunnen omgaan, in een gezondheidszorg die ook de dood aanvaardt als horend bij het menselijk leven.

5. Conclusies en aanbevelingen

Belang van het produceren van menselijke organen in mens-dier chimaeren

De ontwikkeling van de in deel I (achtergrondhoofdstuk) beschreven technologie gericht op het produceren van menselijke organen in mens-dier chimaeren dient moreel zwaarwegende belangen. Met die technologie kunnen in de eerste plaats in de muis modellen worden ontwikkeld voor de bestudering van de gezonde en afwijkende groei en ontwikkeling van menselijke organen en voor het testen van geneesmiddelen en andere therapeutische interventies.

In de tweede plaats (en verder in de toekomst) valt te denken aan het produceren van transplantatieorganen voor patiënten in grotere dieren zoals varkens of schapen. Als de technologie werkt, kan daarmee niet alleen het bestaande tekort aan transplantatieorganen geheel worden weggenomen, maar kan ook de kwaliteit van voor transplantatie beschikbare organen en daarmee de kwaliteit van leven van patiënten aanzienlijk worden verbeterd.

Fundamentele bezwaren?

De stelling dat deze technologie moreel problematisch zou zijn vanwege a) ingrijpen in de natuurlijke orde, of b) aantasting van de menselijke waardigheid, berust niet op overtuigende argumenten.

Dieren

Een belangrijk bezwaar is wel dat deze technologie onvermijdelijk is gebaseerd op het instrumenteel gebruik van dieren. Dat is (onder verdere voorwaarden als geformuleerd in relevante wet- en regelgeving) alleen aanvaardbaar als is voldaan aan strenge eisen van proportionaliteit en subsidiariteit. Mensapen vallen daarbuiten. Zij mogen niet als gastorganisme voor het kweken van organen worden gebruikt, ook niet als dat vanwege de xenobarrière in andere dieren niet zou lukken.

- Het gebruik van dieren is proportioneel in het licht van enerzijds het zojuist genoemde belang voor medisch onderzoek en patiëntenzorg en anderzijds het gegeven dat de inbreuk in het welzijn van die dieren niet groter zal zijn dan bij hun gebruik als productiedieren in de vleesindustrie of als proefdieren in wetenschappelijk onderzoek.
- Aan de eis van subsidiariteit is voldaan als er geen alternatieve methoden zijn om zonder gebruik van dieren dezelfde doelen te bereiken. Er zijn geen op dit moment realistische alternatieve methoden voor het verkrijgen van modellen voor de bestudering van de gezonde of afwijkende ontwikkeling van menselijke organen, noch voor het wegnemen van het orgaantekort, waarvoor het gebruik van dieren niet nodig zou zijn. Mocht in de nabije of verder weg gelegen toekomst blijken dat voor de bovengenoemde doelen bruikbare menselijke organen via *tissue engineering* verkregen kunnen worden, dan vervalt de rechtvaardiging voor het gebruik van dieren. Het subsidiariteitsvereiste wordt echter overbelast als men daarin de voorwaarde zou willen lezen dat een bepaalde moreel gevoelige technologie of procedure pas

mag worden overwogen als van ieder theoretisch denkbaar alternatief daadwerkelijk is vastgesteld dat het niet werkt. Ten slotte: niet-menselijke primaten mogen alleen als gastorganisme voor het kweken van organen gebruikt worden als de techniek niet succesvol met dieren zoals varkens kan worden uitgevoerd.

Menselijke embryo's

Het directe of indirecte gebruik van menselijke embryo's als bron van voor deze technologie te gebruiken ES-cellen is proportioneel in het licht enerzijds van de eerder genoemde belangen van medisch onderzoek en patiëntenzorg en anderzijds de relatief geringe morele status van menselijke embryo's. Maar omdat (of voor zover) voor het kweken van menselijke organen in chimaeren gebruik gemaakt kan worden van iPS-cellen, moet van ES-cellen worden afgezien (of in ieder geval: van ES-cellen die direct uit een embryo verkregen zijn).

Varianten

Van de varianten IBC en ICC (*interspecies blastocyst versus conceptus complementation*) heeft de eerste de voorkeur vanuit medisch-technisch perspectief (achtergrondhoofdstuk, zie deel I). De reden waarom de tweede variant is ontwikkeld, is om vermenselijkingseffecten bij het dier uit te sluiten en de techniek daarmee uit de wind van morele bezwaren te houden. Deze techniek is in zoverre minder robuust dat 1) het probleem van dierlijke vascularisatie (dat wil zeggen: de bloedvaten in het orgaan zijn van dierlijke herkomst) niet binnen deze benadering kan worden opgelost, zoals naar verwachting wel het geval is bij IBC, 2) het beoogde orgaan mogelijk eerder *human-cell-enriched* dan volledig menselijk zal zijn, 3) op deze manier alleen organen gekweekt kunnen worden waarvan adulte stamcellen beschikbaar zijn, wat niet voor alle weefsels en organen het geval is.

De vraag is of het belang van het voorkomen van *off-target* vermenselijking (buiten het doelorgaan) voldoende reden geeft om voor deze minder robuuste variant te kiezen. Waar het gaat om een mogelijke bijdrage van menselijke cellen aan de ontwikkeling van het brein of de geslachtscellen kan ongewenste *off-target* vermenselijking ook worden voorkomen door bij IBC gebruik te maken van zodanig gemodificeerde stamcellen dat daaruit geen hersencellen of gameten kunnen ontstaan. Over de vraag of dat voor alle toepassingen een harde eis moet zijn, zoals wel is voorgesteld, is discussie mogelijk. Dat zou immers uitsluiten IBC te gebruiken a) voor het ontwikkelen van een *in vivo* model voor de bestudering van menselijke hersenziekten (iets wat alleen aanvaardbaar kan zijn als een in moreel opzicht betekenisvolle vermenselijking van het dierlijke brein uitgesloten moet worden geacht), en b) voor het in mens-dier chimaeren kweken van menselijke geslachtscellen. In ieder geval moet worden voorkomen dat mens-dier chimaeren onderling of met 'gewone' soortgenoten kunnen paren.

Een gedeeltelijke vermenselijking van het dierlijke uiterlijk valt alleen via ICC te voorkomen. De enige reden om dat te overwegen is bezorgdheid voor een sterk emotionele afweerreactie bij het publiek die de technologie als geheel in diskrediet kan brengen. Of dit een realistische zorg is vraagt om nader onderzoek. Het is in ieder geval geen reden om ook al waar het in eerste instantie alleen nog gaat om het kweken van mens-dier chimaeren voor de ontwikkeling van organogenese- en ziektemodellen, uitsluitend ICC toe te staan.

Veiligheid

Voordat in chimaeren gekweekte transplantatieorganen in de patiëntenzorg kunnen worden gebruikt, zal meer duidelijkheid moeten bestaan over de voorwaarden waaronder kan worden gewaarborgd dat voor besmetting van mensen met niet te beheersen dierlijke infectieziekten, niet hoeft te worden gevreesd. Zolang daarover nog onvoldoende duidelijkheid bestaat, valt het kweken van mens-dier chimaeren onder het geldende verbod op xenotransplantatie.

Aanbevelingen

- Het voornemen om artikel 25b van de Embryowet zodanig aan te passen dat het met iPS-cellen ontwikkelen van IBC in mens-dier chimaeren verboden wordt, moet worden teruggedenkt;
- Ook met ES-cellen zou dit niet verboden moeten zijn; wel betekent de bruikbaarheid van iPS-cellen dat van direct uit menselijke embryo's verkregen ES-cellen moet worden afgezien. Maar dat volgt al uit het subsidiariteitsvereiste in artikel 10b van de Embryowet;
- Er is geen goede reden om wel ICC, maar niet IBC toe te staan;
- Nagegaan moet worden of bij IBC een menselijke bijdrage aan de dierlijke hersenontwikkeling of de vorming van geslachtscellen in alle gevallen voorkomen moet worden, ook gelet op het mogelijke belang van juist daarop gerichte toepassingen;
- Als een bijdrage van menselijke cellen aan de vorming van de geslachtscellen van het dier niet is uitgesloten, moet voorkomen worden dat de chimaeren kunnen paren, of moeten de chimaeren worden gesteriliseerd;
- In de discussie over verbieden of toestaan moet niet uitsluitend gekeken worden naar de wenselijkheid of onwenselijkheid van het produceren van transplantatieorganen in dieren, maar ook of zelfs in de eerste plaats naar het belang van deze ontwikkeling voor medisch-wetenschappelijk onderzoek;
- Nader onderzoek naar de opvattingen van potentiële gebruikers van in chimaeren gekweekte organen is van belang, ook om beter te kunnen beoordelen of de kans op vermenselijking van het uiterlijk van het dier wel of niet als een groot probleem moet worden gezien;
- Nader onderzoek naar de veiligheidsaspecten van transplantatie met in dieren gekweekte organen is nodig; een belangrijke vraag is wat *genome editing* kan betekenen voor de verdere reductie van het zoönose risico;
- Tegen de tijd dat de technologie zo ver is ontwikkeld dat ze veilig kan worden gebruikt om transplantatieorganen te produceren moet duidelijk zijn of wel of niet moet worden ingezet op patiënt-specifieke organen. Daarvoor is een gezondheidseconomische analyse noodzakelijk;
- De onvermijdelijke inbreuk op het welzijn van dieren betekent dat het produceren van organen in dieren alleen aanvaardbaar kan zijn zolang in moreel opzicht betere oplossingen voor het orgaantekort ontbreken. Daarna zal dus blijvend en intensief gezocht moeten worden.
- De ontwikkeling van IBC (of *tissue engineering*) kan er in de toekomst toe leiden dat transplantatieorganen geen schaars goed meer zijn. De vraag is of en hoe dat de transplantatiegeneeskunde van de toekomst ook in moreel opzicht zal veranderen. Zal het front verschuiven van de bestrijding van ziekte en voortijdige dood naar levensverlenging en

mensverbetering? Tijdige reflectie op dergelijke *soft impacts* van nieuwe medische technologie is van belang met oog op verantwoorde toepassing en verantwoord gebruik.

Referenties

1. Guido de Wert, Niels Geijzen, Wybo Dondorp. Menselijke organen in dieren, benut die kans toch. NRC. 26 september 2013.
2. Schaber P. Dignity only for humans? On the dignity and inherent value of non-human beings. In: Düwell M, Braarvig J, Brownsword R, Mieth D, editors. *The Cambridge Handbook of Human Dignity*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 546-50.
3. Wilkinson S. *Choosing tomorrow's children. The ethics of selective reproduction*. Oxford: Clarendon Press; 2010.
4. Nuffield Council on Bioethics. *Animal-to-human transplants: the ethics of xenotransplantation*. London; 1996.
5. Wu J, Greely HT, Jaenisch R, Nakauchi H, Rossant J, Belmonte JC. Stem cells and interspecies chimaeras. *Nature*. 2016;540(7631):51-9.
6. Nuffield Council on Bioethics. *The ethics of research involving animals*. London; 2005.
7. Shaw D, Dondorp W, Geijzen N, de Wert G. Creating human organs in chimaera pigs: an ethical source of immunocompatible organs? *J Med Ethics*. 2015;41(12):970-4.
8. Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, et al. Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*. 2017;168(3):473-86 e15.
9. DeGrazia D. Human-animal chimeras: Human dignity, moral status, and species prejudice. *Metaphilosophy*. 2007;38(2-3):309-29.
10. Singer P. Great apes deserve life, liberty and the prohibition of torture *The Guardian*. 27 May 2006.
11. Steijn Breurs, Andre Menache. Proeven op apen zijn onethisch en wetenschappelijk niet verantwoord. *De Standaard*. 5 februari 2009.
12. Shaw D, Dondorp W, de Wert G. Using non-human primates to benefit humans: research and organ transplantation. *Med Health Care Philos*. 2014;17(4):573-8.
13. Anoniem. Invriezen eicel roept weerstand op. *Trouw*. 16 juli 2009.
14. Groenewoud S. Kwesties rond het levensbegin. *De Reformatie*. 2010;86(6):104-7.
15. Vriesema I. De stelling van Marli Huijter: met het invriezen van eicellen is uiteindelijk niemand geholpen. *NRC Handelsblad*. 24 oktober 2010.
16. Wybo Dondorp, Guido de Wert. *Reageerbuisdebat: over de maakbaarheid van de voortplanting*. Den Haag; 2012.
17. Pennings G. Evaluating the welfare of the child in same-sex families. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1609-15.
18. Redactie Politiek. CU en SGP kritisch over meerouderschap en draagmoederschap. *Reformatorisch Dagblad*. 7-12-2016.
19. Smits M. Taming monsters: The cultural domestication of new technology. *Technology in Society*. 2006;28:489-504.
20. Youngner SJ. Why would it be morally wrong to create a human-animal chimera. In: Akabayashi A, editor. *The future of bioethics International Dialogues*. Oxford: OUP; 2014. p. 359-65.
21. Mills C. In defence of repugnance. In: Akabayashi A, editor. *The future of bioethics; International dialogues*. Oxford: OUP; 2014. p. 366-70.
22. Paris Lees. Fears around gender-neutral toilets are all in the mind. *The Guardian*. 2 December 2016.
23. Robert JS, Baylis F. Crossing species boundaries. *Am J Bioeth*. 2003;3(3):1-13.

24. Midgley M. Biotechnology and monstrosity. Why we should pay attention to the "yuk factor". *Hastings Cent Rep.* 2000;30(5):7-15.
25. van Willigenburg T. De status en rol van sterke gevoelens in morele oordeelsvorming. *Algemeen Nederlands Tijdschrift voor Wijsbegeerte.* 2003;99(2):81-99.
26. Smajdor A. Naturalness and unnaturalness in contemporary bioethics: Preliminary background paper. *Nuffield Council on Bioethics.*
27. Van der Hout S. Gemaakt in het lab: 'Gut feelings' bij nieuwe voortplantingstechnieken. *Podium voor Bio-ethiek.* 2016;23(4):12-5.
28. John Harris. *Clones, Genes, and Immortality: Ethics and the Genetic Revolution.* Oxford: OUP; 1998.
29. Kass LR. Why we should ban the cloning of humans: The wisdom of repugnance. *The New Republic.* 2 June 1997.
30. Barras C. We don't know which species should be classed as 'human'. *BBC Earth.* 11 January 2016.
31. Brownsword R. Human Dignity from a legal perspective. In: Düwell M, Braarvig J, Brownsword R, Mieth D, editors. *The Cambridge Handbook of Human Dignity.* Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 1-21.
32. Peter Bieri. *Een manier van leven. Over de vele vormen van menselijke waardigheid.* Amsterdam: Wereldbibliotheek; 2013.
33. Hendriks A, Kaulingfreks R. *Wat is waardigheid? Een briefwisseling tussen een jurist en een filosoof.* Den Haag; 2011.
34. De Blois M, Jochemsen H. *Menselijke waardigheid moet vooropstaan.* *Reformatorisch Dagblad.* 11-03-2005.
35. Karpowicz P, Cohen CB, van der Kooy D. Developing human-nonhuman chimeras in human stem cell research: ethical issues and boundaries. *Kennedy Inst Ethics J.* 2005;15(2):107-34.
36. Robert Streiffer. *Human/Non-Human Chimeras.* *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2015 Edition). 2014.
37. Reinders J. *The Future of the Disabled in Liberal Society.* . Notre Dame: University of Notre Dame Press; 2000.
38. Düwell M. On the border of life and death: human dignity and bioethics. In: Düwell M, Braarvig J, Brownsword R, Mieth D, editors. *The Cambridge Handbook of Human Dignity.* Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 527-33.
39. Strong C. *Ethics in reproductive and perinatal medicine. A new framework.* New Haven & London: Yale University Press; 1997.
40. Rolf S. Human Embryos and Human Dignity: Differing Presuppositions in Human Embryo Research in Germany and Great Britain. *Heythrop J.* 2012;53(5):742-54.
41. Mummery C, Wilmut I, van de Stolpe A, Roelen BAJ. *Stem Cells. Scientific facts and fiction.* London: Academic Press; 2011.
42. Eijk W. *Embryo's kweken schendt menselijke waardigheid.* *Katholiek Nieuwsblad.* 4 juni 2016.
43. *Gezondheidsraad. IVF: afrondende advisering.* Rijswijk; 1998.
44. Düwell M. Human Dignity: concepts, discussions, philosophical perspectives. In: Düwell M, Braarvig J, Brownsword R, Mieth D, editors. *The Cambridge Handbook of Human Dignity.* Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 22-49.
45. De Maagt S. *Constructing Morality. Transcendental Arguments in Ethics.* Utrecht: Utrecht University; 2017.
46. *Congregation for the Doctrine of the Faith. Instruction dignitas personae on certain bioethical questions.* Rome: Vatican; 2008.

47. Catholic News Service. US bishops criticise plans for 'grossly unethical' research into human-animal hybrid embryos. *Catholic Herald*. 7 September 2016.
48. Schulman A. Bioethics and the question of human dignity. In: President's council on Bioethics, editor. *Human Dignity and Bioethics Essays* commissioned by the President's council on Bioethics. Washington D.C. 2008. p. 3-18.
49. MacKellar C. Chimeras, hybrids and 'cybrids'. *CMF files*. 2007(34).
50. Habermas J. *The future of human nature*. Cambridge: Polity Press.
51. Palacios-Gonzalez C. Human dignity and the creation of human-nonhuman chimeras. *Med Health Care Phil*. 2015;18(4):487-99.
52. Bourret R, Martinez E, Violla F, Giquel C, Thonnat-Marin A, De Vos J. Human-animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7.
53. Rashid T, Kobayashi T, Nakauchi H. Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras. *Cell Stem Cell*. 2014;15(4):406-9.
54. Greely HT. Defining chimeras ... and chimeric concerns. *Am J Bioethics*. 2003;3(3):17-20.
55. Rossiianov K. Beyond species: Il'ya Ivanov and his experiments on cross-breeding humans with anthropoid apes. *Sci Context*. 2002;15(2):277-316.
56. Palacios-Gonzalez C. Ethical aspects of creating human-nonhuman chimeras capable of human gamete production and human pregnancy. *Monash Bioeth Rev*. 2015;33(2-3):181-202.
57. The National Academies of Sciences. *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research* Washington D.C.; 2005.
58. Hendriks S, Dancet EAF, van Pelt AMM, Hamer G, Repping S. Artificial gametes: a systematic review of biological progress towards clinical application. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):285-96.
59. Segers S, Mertes H, de Wert G, Dondorp W, Pennings G. Balancing Ethical Pros and Cons of Stem Cell Derived Gametes. *Ann Biomed Eng*. 2017.
60. De Wert GMWR. Handelingen met geslachtscellen en embryo's. *Signalering Ethiek en Gezondheid*. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003. p. 11-48.
61. Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H. Targeted organ generation using Mixl1-inducible mouse pluripotent stem cells in blastocyst complementation. *Stem Cells Dev*. 2015;24(2):182-9.
62. Matsumoto S, Tomiya M, Sawamoto O. Current status and future of clinical islet xenotransplantation. *J Diabetes*. 2016;8(4):483-93.
63. Yang L, Guell M, Niu D, George H, Leshia E, Grishin D, et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science*. 2015;350(6264):1101-4.
64. Chang A. Xenotransplantation. *Princeton Journal of Bioethics*. 9 March 2016.
65. Persson MO, Persson NH, Ranstam J, Hermeren G. Xenotransplantation public perceptions: rather cells than organs. *Xenotransplantation*. 2003;10(1):72-9.
66. Stadlbauer V, Stiegler P, Muller S, Schweiger M, Sereinigg M, Tscheliessnigg KH, et al. Attitude toward xenotransplantation of patients prior and after human organ transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25(3):495-503.
67. Martinez-Alarcon L, Rios A, Pons JA, Gonzalez MJ, Ramis G, Ramirez P, et al. Attitudinal study of organ xenotransplantation in patients on the kidney and liver transplant waiting list in a country with a high rate of deceased donation. *Xenotransplantation*. 2011;18(3):168-75.
68. Rijnen M, De Wert G, Dondorp W. Dilemma's rond orgaankweek. *Medisch Contact*. 20 februari 2014:382-85.
69. Kuitert HM. Een filosofie van de geneeskunde. In: Kuitert HM, editor. *Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen*. Baarn: Ten Have; 1989. p. 23-39.
70. Yuval Noah Harari. *Homo Deus: A Brief History of Tomorrow* London: Harvill Secker; 2016.
71. Swierstra T. Heracliteïsche ethiek. Omgaan met de soft impacts van technologie. Inauguratie Universiteit Maastricht. 16 September 2011.

72. Samenwerkende GezondheidsFondsen en Patiëntenorganisaties. Position Paper Orgaandonatie 2016. 2016.

Commentaar Henk Jochemsen

Wybo Dondorp en Guido de Wert hebben een helder verhaal geschreven over mogelijke bezwaren tegen onderzoek met mens-dier chimaeren. Hun conclusie is dat de bezwaren onvoldoende zwaar wegen om dat onderzoek niet mogelijk te maken wegens de grote beloften die het bergt voor medische vooruitgang en voor patiënten die op een orgaan wachten. Deze conclusie is anders dan die van mij en ik wil hieronder op enkele van hun belangrijkste redeneringen ingaan.

1. Beloften

Het essay van Dondorp en De Wert benadrukt sterk de potentiële voordelen van het onderzoek als dit inderdaad zou resulteren in het kweken van (allogene) organen voor patiënten. Die voordelen zouden in medisch opzicht inderdaad groot zijn. Maar het essay als geheel geeft een mijns inziens te positieve indruk van de haalbaarheid van die situatie. De kans dat het er niet van komt om op die manier in orgaantekort te kunnen voorzien, is mijns inziens zeer reëel. Spreken over een optimaal model voor het kweken van menselijke organen is prematuur, gezien de uitkomsten van de eerste gepubliceerde experimenten waarin juist de varkensfoetussen die menselijke cellen bevatten een groeiachterstand en hadden en soms misvormingen. Laten we oppassen voor te grote beloften.

2. Dierethische aspecten

Ik heb de opdracht zo geïnterpreteerd dat ik geen aparte paragraaf over dierethische aspecten heb geschreven, maar heb daarover in de verhandeling hier en daar opmerkingen geplaatst. Met de strekking van wat Dondorp en De Wert daarover naar voren brengen, kan ik instemmen behalve waar het gaat over het onderscheid tussen mens en dier. Voor de praktijk lijkt dat hier niet veel verschil te maken. Ook zonder niet-menselijke primaten als personen te zien, is volgens mij het systematische gebruik ervan voor het kweken van organen voor mensen ethisch zeer problematisch. Dit op grond van een visie op de eigen morele status van die dieren, in combinatie met een visie op de menselijke verantwoordelijkheid voor de rest van de schepping. De erkenning van een speciale waardigheid van mensen is nog geen vrijbrief voor volledige instrumentalisering van andere schepselen.

3. Beschermwaardigheid van het embryo

Hierover is jarenlang discussie geweest en die kan nu niet herhaald worden. Opvallend is dat Dondorp en De Wert bij de weergave van de positie van volledige beschermwaardigheid het woord ‘absoluut’ gebruiken –daarmee een soort van extremisme suggererend -, terwijl ik dat in dit verband nooit gebruik en het woord ook niet voorkomt in het opgenomen citaat van Eijk. Absolute beschermwaardigheid is een onwerkbaar begrip, dat kunnen we ook voor volwassenen niet waarmaken. Het gaat erom dat ieder doelbewust doden van een menselijk embryo wordt afgewezen. Ook in het mainstream standpunt heeft het embryo een zekere beschermwaardigheid. Dat kan afhankelijk van hoe de afweging uitvalt, redenen zijn om te kiezen voor iPS-cellen en eventueel voor bestaande hES cellijnen. De eventuele ethische

bezwaren tegen deze laatste mogelijkheid zijn in elk geval minder dan het verbruik van embryo's om ES cellen te verkrijgen.

4. Onnatuurlijke bezwaar

Met betrekking toe het argument van 'onnatuurlijk' nemen de auteurs een andere positie in dan ik heb gedaan. Ze doen dat heel uitvoerig en ik wil hier proberen zo scherp mogelijk uiteen te zetten waar het verschil zit. Vooraf wil ik opmerken dat het mijns inziens van beide kanten niet om een 'foute redenering' gaat, maar uiteindelijk om een verschil in visie op de werkelijkheid en normativiteit. Dondorp en De Wert wijzen een beroep op 'natuur' af op grond van de zogenaamde naturalistische drogreden: Uit de natuur zijn geen morele grenzen af te leiden. Mensen vullen het begrip 'natuurlijk' in met posities die ze om andere redenen al hadden ingenomen. Emoties die mensen hebben bij bepaalde overschrijdingen van 'natuurlijke grenzen', mogen iets zeggen over posities die die mensen hebben ingenomen maar geven geen moreel argument. Aldus, in mijn formuleringen, de stellingname van Dondorp en De Wert. Inderdaad de bekende filosofisch-liberale positie die opkwam in de moderniteit. In die positie is de rede de enig betrouwbare scheidrechter bij oordelen over goed en kwaad, waar en onwaar. De werkelijkheid bergt geen intrinsieke normen, alleen waarden en normen die mensen aan de werkelijkheid 'toekennen' spelen een rol in ethische argumentatie. Dat de werkelijkheid, ook de natuur, geen ethische waarden belichaamt die wij er niet van te voren 'in stoppen', komt omdat in die positie de natuur eerst van die waarden is ontdaan. Bij Dondorp en De Wert zijn waarden alleen aan de orde als mensen waarden *toekennen* aan dingen, terwijl ik wil betogen dat het veeleer gaat om *herkenning en erkenning* van waarden in de werkelijkheid. Natuurlijk gedrag van dieren heeft niet pas morele betekenis als het mensen belijft zulk gedrag van dieren morele betekenis *toe te kennen*; het dier 'vraagt' in de relatie met mensen om een bepaald gedrag jegens hen. Ook de menselijke morele response daarop is een menselijke keuze (het waarheidsmoment in de 'naturalistische drogreden) maar niet een die (morele) waarde, bijvoorbeeld van een dier of van een kunstwerk, *constitueert* maar die *erkent*. De morele waarde van een 'object' en de daarmee verbonden normen verschijnen niet pas ten tonele door de beslissing van het subject ze toe te kennen; dat is alleen zo als het object een van zijn morele waarde ontdaan ding is. Dit is wat in de bewustzijnsfilosofie gebeurt en is een manifestatie van de wil tot beheersing (vgl. Heschels positie van 'manipulatie'). In het alledaagse bestaan van mensen staan we in relaties met de dingen om ons heen die op een eigen wijze een appel op ons doen om op een bepaalde manier behandeld te worden. Het werk van Scheler biedt op dit punt waardevolle inzichten. Een bezwaar van Scheler tegen de, wat hij noemt moderne moraal, is precies dat daarin "waarden in het algemeen en morele waarden in het bijzonder slechts *subjectieve* (cursief in het oorspr.) verschijningen in het menselijke bewustzijn vormen –en onafhankelijk van dat bewustzijn geen enkele existentie en zin hebben."³

Mensen stuiten in de omgang met de werkelijkheid niet alleen op gegeven *feitelijkheden* daarin maar daarmee nauw verstrengeld, ook op gegeven *normativiteit* (die breder is dan de ethische normativiteit). Het is zinvol om in een rationele analyse die twee dimensies te ontwarren, maar dat is wat anders dan te stellen dat de normativiteit er pas bijkomt wanneer wij die aan dingen toekennen. Bovendien, die

³ Scheler, M. (2008). Het ressentiment in de moraal. Amsterdam: Boom, 119 (Vert. uit het Duits door Willem Visser). Ook als men Schelers visie als geheel niet zou willen overnemen, blijft dat hij een belangrijk kenmerk van de menselijke ervaring in relaties met de werkelijkheid aanwijst.

analyse zelf is altijd ook weer normatief geladen want ze gaat uit van een bepaalde opvatting van de werkelijkheid en van rol en het vermogen van de menselijke ratio.

Het gaat in de positie van Dondorp en De Wert dus niet om een onontkoombaar 'juist' inzicht, maar om een bepaalde historisch tot stand gekomen, uiteindelijk levensbeschouwelijk bepaalde opvatting over de mens, de menselijke rede en de werkelijkheid. Maar de keuze voor de ratio als scheidsrechter in zaken van waar en onwaar, goed en kwaad, is een keuze die als zodanig niet uit de ratio voortvloeit, maar ten diepste een levensbeschouwelijke keuze is. De geschiedenis van de moderniteit heeft mijns inziens aangetoond dat de keuze voor de ratio als 'gezagsdrager' irrationele trekken heeft gekregen.

Dat veel mensen een ervaring van afweer kennen bij grensoverschrijdingen is mijns inziens dan ook meer dan een reactie op onbehagen door veranderingen in de symbolische orde - dat ook. Maar die symbolische orde gaat terug op gestructureerdheid van de werkelijkheid zelf. Dat moet niet 'essentialistisch' opgevat worden alsof er een in zichzelf rustende orde bestaat. Dat niet, maar de werkelijkheid bestaat wel in wetmatigheden. Mensen kunnen licht zien van golflengten tussen 400 en 800 nm. Dit is niet alleen een natuurkundig gegeven maar een gegeven dat de positionering van de mens in zijn omgeving mede bepaalt en in die zin ook een normatief karakter heeft. Zo zijn er tal van 'natuurlijke' gegevens voor het dierlijke en menselijke bestaan die normatief zijn in die zin dat het floreren van mensen vereist dat er mee gerekend wordt (bv samenstelling van de voeding; omstandigheden van opvoeding van kinderen, etc.).

Daarom is wat een naturalistische drogreden wordt genoemd, mits gekwalificeerd, geen drogreden maar een, met een levensbeschouwelijk bepaalde opvatting van de werkelijkheid verbonden, andere visie op ethiek. De gekwalificeerde versie luidt: "uit een natuurlijke (of gegeven) stand van zaken is niet *zonder meer* een morele norm af te leiden". Maar dit wil dus niet zeggen, dat in de werkelijkheid geen wetmatigheden waarneembaar zijn die normatieve gelding hebben in de zin dat hun opvolging het leven bevordert en doet floreren. Voor het benoemen van dergelijke wetmatigheden en van hun normativiteit schiet een strikt analytisch-filosofische benadering te kort omdat het hierbij niet gaat om 'heldere en onderscheiden ideeën' die geheel in logische proposities te 'vangen' zijn, net zo min als de betekenis van een kunstwerk, maar om een intersubjectief interpreterend uitleggen van waarnemingen en ervaringen in de omgang met de werkelijkheid.

Tegen het beroep op 'natuurlijkheid' brengen Dondorp en De Wert ook *een empirisch argument* naar voren. Namelijk dat het is aangevoerd bij de introductie van een heel aantal interventies die nu algemeen worden toegepast en – althans door de meerderheid- niet meer als bezwaarlijk gezien worden. Bijvoorbeeld, kunstmatige inseminatie donor, IVF, draagmoederschap, medische assistentie van voortplanting van alleenstaande vrouwen, lesbische of homoseksuele stellen, invriezen van eicellen, preïmplantatie genetische diagnostiek, in-vitro kweek van gameten, e.d.. Ik kan hierop nu maar met een paar opmerkingen ingaan.

De wijze waarop deze ontwikkelingen naar voren gebracht worden, bevat minstens de suggestie dat het hier om medisch-ethisch probleemloze voorzieningen gaat. Dat lijkt mij een te eenvoudige voorstelling van zaken. In de eerste plaats: ik heb niet gepleit voor een ongekwalificeerd beroep op natuurlijkheid in de zin: komt voor in de natuur (zie p.17,18 van mijn essay). Je zou onvruchtbaarheid van een (heteroseksueel) stel 'onnatuurlijk' kunnen noemen en het als taak van de geneeskunde zien te proberen daaraan wat te doen. Vervolgens is het uiteraard niet onverschillig hoe dat gebeurt. In de tweede plaats: zijn die technieken altijd zo toegepast dat het belang van het kind vooropstaat (een algemeen erkend principe)? Hierover bestaan ten minste gereede twijfel. Van kinderen van wie een

biologische ouder onbekend is, of in elk geval een ander dan de sociale ouder, is bekend dat ze nogal eens op zoek gaan naar die biologische ouder. De ernst van de ervaren psychische (identiteits)-problemen varieert sterk, maar probleemloos is het toch zeker niet. Dat geldt ook voor IVF.⁴ Het is onmogelijk om op de verschillende technieken in te gaan. Mijn punt is dat dergelijke ingrijpende interventies die in eerste instantie veel mensen als onnatuurlijk voorkomen, vaak helemaal niet probleemloos zijn en soms ook te snel worden ingevoerd. Het onnatuurlijke bezwaar kan ten minste fungeren als oranje knipperlicht: pas op, er is meer aan de hand dan je zou denken. Of men vindt dat er uiteindelijk van een blijvend bezwaar sprake is, hangt af van een nadere analyse van de interventie en van een uiteindelijk levensbeschouwelijk bepaalde visie op de werkelijkheid (zie boven).

5. Menselijke waardigheid

Het hoofdstuk over menselijke waardigheid bevat mijns inziens enkele spanningen om niet te zeggen tegenstrijdigheden.

Dondorp en De Wert gaan uit van een begrip van menselijke waardigheid dat is gegrond in wat “mensen in moreel opzicht bijzonder maakt: dat het gaat om wezens die in staat zijn over zichzelf en hun bestaan na te denken, keuzes te maken en daar verantwoordelijkheid voor te nemen.” Ze spreken ook over onvervreembare mensenrechten. Tegelijkertijd zien ze menselijke waardigheid toch vooral als een basis voor keuzevrijheid van individuen, terwijl de andere positie, die ik verdedig, gericht zou zijn op beperking van de individuele keuzevrijheid waar die in strijd zou zijn met de menselijke waardigheid. Noch afgezien ervan dat ik dit als een eenzijdig framing zie, zitten er in de positie van Dondorp en De Wert onduidelikheden. Dat menselijke waardigheid ook te maken heeft met vrijheid in de zin van niet belemmerd worden in het vormgeven van het eigen leven, is juist. Maar in hun positie houdt dat wel in dat de samenleving daarvoor allerlei voorzieningen aanbiedt. Dat aanbod heeft al invloed op de samenleving als geheel en is daarom nooit alleen een kwestie van keuzevrijheid van individuen die er gebruik van willen maken. Gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen is overigens altijd aan regulering gebonden. Niet *dat* er beperkingen zijn is dus het punt, maar welke. Ze spreken over onvervreembare rechten; dat zou betekenen dat bijvoorbeeld van het recht op leven geen afstand gedaan kan worden, evenmin als men zich in slavernij kan verkopen. Maar juist tegen het gebruik van ‘menselijke waardigheid’ als argument tegen euthanasie verzetten ze zich. Menselijke waardigheid lijkt bij hen dan ook meer gegrond in het zelfbeschikkingsrecht dan in intrinsieke waardigheid van mensen- wat bij de internationale verdragen de grond is.

In overeenstemming hiermee is dat in hun visie menselijke waardigheid gegrond is in het persoonzijn van mensen. Dit roept, zoals ze terecht signaleren, de vraag op hoe dat dan zit met wilsonbekwame mensen, mensen die het zelfbeschikkingsrecht niet kunnen uitoefenen. Ze verzetten zich tegen de suggestie dat hun visie zou inhouden dat iedereen die niet over de genoemde eigenschappen bezit, d.w.z. niet persoon is, vogelvrij zou zijn. Daarin zullen ze gelijk hebben in de zin dat de meesten die deze positie vertegenwoordigen de mensenrechten ook op niet wilsbekwame mensen blijven toepassen.

⁴ Evers J.L.H. (2016). Peanut butter. Human Reproduction, doi:10.1093/humrep/dew129; Bewley et al. (2011). Adverse outcomes from IVF. BMJ, 342:d436, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d436> (Published 28 January 2011). Is IVF changing the course of human evolution?, zie: <http://www.bioedge.org/bioethics/is-ivf-changing-the-course-of-human-evolution/11984>; Jochemsen, H. (2003). Grenzen aan de manipulaties: een bezinning vanuit christelijk perspectief. In C. Hillekens, K. Neuvel (red.). Kind naar keuze. Naar een nieuwe eugenetica? Zoetermeer: Meinema, 47–64.

Maar de vraag is wel of ze hiervoor in hun eigen positie een *duidelijke grond* vinden. En op dit punt is hun bijdrage minder duidelijk; ze verwijzen o.a. naar -wat ik dan maar noem - de hulphypothese van 'similarity to the paradigm'. Maar hoe stevig is die? Deze vraag klemmt temeer daar ze hun filosofische rechtvaardiging voor menselijke waardigheid vinden in de bewering dat het "niet zonder tegenspraak mogelijk is in onszelf de eigenschappen te waarderen die ons tot persoon maken zonder die eigenschappen ook in anderen te waarderen". Op zichzelf kan ik deze stelling wel bijvallen, maar wat zegt die wel en wat niet? In de eerste plaats: deze transcendentale stelling kent een notie van menselijke waardigheid die nog voorafgaat aan de stelling; waar komt die notie van waardigheid vandaan? Ten tweede, de waardigheid is heel individueel geformuleerd; alsof relaties bijkomstig zijn voor het menszijn en menselijke waardigheid. Ouders van een kind met Down Syndroom zouden dus die eigenschappen die hen tot persoon maken, en daarmee de menselijke waardigheid, wel bij zichzelf vaststellen, maar niet (volledig) bij hun kind!? Met andere woorden, het is de mogelijkheid tot rationele zelfreflectie en waardering die hier fungeert als grond voor erkenning van menselijke waardigheid. Maar wat betekent dat voor de menselijke waardigheid van mensen die niet over dat vermogen beschikken, of niet beschikken over die eigenschappen die – in deze visie- een wezen tot persoon maken? Menselijke embryo's beschikken daarover volgens Dondorp en De Wert in elk geval niet. Wanneer beschikt een wezen over de vereiste mate van die eigenschappen die mij -en anderen - tot persoon maken? Is dit niet een positie die potentieel bedreigend is voor groepen van wilsonbekwame mensen? Dat het bij de fundering van menselijke waardigheid gaat om waarneembare eigenschappen blijkt ook uit de opvatting dat ook niet-mensen drager van deze waardigheid als persoon kunnen zijn als ze dezelfde eigenschappen hebben als menselijke personen. Verwezen wordt naar ethici die mensapen ten minste zien als 'borderline⁵ personen'. De vraag is dan: hoe sterk moet bijvoorbeeld het zelfbewustzijn en het vermogen tot reflectie zijn om als persoon te gelden? Ergens tussen een menselijk embryo en mensapen in lijkt het, omdat Dondorp en De Wert uit hun opvatting van mensapen als 'borderline personen' in elk geval de consequentie trekken dat die in geen geval als gastorganisme gebruikt mogen worden.

In mijn essay fungeert 'menselijke waardigheid' vooral als uitdrukking van de opvatting dat mensen en dieren fundamenteel verschillen in hun status, wat het doorbreken en vervagen van de grenzen problematisch maakt. Dit is een uiteindelijk levensbeschouwelijk gefundeerde positie, voor mij het Christendom (vgl. voetnoot 14 in mijn essay). Maar dit wil niet zeggen dat daaraan ontleende argumentaties niet voor een bredere groep van mensen geldigheid kunnen hebben. En bovendien geldt ook voor de seculier-liberale positie dat die uiteindelijk berust op een levensbeschouwelijke keuze.⁶

6. Subsidiariteitsprincipe

⁵ De vraag is of de term 'borderline' wel zo geschikt is. De bedoeling is: 'op de grens van'; maar de term borderline is bij mensen ook de aanduiding van een psychische stoornis.

⁶ "The final transformation of the sacred that was necessary for the constitution of technology in its distinctively modern form was the emergence of what I call the modern sacred. The transcendent axis is pulled into the very empirical world that was constituted by its ejection, producing a new immanentist ordering of the sacred, grasped through Enlightenment reason or Romantic sensibility. [...] However, the transcendent axis, now introjected into the material world as an immanent ordering principle, still operates in a hidden way to maintain the idea of a single truth about the universe". Szercinski, B.(2010). Technology and monotheism: A dialogue with neo-calvinist philosophy. *Philosophia Reformata*, 75, 43–59, citaat op 53.

Wat betekent de toepassing van het subsidiariteitsprincipe voor deze discussie? Dondorp en De Wert menen dat het subsidiariteitsprincipe “wordt overbelast als de eis zou zijn dat van ieder theoretisch denkbaar alternatief daadwerkelijk is vastgesteld dat het niet werkt” (p.16). Ik denk dat ik het daar nog wel mee eens kan zijn. Maar mijn taxatie van de situatie is dat van het werk met in-vitro kweken van cellen en (mini)organen niet meer gesproken moet worden in term van ‘iedere theoretische mogelijkheid’. Onderzoekers verschillen in hun taxatie van welke onderzoekslijn het meest waarschijnlijk leidt tot behandeling van patiënten met orgaanfalen, de in vitro studies of het chimaera-onderzoek. De diverse ethische bezwaren die ik tegen het mens-dier chimaera-onderzoek naar voren heb gebracht, betekenen dat het subsidiariteitsprincipe hier vraagt om dat onderzoek ten minste op te schorten, zoals ik in mijn aanbevelingen heb gedaan.