



RDA notitie - Orgaankweek in Dieren

De Raad voor Dierenaangelegenheden (RDA) heeft geïnventariseerd welke kwesties er spelen rond het groeien van menselijke organen, weefsels en cellen in dieren ten behoeve van transplantatie. Deze notitie belicht de overwegingen die van toepassing zijn bij het gebruik van dieren voor dit doeleinde en is mede opgesteld ter ondersteuning van de maatschappelijke dialoog "Kweken van menselijke organen, weefsel & cellen in dieren", die eind 2021 door een consortium¹ onder leiding van het Rathenau Instituut en NEMO Kennislink wordt georganiseerd. De Raad neemt in de notitie zelf geen positie in.

Om de overwegingen uit te kristalliseren wordt het maatschappelijk vraagstuk benaderd in stappen. Is het kweken van menselijke organen in dieren een mogelijke oplossing voor een reëel probleem? Welke impact heeft deze toepassing op het dier? En hoe kan deze impact op dieren worden gewogen ten opzichte van het doel van de toepassing, gezien de huidige maatschappelijke en ethische perspectieven op dieren?

Donortekort

Er is in Nederland sprake van een aanhoudend donortekort. Er is een stijgende trend waarneembaar in het aantal patiënten dat op de wachtlijst staat voor een donororgaan. Eind 2020 was dit aantal 1257.² Hoewel er in Nederland getracht wordt om het aantal donoren te verhogen, onder andere met het actieve donorregistratiesysteem dat van kracht is gegaan in 2020, is de verwachting dat het huidige tekort op de korte termijn niet zal verdwijnen. Dit betekent een aanhoudend fysiek en mentaal lijden onder patiënten en het optreden van sterfgevallen. Omdat er voor de mens bijzondere belangen bij gemoeid zijn, wordt er gekeken naar mogelijk alternatieve oplossingen voor het donortekort. Eén van die potentiële alternatieven is het transplanteren van menselijke organen uit mens-dier-chimeren naar patiënten.

¹ Dit is een samenwerking met verschillende partners; LUMC, Erasmus MC, de Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS), de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV) en de Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN).

² <https://www.transplantatiestichting.nl/publicaties-en-naslag/cijfers-over-donatie-en-transplantatie/organen-jaarcijfers/wachtlijst-voor-organen>

Orgaankweek in dieren om ongerief bij mensen te verminderen

Als cellen met verschillende genetische achtergronden voorkomen in één enkel individu, wordt er gesproken van chimerisme. Chimeren kunnen ook kunstmatig worden gevormd. Door humane stamcellen – cellen die zich nog tot allerlei weefsels kunnen ontwikkelen – in een dierlijk embryo te brengen kan een mens-diercombinatie worden gemaakt.³ Door middel van genetische aanpassingen zou er tevens voor gezorgd kunnen worden dat alleen een specifiek weefsel of orgaan van menselijke genetische oorsprong zich ontwikkelt in het dierlijke embryo. Het embryo kan zich in een surrogaatmoederdier verder ontwikkelen. Wanneer er levensvatbare mens-dier-chimeren worden geboren kan in theorie het beoogde orgaan vanuit het dier naar de patiënt worden getransplanteerd.

Is het een effectieve toepassing?

Een voordeel van orgaantransplantatie met gebruik van mens-dier-chimeren zou zijn dat de gekweekte weefsels de genetische code van de doelpatiënt zullen bevatten. Hoewel er relevante ontwikkelingen zijn in de wetenschap, bijvoorbeeld op het gebied van gene-editing,⁴ ligt orgaantransplantatie met behulp van mens-dier-chimeren desondanks niet binnen de huidige technische mogelijkheden. Er bestaan tevens grote onzekerheden over de effectiviteit en veiligheid van deze potentiële toepassing. Hierbij spelen ook vragen over de reële zoönotische risico's – waaronder overdracht van endogene retrovirussen⁵ – bij orgaantransplantatie van dier naar mens. Op dit moment is het nog onzeker óf en hoe orgaankweek aan het maatschappelijk probleem van het tekort aan orgaandonaties kan bijdragen.

De effecten op het dier

Impact op het welzijn van het donordier

Welke effecten er zullen ontstaan op het dierenwelzijn van de donordieren is een vraag die niet eenduidig te beantwoorden is. Welzijnsimpact zal ontstaan als een gevolg van de

³ Wu, J., Platero-Luengo, A., Sakurai, M., Sugawara, A., Gil, M. A., Yamauchi, T., Suzuki, K., Bogliotti, Y. S., Cuello, C., Morales Valencia, M., Okumura, D., Luo, J., Vilariño, M., Parrilla, I., Soto, D. A., Martinez, C. A., Hishida, T., Sánchez-Bautista, S., Martínez-Martínez, M. L., Wang, H., ... Izpisua Belmonte, J. C. (2017). Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*, 168(3), 473–486.e15.

⁴ Lu, Y., Zhou, Y., Ju, R., & Chen, J. (2019). Human-animal chimeras for autologous organ transplantation: technological advances and future perspectives. *Annals of translational medicine*, 7(20), 576.

⁵ Denner, J. (2021). Porcine Endogenous Retroviruses and Xenotransplantation, 2021. *Viruses*, 13(11), 2156.

genetische aanpassing aan het dier én van de wijze waarop de mens-dier-chimeren gehouden zullen worden.

Aanpassingen aan het genoom met gene-technieken zullen noodzakelijk zijn voor de ontwikkeling van geschikte mens-dier-chimeren. Hoewel gene-editing technieken veel preciezer en efficiënter zijn dan voorgaande genetische modificatie technieken, blijven er (gezondheids)risico's aan verbonden. Het kunstmatig doorbreken van de diersoortgrenzen in chimeren is tevens geassocieerd met vroeg embryonale sterfte, abortus en malformaties.⁶

Daarnaast heeft het huisvestingssysteem van de donordieren invloed op het welzijn van deze dieren. Er bestaat nog onduidelijkheid over de leefomstandigheden die van toepassing zullen zijn op donordieren in een orgaantransplantatieketen. Enerzijds zullen de dieren kostbaar zijn, en daarmee zijn de beweegredenen voor de houder om zorgvuldig met hen om te gaan aanzienlijk. Echter, doordat de dieren zijn gefokt voor strikt menselijke doeleinden, en deze doeleinden voorwaarden stellen aan de wijze waarop de dieren gehouden worden, zijn optimale omstandigheden voor het dier niet te verwachten. Het is maar de vraag of dieren die zijn gefokt voor orgaantransplantatie hun diereigen-gedrag mogen vertonen. Immers, om te voorkomen dat de kostbare donordieren worden blootgesteld aan pathogenen is het denkbaar dat zij gehouden moeten worden onder sterk gecontroleerde omstandigheden, zoals bij SPF(Specific Pathogen Free)-dieren. Wellicht is het leven in sociale groepen met soortgenoten eveneens een risico dat weggenomen moet worden. Een geïsoleerd leven is voor een sociaal dier als het varken, die wordt aangedragen als mogelijk donordier, een groot ongerief. Daarnaast zullen de mogelijke medicamenteuze interventies om immunosuppressie te bewerkstelligen in het donordier van impact zijn op het dierenwelzijn. Tevens is het inherent aan het systeem dat het dier gedood wordt na de operatieve verwijdering van het donororgaan.

Impact op het welzijn van dieren in de onderzoeksfase

Naast de effecten op de donordieren moet er, gezien vanuit het perspectief van het dier, in de afweging ook gekeken worden naar de dieren die bij de *ontwikkeling* van een dergelijke praktijk worden ingezet. Het onderzoek naar orgaantransplantatie met behulp van mens-dier-chimeren gaat onoverkomelijk gepaard met grote aantallen dierproeven. Deze dierproeven zijn noodzakelijk om vragen over effectiviteit, veiligheid en welzijn bij orgaantransplantatie vanuit mens-dier-chimeren te beantwoorden. De proefdieren die

⁶ Li, Yuhang. (2021). Human-animal interspecies chimerism via blastocyst complementation: advances, challenges and perspectives: a narrative review. *Stem Cell Investigation*. 8. 10.21037/sci-2020-074.

gebruikt worden in de onderzoeksfase ondervinden geen enkel voordeel van de experimenten, maar wel ongerief.

Inbreuk op de integriteit van het dier

Daarnaast is er ook sprake van een inbreuk op de integriteit van het dier. Integriteit omvat de soortspecifieke heelheid en compleetheid van een dier en zijn vermogen om naar zijn aard onafhankelijk te functioneren in een bij de soort passende omgeving.⁷ Voor het creëren van mens-dier-chimeren ten behoeve van orgaantransplantatie zullen er genetische modificatie technieken in worden gezet om het genoom van het dier in de embryonale fase op dusdanige wijze aan te passen dat het een specifiek orgaan niet zelf meer zal ontwikkelen. De humane stamcellen die in dit dierlijk embryo worden gebracht krijgen dan de kans om uit te groeien tot het gewenste orgaan. Middels deze technieken wordt de soortspecifieke heelheid van het dier dus doorbroken.

Morele afweging

Uit het voorgaande volgt dat er bij mensen een reëel probleem speelt met zwaarwegende belangen. Het is echter nog zeer onzeker óf en hoe orgaankweek in dieren zou kunnen bijdragen aan het oplossen van dit probleem. Tevens merkt de Raad op dat bij het gebruik van proefdieren in de onderzoeksfase en bij de inzet van dieren voor de toepassing er een negatieve impact zal zijn op het welzijn van de betrokken dieren. Hoe groot het welzijnsrisico is valt nu niet in detail te kwantificeren. De toelaatbaarheid van het gebruik van dieren voor orgaankweek in mens-dier-chimeren is afhankelijk van de wijze waarop het ongerief van de dieren wordt gewogen ten opzichte van het betrokken gezondheidsbelang voor mensen. Daarnaast speelt er zowel aan de dier kant (mate van ongerief) en aan de menskant (haalbaarheid, effectiviteit en veiligheid) een mate van onzekerheid, die van invloed is op de afweging.

Doel van de toepassing

Aan de ene kant van de afweging staat het gezondheidsbelang, het doel, van de toepassing. Daarom is het ook relevant om de verschillende doeleinden van orgaantransplantatie met mens-dier-chimeren duidelijk in kaart te brengen in een breed dialoog. Een doel van het transplanteren van organen uit mens-dier-chimeren naar patiënten is om de overlevingskansen van ernstig zieke mensen te verhogen. Maar is het

⁷ RDA (2018). *Denkkader*. Den Haag.

redden van de levens van mensen de enige doelstelling voor orgaantransplantatie vanuit mens-dier-chimeren? Of gaat het bijvoorbeeld ook om transplantaties die de kwaliteit van leven van mensen trachten te verhogen? Helderheid over de doelstellingen is nodig om in een afweging de proportionaliteit van de inbreuk op het welzijn en de integriteit van dieren te waarderen.

De morele positie van het dier

Aan de andere zijde van de afweging staat het ongerief bij dieren. Hoe burgers de negatieve effecten op dierenwelzijn zullen wegen is afhankelijk van de wijze waarop zij naar dieren kijken en hoe zij zich tot dieren verhouden. Hun morele startpositie bepaalt dus hoe het maatschappelijke vraagstuk benaderd zal worden. Er bestaan in de samenleving een diversiteit aan visies op de morele status van dieren. Wordt het dier gezien als object met slechts instrumentele waarde, is het gebruik van dieren geen moreel probleem. Aan de andere kant van het spectrum worden dieren erkend als morele subjecten. Het veroorzaken van ongerief bij dieren of het inbreken op de integriteit van dieren voor slechts een menselijk doel is dan niet toelaatbaar. Er bestaan ook veel opvattingen hiertussen in. De inzet van dieren voor menselijke doeleinden is dan alleen onder voorwaarden toelaatbaar.

In Nederland is de maatschappelijke positie van het dier verankerd in de Wet dieren. In deze wet wordt de intrinsieke waarde van dieren erkent. De intrinsieke waarde van een dier verwijst naar een eigenwaarde die losstaat van het nut dat een dier voor de mens kan hebben. De belangen van het individuele dier dienen daarom meegenomen te worden in afwegingen. De capaciteit van bepaalde dieren om pijn en plezier te kunnen ervaren geeft reden tot het geven van aandacht voor welzijn in ons handelen met dieren. Naast welzijn, spelen bij de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier ook begrippen als dierlijke integriteit en de waarde van het leven.

Onzekerheid

Vervolgens volgt de vraag hoeveel onzekerheid men in de afweging accepteert. Wanneer het gebruik van dieren onder voorwaarden toelaatbaar wordt gevonden zal onzekerheid ten aanzien van de haalbaarheid, effectiviteit en veiligheid van de toepassing én over het te verwachten ongerief bij dieren een rol spelen. Een hoge mate van onzekerheid bemoeilijkt het maken van een afweging. Het voorzorgsprincipe kan dan worden toegepast. Dit principe vraagt om bij situaties van onzekerheid niet alleen rekening te houden met de voorziene gevolgen, maar ook met de potentieel verstrekkende gevolgen

voor de belanghebbenden. De potentieel verre gaande negatieve impact op het welzijn van grote aantallen dieren kan in lijn met het voorzorgsprincipe als legitieme reden worden aangedragen om van de toepassing als geheel af te zien, ook als men de inzet van dieren onder voorwaarden toelaatbaar vindt.

De veranderende mens-dierrelatie in Nederland

Wetenschappelijke inzichten ten aanzien van het ongerief dat zal optreden bij dieren binnen een orgaantransplantatieketen zal door het wegnemen van onzekerheden een afweging vergemakkelijken, maar dit zal niet leiden tot een consensus over de toelaatbaarheid van de toepassing. Zoals eerder besproken is de morele status die aan het dier wordt toegekend van grote invloed op de beoordeling van de toepassing. Daarbij is het relevant om te noemen dat de positie van het dier in de samenleving dynamisch is. Er bestaan pluralistische opvattingen over dieren die tevens met de tijdsgeslacht verschuiven. De RDA heeft middels een publieksenquête in 2018 gekeken naar de houdingen van Nederlanders naar dieren. Hieruit bleek dat dieren de Nederlandse bevolking erg aan het hart gaat. De Raad stelt in het uitgebrachte rapport hierover, *De Staat van het Dier*⁸, dat de relatie met dieren is veranderd over de jaren, waarbij de mens steeds meer beweegt van rentmeesterschap naar een partnerschap met dieren. De Raad acht het van belang om deze trend mee te nemen in de brede dialoog over het laten groeien van menselijke organen in dieren. Het opzetten van nóg een dierhouderijsysteem kan leiden tot maatschappelijke weerstand wegens de positie die het dier in de samenleving heeft verworven. De maatschappelijke beweging richting het dier als intrinsiek waardevolle entiteit (van het dier als 'instrument' af), is immers lastig te verenigen met het opzetten van een nieuw dierlijk productiesysteem.

Subsidiariteit

Er zijn dus verscheidene bezwaren te identificeren bij de inzet van mens-dier-chimeren om het tekort aan donororganen te verminderen. Wanneer er gekeken wordt naar het gebruik van dieren als oplossing voor een probleem bij mensen is het tevens van belang dat de blik op overige alternatieven niet verloren gaat. De inzet van een varken om het leven van een mens te redden lijkt te leiden tot een vermindering van het totale ongerief. Maar een effectief en veilig alternatief zónder het gebruik van dieren zal op de balans positievere uitkomsten hebben. Een vervolgvraag is dan of er andere, minder

⁸ RDA (2019). *De Staat van het Dier. Beschouwingen en opinies over de verschuivende relatie tussen mens en dier in Nederland*. Den Haag.

risicovolle en/of ethisch minder problematische alternatieven ontwikkeld kunnen worden om het tekort aan donororganen te verminderen.

De laatste jaren worden er in het onderzoek ook grote stappen gemaakt op het gebied van *in vitro* kweek van weefsels (organoïden) en bio-printen. Een bijkomend voordeel van investeren in deze *in vitro* alternatieven is dat de zoönotische risico's buiten spel worden gezet. De hoeveelheid onderzoeksgeld is niet oneindig en geld dat nu in een bepaalde richting wordt gestopt, is niet meer beschikbaar voor de ontwikkeling van andere alternatieven. Hiermee wordt het relevant om een prioritering aan te brengen in de te onderzoeken alternatieven die minder lijden voor dieren met zich mee brengen.

Conclusie

Met het orgaantekort in Nederland hebben we te maken met een probleem dat gepaard gaat met veel lijden onder patiënten. Mens-dier-chimeren zouden potentieel een bijdrage kunnen leveren aan het huidige tekort, maar er is nog veel onzekerheid over de haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van de toepassing. Er spelen tevens verscheidene kwesties over het welzijn en het gebruik van dieren voor orgaan- en weefselkweek, voor zowel de onderzoeksfase als bij de uiteindelijk toepassing. Negatieve impact op het dierenwelzijn kan optreden als gevolg van de genetische aanpassingen, de wijze waarop de dieren gehouden worden, en de medicamenteuze en chirurgische interventies. Tevens is er sprake van inbreuk op de integriteit van dieren en worden de dieren voor het doel van de toepassing gedood. Deze effecten - op zowel de proefdieren en de donordieren - dienen te worden meegenomen in de dialoog. De wijze waarop een individu zich tot dieren verhoudt, zal van grote invloed zijn op het morele gewicht dat gegeven wordt aan dit ongerief bij dieren. Hierbij constateert de Raad dat de waardering van dieren door de Nederlandse samenleving verder verschuift van het dier als instrument af, naar het dier als intrinsiek waardevolle entiteit. Daarnaast moet er in de brede dialoog overige kansrijke alternatieven – waarvoor het gebruik van dieren niet nodig zijn – kenbaar worden gemaakt om zorgvuldige afwegingen te faciliteren.