

MEDISCHE HULP BIJ KINDERWENS

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

met gebruik van menselijke gameten en/of embryo's



Centrum voor
Reproductieve Geneeskunde



CONTACTGEGEVENS

Centrum voor Reproductieve Geneeskunde
Universitair Ziekenhuis Brussel
Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussel (Jette)
www.brusselsivf.be

Contactcentrum CRG

> voor algemene informatie en afspraken
(!) Let wel! Over je behandeling wordt niet elektronisch gecommuniceerd.

+32 2 477 66 99

crg@uzbrussel.be (!)

Planning behandeling

+32 2 477 66 19

Dagelijkse Patiëntenmonitoring (DM)

Bij externe onderzoeken de resultaten van
bloedanalyses & echografieën **graag vóór 14u.**
doorsturen per fax of mail

+32 2 477 88 88

fax +32 2 477 88 89
crgdm@uzbrussel.be

Labo Andrologie

> voor afspraken zaadonderzoek

+32 2 477 66 52

Verpleegeenheid CRG

+32 2 477 66 44

Operatiekwartier

+32 2 477 66 20

SAMENWERKENDE DIENSTEN

Dienst Medische Genetica

> voor informatie over PGD

+32 2 477 68 71

pgd@uzbrussel.be

Dienst Radiologie

+32 2 477 60 50

Verloskwartier & prenatale geneeskunde

+32 2 477 60 20

Opnamedienst Kinderziekenhuis

+32 2 477 87 78

Facturatie

+32 2 477 55 42

VOOR BETALING DOOR OVERSCHRIJVING

IBAN: BE86 4324 0168 7150

BIC: KREDBEBB

REF: CRG / NAAM PATIENT / GEBOORTEDATUM

De coördinator van het wetenschappelijk onderzoek aan het CRG:
Prof. Hilde Van de Velde, hilde.vandevelde@uzbrussel.be.

MEDISCHE HULP BIJ KINDERWENS

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

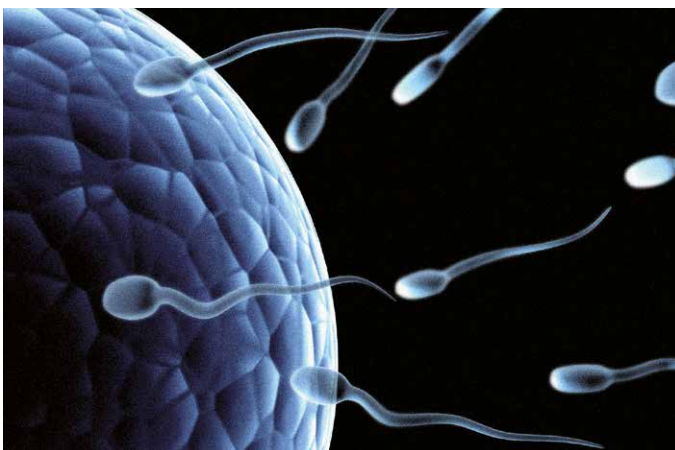
met gebruik van menselijke gameten en/of embryo's



Centrum voor
Reproductieve Geneeskunde



Universitair Ziekenhuis Brussel



INHOUD

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK met gebruik van menselijke gameten en/of embryo's

- p.5 Een pleidooi voor wetenschap
- p.7 Uw rechten als patiënt
- p.10 Welke gameten en embryo's?
- p.13 Welk wetenschappelijk onderzoek?
- p.14 Projecten waarvoor geen embryo's aangemaakt worden
- p.19 Projecten waarvoor embryo's aangemaakt worden



EEN PLEIDOOI VOOR WETENSCHAP

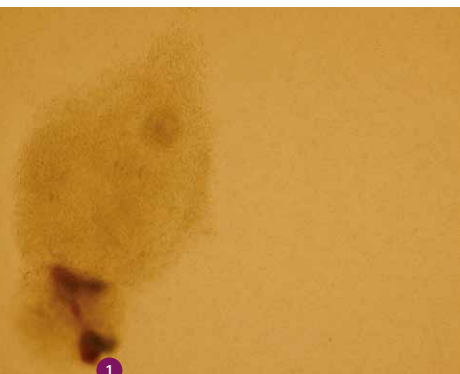
Het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG) van UZ Brussel is gespecialiseerd in de behandeling van patiënten met vruchtbaarheidsproblemen. Een dergelijke behandeling gaat vaak gepaard met in-vitrobevruchting, waarbij gameten¹ aanwezig zijn en waaruit embryo's kunnen ontstaan.

Uiteraard gebruiken we die gameten en/of embryo's in de eerste plaats voor uw behandeling als wensouder(s). Niettemin zijn verschillende situaties mogelijk waarin ze niet (langer) bruikbaar zijn voor uzelf, ofwel niet (meer) bestemd zijn voor u. In dat geval bent u een potentiële donor.

Als persoon die menselijk reproductief lichaamsmateriaal laat afnemen of die over embryo's beschikt als resultaat van een behandeling, kan u namelijk de keuze maken om de gameten en/of embryo's die niet (meer) voor uzelf gebruikt kunnen worden, af te staan voor wetenschappelijk onderzoek. In deze brochure geven wij meer uitleg over de verschillende onderzoeksprojecten die in UZ Brussel gevoerd worden met gebruikmaking van boventallige² gameten en/of embryo's. Deze informatie moet u toelaten om te beslissen of u ermee kunt instemmen dat uw

¹ Gameten is een synoniem voor geslachtscellen: d.w.z. eicellen of zaadcellen.

² Met boventallig bedoelen we dat ze voor u geen klinisch nut meer hebben.



1| Een cumulus-eicel-complex op dag 0

gameten en/of embryo's die niet voor uzelf gebruikt kunnen worden, zullen dienen om er wetenschappelijk onderzoek mee uit te voeren.

De basis waarop wij uw medewerking vragen is die van wederzijdse verstandhouding tussen wetenschapper en patiënt in de vruchtbaarheidsgeneeskunde. Met deze brochure willen wij u in staat stellen om uw beslissing in alle vrijheid en volledig geïnformeerd te nemen.

Al van bij zijn ontstaan in 1983 wordt het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde voortgedreven door twee sterke motoren: de klinische praktijk, die helemaal in het teken staat van de patiënt, en het wetenschappelijk onderzoekswerk, dat zich in de coulissen afspeelt. Dankzij die krachtige combinatie heeft het CRG – vaak samen met de dienst Medische Genetica van UZ Brussel – meer dan eens voor een doorbraak gezorgd in het hoogtechnologische domein van de fertiliteitsgeneeskunde.

Zonder u, patiënten die bereid zijn om (een deel van) hun gameten en/of embryo's af te staan, hadden wij dat niet kunnen waarmaken. Daarom willen wij u graag warm blijven maken voor ons werk. Wij hopen dat u na het lezen van deze brochure de keuze in overweging wil nemen om de gameten en/of embryo's die niet meer gebruikt kunnen worden voor uzelf, af te staan voor wetenschappelijk onderzoek.

Dankzij dat onderzoek en uw inbreng daarin staan we vandaag waar we staan. Misschien staan we morgen samen nog veel verder.



UW RECHTEN ALS PATIËNT

In België gelden – net als in de meeste andere landen – strenge wetten om het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek te regelen. Tegelijk is er een breed maatschappelijk besef dat onderzoek nodig is om medische vooruitgang te kunnen boeken. Evenmin kunnen we om het feit heen dat voor gedegen wetenschappelijk onderzoek op het domein van de menselijke vruchtbaarheid, menselijke gameten en/of embryo's nodig zijn.

Met andere woorden, als u instemt met het gebruik van uw reproductief lichaamsmateriaal dat niet voor uzelf gebruikt kan worden, biedt ons dat de mogelijkheid om belangrijk onderzoek te verrichten in het domein van medisch begeleide voortplanting en de stamceltherapie.

In de meeste gevallen gebeurt het onderzoek dat we hier beschrijven, door wetenschappelijke medewerkers in de CRG-laboratoria. Niettemin werken we ook samen met andere onderzoekers. Zo speelt *genetisch* onderzoekswerk zich doorgaans af in de laboratoria van het CMG, het Centrum voor Medische Genetica van UZ Brussel. Samen met het CMG vormt het CRG de PGD-



2



3

- 2| een rijpe eicel op dag 0
3| een bevruchte eicel op dag 1

kliniek, waar we proberen om paren die erfelijk belast zijn, te helpen om een kind te krijgen dat de erfelijke aandoening niet heeft.

Daarnaast werken we ook samen met het stamcellaboratorium van de VUB, de Vrije Universiteit Brussel.

Hieronder sommen we de rechten en (enkele) plichten op die u heeft als donor van menselijk reproductief lichaamsmateriaal en/of van boventallige embryo's voor wetenschappelijk onderzoek.

- De afstand van boventallige gameten en/of embryo's gebeurt op vrijwillige basis. Uw kansen op succes worden er niet door vergroot of verkleind en uw beslissing heeft geen invloed op uw verdere behandeling.
- U moet uw keuze over het al dan niet afstaan van uw gameten en/of embryo's voor wetenschappelijk onderzoek vastleggen in enkele contracten.
- U heeft het recht om te weigeren boventallige gameten en/of embryo's af te staan voor wetenschappelijk onderzoek.

Als u niet instemt met het gebruik van uw gameten en/of embryo's voor wetenschappelijk onderzoek zullen ze onmiddellijk vernietigd worden.

- Als u heeft ingestemd met het gebruik van uw boventallige gameten en/of embryo's voor wetenschappelijk onderzoek, kan u uw toestemming nog intrekken tot de aanvang van het onderzoek. Als u een paar bent, is die intrekking geldig op vraag van één van u beiden. De beslissing tot intrekking moet u ons bezorgen in een schriftelijk en ondertekend document.
- De afstand van gameten en/of embryo's biedt geen financieel voordeel en veroorzaakt geen bijkomende kosten.
- Als u akkoord gaat met de afstand van gameten en/of embryo's voor wetenschappelijk onderzoek kan u er van op aan – bij een paar allebei de partners – dat uw naam/namen en andere persoonsgegevens strikt geheim gehouden worden. Het onderzoeksmateriaal wordt gecodeerd zodat uw persoonlijke en klinische gegevens geheim blijven voor de onderzoeker. Op deze manier kunnen de onderzoeksresultaten niet teruggekoppeld worden naar uw dossier.

- In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002 respecteren we uw persoonlijke levenssfeer. Als we de resultaten van een studie publiceren, garanderen we dan ook uw anonimiteit.
- Via de toestemming voor het gebruik van uw boven-tallige gameten en/of embryo's voor wetenschappelijk onderzoek geeft u tegelijk toestemming voor de eventuele aanvraag van een octrooi voor uitvindingen die zouden voortkomen uit het wetenschappelijk onderzoek waarin u toegestemd heeft. U doet met kennis van zaken afstand van iedere aanspraak op een vergoeding.
- Alle onderzoek op menselijke embryo's is strikt onderworpen aan de Wet van 11 mei 2003 over het onderzoek op menselijke embryo's in vitro, gepubliceerd in het Staatsblad van 28 mei 2003.

Die wet bepaalt onder meer dat het verboden is om gameten en/of embryo's te gebruiken voor de volgende doeleinden:

- om menselijke embryo's in te planten bij dieren of om chimaera (hybride wezens)³ te creëren;
- om embryo's waarop onderzoek is verricht in te planten bij mensen, behalve als het onderzoek werd uitgevoerd met een therapeutisch doel voor het embryo zelf of als het gaat om een observatiemethode die de integriteit van het embryo niet schaadt;
- om embryo's, gameten of embryonale stamcellen te gebruiken voor commerciële doeleinden;
- om onderzoek uit te voeren of behandelingen te ontwikkelen die gericht zijn op de selectie of verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort;
- om onderzoek of behandelingen uit te voeren die gericht zijn op geslachtsselectie, tenzij om geslachtsgebonden ziekten te voorkomen;
- om te kloneren uit reproductief menselijk materiaal;
- om onderzoek op embryo's uit te voeren na de eerste veertien dagen van de ontwikkeling, de periode van invriezing niet inbegrepen.



Universitair Ziekenhuis Brussel

Deuren van Reproductieve Geneeskunde | Lavelanstraat 101 - 1050 Brussel | Belgijë | Tel. +32 2 477 16 10 | info@uzbrussel.be | Middelheimlei 17 - 1050 Brussel | Belgijë | Tel. +32 2 477 16 10

OV-2-A **OVEREENKOMST OVER DE BEWAARING EN DE BESTEMMING VAN BOVEN-TALLIGE EMBRYO'S**

Tussen het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG) van het Universitair Ziekenhuis Brussel, vertegenwoordigd door Prof. Dr. G. T'Sjapans, directeur van het CRG en behever van de bank voor menselijke reproductief (Schaumbroeckerlei 103A), hierna genoemd (UZ Brussel), enerzijds,

en mevrouw: **gebortedatum:** **vervolgde in:**

en gartner: **gebortedatum:** **vervolgde in:**

hierna de vermaander(s) genoemd anderszins, wordt overeengekomen wat volgt:

Indien uw MRI-behandeling embryo's gebeurt die niet in uw huidige persoonlijke medische dossier, kan u toestemming geven om in te letten op het gebruik en bewaren (inclusief) dat doet u - of den niet - in de voorliggende overeenkomst.

Indien u akkoord bent met het gebruik van uw boven-tallige gameten voor de creatie van een menselijk embryo, wordt u verzocht uw naam en adres te registreren bij het CRG. Het CRG moet uw naam en adres registreren dat jullie als koppel nog steeds een gezamenlijk huwelijk hebben.

1. **Bewaartermijn**
De tijd van bewaarding van de bewaring van embryo's wordt vijf (5) jaar en wordt aan het einde van de termijn verlengd.

2. **Bestemming van de boven-tallige gameten**
De boven-tallige gameten zullen worden gebruikt in de bestemming van de embryo's die het resultaat zijn van de bevruchting van uw gameten met de gameten van de andere partner. Het CRG wordt verzocht om de bestemming van de embryo's, zoals de bestemming van de embryo's, aan te geven en te registreren bij het CRG.

3. **Bestemming van de boven-tallige embryo's**
De boven-tallige embryo's zullen worden gebruikt in de bestemming van de embryo's die het resultaat zijn van de bevruchting van uw gameten met de gameten van de andere partner. Het CRG wordt verzocht om de bestemming van de embryo's, zoals de bestemming van de embryo's, aan te geven en te registreren bij het CRG.

4. **Bestemming van de boven-tallige embryo's**
De boven-tallige embryo's zullen worden gebruikt in de bestemming van de embryo's die het resultaat zijn van de bevruchting van uw gameten met de gameten van de andere partner. Het CRG wordt verzocht om de bestemming van de embryo's, zoals de bestemming van de embryo's, aan te geven en te registreren bij het CRG.

Pagina 1 van 2

³ Chimaera of hybriden zijn wezens die samengesteld zijn uit cellen van verschillende genetische oorsprong.



WELKE GAMETEN EN EMBRYO'S?

Gameten en embryo's die ter beschikking komen voor wetenschappelijk onderzoek kunnen afkomstig zijn van twee bronnen: wensouders en (vrijwillige) donoren. In het kader van een donatieprogramma kunnen die laatsten ervoor opteren om (een deel van) het reproductief lichaamsmateriaal dat ze afstaan, te bestemmen voor wetenschappelijk onderzoek.

Wensouders van hun kant zijn patiënten die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan met het oog op de vervulling van hun kinderwens. In de loop van hun behandeling kunnen zij over 'boventallige' gameten en/of embryo's beschikken, d.w.z. gameten en/of embryo's die voor henzelf geen klinisch nut meer hebben.

We onderscheiden de volgende situaties waarin gameten en embryo's afgestaan kunnen worden voor wetenschappelijk onderzoek. De nummering hieronder vindt u verder in de brochure terug aan het einde van de beschrijving van elk onderzoek. Zo kunt u volgen welk soort materiaal in welk onderzoek gebruikt wordt.

1-GAMETEN

- a. eicellen die niet bruikbaar zijn voor IVF⁴ of ICSI⁵ omdat ze het geschikte rijpingsstadium niet bereikt hebben;
- b. eicellen die niet bevrucht kunnen worden in de behandelingscyclus en waarvoor bewaring door invriezen geen optie is. Het niet kunnen bevruchten van de eicellen kan als oorzaak hebben dat na langdurig zoeken in het IVF-laboratorium geen zaadcellen van de partner gevonden werden in zijn ejaculaat of testiculair biopt⁶ en dat het gebruik van donorsperma voor het paar geen optie is;
- c. eicellen ter beschikking gesteld door donoren;
- d. eicellen ingevroren in het kader van de behandeling en na de voorziene bewaartermijn afgestaan voor wetenschappelijk onderzoek;
- e. zaadcellen die overgebleven zijn na IVF of ICSI;
- f. testisweefsel (biopt);
- g. zaadcellen ter beschikking gesteld door donoren;
- h. zaadcellen ingevroren in het kader van de behandeling en na de voorziene bewaartermijn afgestaan voor wetenschappelijk onderzoek.

Als eicellen ter beschikking gesteld worden voor onderzoek, kunnen ze gebruikt worden om embryo's te maken met zaadcellen van een instemmende donor. Dat gebeurt alleen als het het doel van het onderzoek louter bereikt kan worden via het maken van embryo's en mits uitdrukkelijke toestemming van de 'Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in-vitro' (FCE).

⁴ IVF of in-vitrobevruchting: de klassieke methode bestaat erin dat de eicellen in een petrischaaltje in het laboratorium samengebracht worden met een grote (maar geselecteerde) hoeveelheid zaadcellen. 'In vitro' betekent letterlijk 'in glas'.

⁵ Bij ICSI of intracytoplasmatische sperma-injectie injecteren we – nog steeds in een petrischaaltje in het laboratorium – één enkele zaadcel in elke eicel.

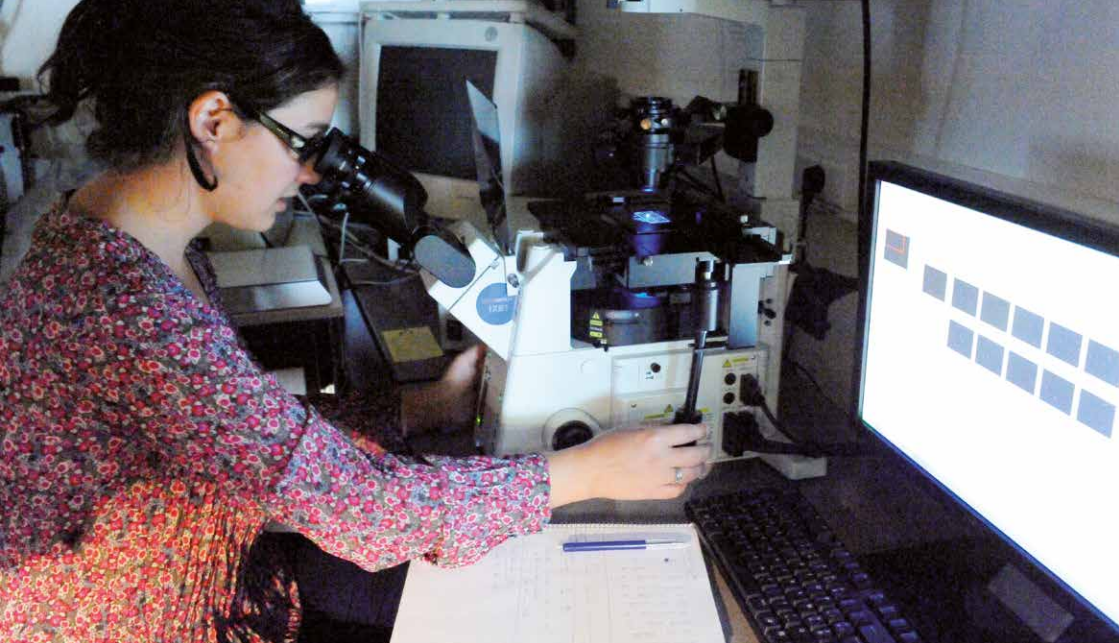
⁶ Bij mannelijke onvruchtbaarheid kunnen we soms zaadcellen bekomen uit een stukje weefsel dat we chirurgisch uit de zaadbol of bijbal verwijderen (een biopt).



2-EMBRYO'S

- a. embryo's afkomstig van abnormaal bevruchte eicellen. Ze kunnen dus niet in de baarmoeder teruggeplaatst worden;
- b. embryo's die van onvoldoende kwaliteit zijn voor terugplanting in de baarmoeder of voor bewaring door invriezen.
- c. embryo's die onderzocht zijn in het kader van pre-implantatie genetische diagnose (PGD) en een genetische afwijking blijken te hebben;
- d. embryo's die ingevroren werden in het kader van de behandeling en na de voorziene bewaartermijn afgestaan voor wetenschappelijk onderzoek.

Embryo's worden in het laboratorium gekweekt tot maximum dag 14 en worden vernietigd door de onderzoekstechniek.



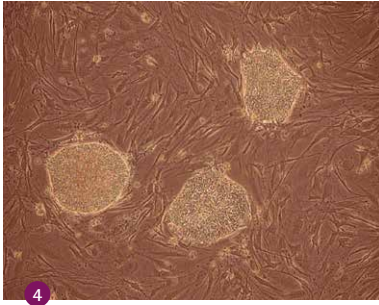
WELK WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK?

Het wetenschappelijk onderzoek van UZ Brussel voldoet aan alle vereisten van de wet van 11 mei 2003 over het onderzoek op embryo's in-vitro.

Elk onderzoeksprotocol waarvoor menselijke gameten en/of embryo's gebruikt kunnen worden, heeft voor de start van het onderzoek een gunstig advies gekregen van de twee bevoegde commissies in deze: de Commissie Medische Ethiek van UZ Brussel (LCE) en de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in-vitro (FCE).

Alle studies worden uitgevoerd volgens de richtlijnen van ICH/GCP, die in de verklaring van Helsinki zijn opgenomen ter bescherming van individuen die deelnemen aan klinische studies.

Hierna geven we een korte beschrijving van de wetenschappelijke projecten die in ons centrum lopen en waarbij we gebruikmaken van menselijke gameten en/of embryo's.



4) Kolonies van menselijke embryonale stamcellen op fibroblasten van een muis.

Alle domeinen en bijbehorende projecten vallen onder de bevoegdheid van de LCE. De domeinen C t.e.m. H en alle bijbehorende projecten vallen tevens onder de bevoegdheid van de FCE, de domeinen A & B (projecten 1 en 2) niet.

We maken onderscheid tussen twee soorten onderzoek.

I. PROJECTEN WAARBIJ GEEN EMBRYO'S AANGEMAAKT WORDEN

Domein A – Project 1

De verfijning van IVF-technieken

IVF, ICSI, embryobiopsie⁷, embryocultuur⁸, embryocryopreservatie⁹ en in vitro maturatie (IVM)¹⁰ zijn routineprocedures in het CRG. Om de kwaliteit van deze procedures te kunnen garanderen, is het belangrijk dat we onze labomedewerkers opleiden om de technologische handelingen zo perfect mogelijk te leren uitvoeren. Daarvoor hebben we 'echte' gameten en/of embryo's nodig. Bovendien proberen we bestaande procedures steeds te verbeteren en nieuwe procedures te ontwikkelen en te valideren. Onderzoeksmateriaal: 1a, 1e, 1g.

Domein B – Project 2

De verfijning van PGD-technieken

Bij pre-implantatie genetische diagnose (PGD) voert het CMG van UZ Brussel een genetisch onderzoek uit op één of twee cellen die zijn weggenomen uit embryo's van drie dagen oud die zich in vitro ontwikkeld hebben. Alvorens enig embryo teruggeplaatst wordt in de baarmoeder van de wensmoeder, diagnosticeert het labo welke embryo's drager zijn van de genetische aandoening waarmee een of beide ouders belast is/zijn. Nadat de resultaten bekend zijn, kan op dag vijf na de in-vitro bevruchting de embryotransfer plaatsvinden. Daarvoor komen alleen die embryo's in aanmerking die de onderzochte ziekte niet dragen. Omdat de embryo's worden onderzocht voor ze teruggeplaatst worden (en dus voor enige zwangerschap is ontstaan) vormt

⁷ Embryobiopsie: het wegnemen van cellen uit een embryo.

⁸ Cultuur: de 'kweek' van embryo's in de broedstof in het laboratorium.

⁹ Cryopreservatie: de bewaring van embryo's door ze in te vriezen. Synoniem: inbanken.

¹⁰ In vitro maturatie: het uitrijpen van onrijpe eicellen in het laboratorium.

PGD een alternatief voor prenatale diagnose. Het is een optie voor paren die een hoog risico hebben op kinderen met een erfelijke ziekte en die een zwangerschapsafbreking willen vermijden.

Bij PGD moeten de genetische tests hoogst efficiënt en accuraat zijn. Bovendien moeten ze aangepast zijn voor de uitvoering op één enkele cel. Om laboratoriummedewerkers op te leiden om de technische en praktische aspecten van deze *single-cell* testen verder te verbeteren en om nieuwe testen te ontwikkelen en te valideren, gebruiken we soms cellen van embryo's.
Onderzoeksmateriaal: 2a, 2b.



5| een 8-cellig embryo op dag 3

Domein C – Project 19

Het (epi)genoom van menselijke embryo's

Uit onderzoek weten we dat er veel nieuwe veranderingen (mutaties) in het DNA van embryo's kunnen optreden die we vroeger niet konden terugvinden, omdat de beschikbare technologie dat niet toeliet.

Daarnaast zijn er twee belangrijke kenmerken van het genoom van het embryo die we willen onderzoeken:

- de chemische of structurele veranderingen van het DNA, wat we 'epigenetica' noemen. Deze epigenetische veranderingen zijn belangrijk omdat ze de aanmaak van eiwitten aansturen die het embryo nodig heeft om te groeien; en
- het DNA van de mitochondria. Mitochondria zijn de organellen in onze cellen die instaan voor de productie van energie.

De nieuwste genetische technologieën die we in ons onderzoek willen gebruiken, zullen ons in staat stellen om het genoom van het embryo volledig te ontleden. Bovendien maakt sterk ontwikkelde informatica het mogelijk om alle verschillende elementen (de epigenetica, de mitochondria, nieuwe mutaties) te integreren en zo een totaalbeeld te krijgen van de genomische status van het embryo.

Dit zal er uiteindelijk toe leiden dat we met grotere zekerheid dan voorheen zullen kunnen voorspellen welk embryo zal uitgroeien tot een gezonde baby, en welk niet.

Project 19 – De studie van mutaties in het mitochondriaal genoom van humane pluripotente stamcellen door middel van massive parallel sequencing

AdV058 – LCE (BUN 143201526468, toestemming 9/12/2015);

FCE (toestemming 25/01/2016, einddatum 25/01/2021)

Onderzoeksmateriaal: 2b, 2c, 2d.

Domein D – Project 18

De derivatie en cultuur van embryonale stamcellijnen

Menselijke embryonale stamcellen worden afgeleid uit menselijke embryo's van ongeveer zes dagen oud. Daarbij worden de embryo's zelf vernietigd.

Deze stamcellen kunnen – in de primitieve vorm waarin ze aanwezig waren in het embryo – heel lang blijven groeien in een schaalte in het laboratorium, zodat zij een bron van nieuwe cellen blijven. Met de juiste prikkels kunnen zij uitgroeien tot om het even welk weefsel in het menselijk lichaam.

Dat is meteen de reden waarom stamcellen (en stamcelonderzoek) zo belangrijk zijn voor de geneeskunde. Stamcellen zouden bv. gebruikt kunnen worden voor de behandeling van suikerziekte of de ziekte van Parkinson. Bovendien zouden ze in de farmaceutische industrie kunnen dienen om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen en te testen, wat het aantal proefdieren dat nodig is voor geneesmiddelenonderzoek gevoelig zou kunnen verminderen.

In dit onderzoek proberen we in de eerste plaats de technieken te verbeteren die gebruikt worden om stamcellijnen af te leiden uit menselijke embryo's en nieuwe technieken te ontwikkelen.

Bovendien, en vóór stamcellijnen gebruikt kunnen worden voor transplantatie bij patiënten, is het aangewezen om de veiligheid van de cellen voor therapie te onderzoeken. Een van die veiligheidsaspecten is de genetische stabiliteit van embryonale stamcellen. We weten namelijk dat embryonale stamcellen, als ze lang in het laboratorium gekweekt worden, fouten in de chromosomen gaan vertonen. Die fouten zouden een weerslag kunnen hebben als deze cellen ooit bij patiënten getransplanteerd zouden worden. Vandaar dat we dit aspect grondig onderzoeken met behulp van specifieke (moleculair biologische) meettechnieken.

Een ander terrein waarin menselijke embryonale stamcellen van groot belang zijn, is in de studie van genetische aandoeningen. Doordat we in staat zijn om stamcellen af te leiden uit embryo's die een dergelijke ziekte dragen, kunnen we ze in laboratoriumomstandigheden bestuderen. Daarbij zoeken we in embryo's die een genetische mutatie dragen de bevestiging van alle bevindingen die zijn voortgekomen uit het onderzoek op stamcellen. In UZ Brussel zijn we vooral geïnteresseerd in ziektes¹⁰ die veroorzaakt worden door zgn. dynamische mutaties, bv. het fragile-X-syndroom, myotone dystrofie (ook gekend als de ziekte van Steinert) en de ziekte van Huntington. Deze ziektes hebben met elkaar gemeen dat ze veroorzaakt worden door een instabiel gen dat verandert in de tijd, waardoor ook het ziektebeeld bij de patiënt verandert. Daarnaast hebben we met dit onderzoek als doel om stamcellen met andere genetische ziekten aan te maken, die dan door onderzoekers uit binnen- en buitenland gebruikt kunnen worden om die ziektes te onderzoeken. Het onderzoek van stamcellen met een genetische mutatie kan ons helpen om deze ziektes beter te begrijpen en misschien zelfs om gerichte behandelingen te ontwikkelen, zoals bv. speciale geneesmiddelen.

¹⁰ Een woordje uitleg over de hier genoemde genetische aandoeningen

Het fragile-X-syndroom ligt aan de basis van een mentale handicap.

SMA (spinal muscular atrophy), de ziekte van Steinert en de ziekte van Duchenne zijn spierziekten.

De ziekte van Huntington is een neurologische aandoening.

Project 18 – Menselijke pluripotente stamcellen als ziektemodellen voor trinucleotide instabiliteit in myotone dystrofie type I

AdV051 – LCE (BUN143201422812, toestemming 17-12-2014); FCE (toestemming 23/03/2015, einddatum 23/03/2018)

Onderzoeksmateriaal: 2b, 2c, 2d



6| een blastocyst op dag 5

Domein I – Projecten 15, 16 en 21

Interactie tussen het embryo en het endometrium

De implantatie is een cruciale fase in de voortplanting waarin het embryo en het endometrium perfect moeten interageren. Bij de mens gebeurt dat op dag 7 na de ovulatie.

Het proces van de innesteling – waar zowel het embryo als het endometrium optimaal op voorbereid moeten worden – bestaat uit drie stappen:

- de appositie, of de eerste losse aanhechting tussen het embryo en het endometrium;

- de adhesie, of de sterkere hechting van het embryo aan het endometrium; en
- de invasie, of het embryo dat door het endometrium dringt.

Bij de mens zijn de mechanismen van implantatie niet goed gekend, wat meebrengt dat in een IVF-programma het falen van de implantatie de grootste beperkende factor is.

Om implantatie en in het bijzonder het falen van implantatie beter te begrijpen, gaan we een in-vitromodel voor implantatie bij de mens opzetten. Menselijke embryo's zullen worden gekweekt in aanwezigheid van menselijke endometriale cellijnen of biopsies. Met behulp van moleculair biologische technieken en de microscoop zullen we de rol onderzoeken van adhesiemoleculen, groeifactoren, hormonen en het afweersysteem tijdens de drie stappen van implantatie. Door implantatie in vitro te bevorderen of te verhinderen, hopen we de factoren te vinden die een cruciale rol spelen. Meer in het bijzonder hopen we de oorzaak te begrijpen van implantatiefalen en herhaald miskraam.

Project 15 – Onderzoek naar regulatoren van implantatie in het menselijk embryo

AdV045 – LCE (BUN143201316309, toestemming 08/02/2013);
FCE (toestemming 30/04/2013, eind-datum 30/04/2017).
Onderzoeksmateriaal: 2a, 2b, 2c, 2d.

Project 16 – Onderzoek naar trofoderm regulatoren die een rol spelen tijdens de implantatie van menselijke embryo's

AdV049 – LCE (BUN143201419672, toestemming 11/02/2014);
FCE (toestemming 24/03/2014,
einddatum 24/03/2018).
Onderzoeksmateriaal: 2a, 2b, 2c, 2d.

Project 21 – Impact van maternale decidualisatie op de ontwikkeling van menselijke blastocysten

AdV066 – LCE (BUN 143201629028, toestemming 10/08/2016); FCE (toestemming 19/09/2016, einddatum 18/09/2021)
Onderzoeksmateriaal: 1a, 1b, 1c, 1d, 1g, 2a, 2b, 2c, 2d.

II. PROJECTEN WAARVOOR EMBRYO'S AANGEMAAKT WORDEN

Domein E – Projecten 17 en 20

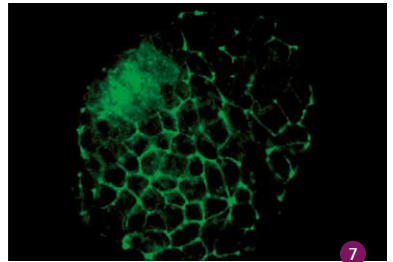
De bevruchting en de ontwikkeling van het embryo

Onze kennis over de pre-implantatieontwikkeling bij de mens is zeer beperkt. We spreken hier over de tijdspanne tussen de bevruchting van de eicel en de innesteling van het embryo in de baarmoeder. In die periode ontwikkelt de bevruchte eicel zich tot een meercellig embryo en vervolgens tot een blastocyst. De blastocyst bestaat uit een kiemknop – de toekomstige foetus – en het trofocoderm, dat een deel is van de moederkoek. Het trofocoderm is nodig voor de innesteling van het embryo.

Na terugplaatsing in de baarmoeder voltrekt de innesteling zich rond dag zes, zeven van de embryo-ontwikkeling.

Om de vroege ontwikkeling te bestuderen gaan we na welke cellen in het vroege embryo de capaciteit hebben om zich in het laboratorium opnieuw te ontwikkelen tot een volledig embryo. Via specifieke, moleculair-biologische meettechnieken en met behulp van een microscoop bepalen we daartoe de aanwezigheid van welbepaalde stoffen (eiwitten, RNA) in de delende embryonale cellen.

De informatie over het tijdstip waarop en het mechanisme waardoor de cellen van het pre-implantatie-embryo gaan differentiëren, draagt bij tot onze kennis over de menselijke embryologie. Meer in het bijzonder kunnen we zo te weten komen hoe de eerste differentiatie – naar placentaweefsel – en de tweede differentiatie – naar dooierzak – zich voltrekken bij de mens. Daarnaast levert het kennis op over wat met een embryo gebeurt na celverlies. Dat celverlies kan veroorzaakt worden door fragmentatie tijdens de in-vitro-ontwikkeling, het resultaat zijn van een biopsie met het oog op PGD of het gevolg zijn van vriesschade. Uit sommige embryo's ten slotte zullen we stamcellen kweken, die op hun beurt gebruikt worden voor verder onderzoek.



7| Een menselijk embryo (dag 6), gekleurd om de aanwezigheid van eiwitten aan te tonen die een rol spelen in de doorlaatbaarheid van de cellen.

Dat onderzoek draagt bij tot onze kennis van de stamcelbiologie, meer bepaald over de origine van embryonale stamcellen in het embryo.

Project 17 – Totipotentie versus determinatie in menselijke embryonale cellen

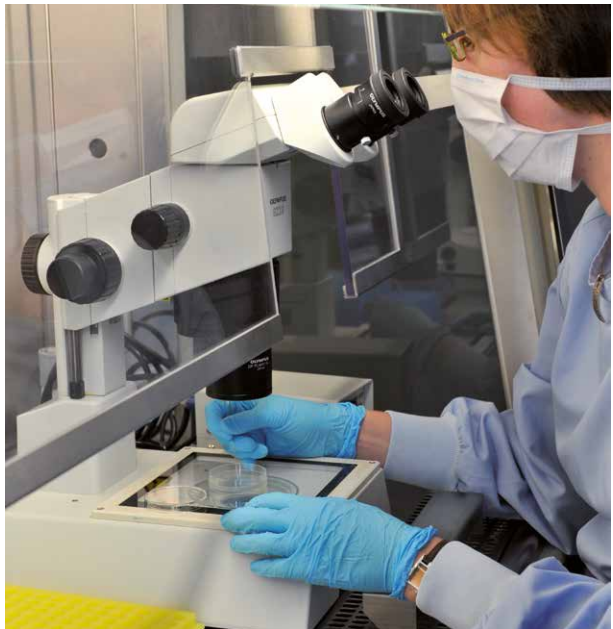
AdV050 – LCE (BUN143201318889, toestemming 05/12/2013);
FCE (toestemming 24/03/2014, einddatum 24/03/2018).

Onderzoeksmateriaal: 1a, 1b, 1c, 1d, 1g, 2a, 2b, 2c, 2d.

Project 20 – Signaal transductie pathways die de differentiatie naar trofocoderm in het vroege menselijke embryo controleren

AdV059 - LCE (BUN 143201526417, toestemming 9/12/2015);
FCE (toestemming 24/02/2016, einddatum 24/02/2021)

Onderzoeksmateriaal: 1a, 1b, 1c, 1d, 1g, 2a, 2b, 2c, 2d.



Domein F

De veiligheid van IVF technieken

De resultaten van de talrijke follow-upstudies van kinderen geboren na IVF/ICSI geven aan dat de gebruikte technieken veilig zijn. Dat geldt zowel voor de resultaten bij de geboorte als bij de verdere ontwikkeling van de kinderen.

Toch blijft verder onderzoek steeds aangewezen, omdat we nog niet alle risico's hebben onderzocht. Zo blijkt uit studies bij schapen en runderen dat de media gebruikt voor in-vitrocultuur epigenetische¹¹ verstoringen kunnen veroorzaken in de embryo's. Bij de onderzochte schapen en runderen ligt zo'n epigenetische verstoring aan de basis van het '*Large Offspring Syndrome*' (LOS), waarvan o.m. overgewicht een kenmerk is. Bij muizen vond men dan weer een lager geboortegewicht.

De vraag rijst met andere woorden of het in-vitrocultuursysteem van IVF-technieken bij de mens zo'n epigenetische verstoring teweeg kan brengen. Via specifieke, moleculair-biologische meettechnieken en met behulp van de microscoop bestuderen we in dit onderzoek de aan- of afwezigheid van bepaalde epigenetische eiwitten en bepaalde epigenetische kenmerken zoals DNA-methylatie, in de delende embryonale cellen.

¹¹ 'Epigenetisch' zijn genetische kenmerken of stoornissen die mee het resultaat zijn van externe omstandigheden en dus niet louter van genetische overerving.

Domein G

De vriesbaarheid van eicellen en embryo's

Niet alle eicellen en embryo's overleven een vries- en dooiprocedure. Bovendien ontstaan na dooi van ingevroren menselijke embryo's vaak embryo's waarin intacte blastomeren samen voorkomen met beschadigde. Die embryo's hebben een kleinere implantatiekans na transfer in de baarmoeder dan intacte embryo's. Het is duidelijk dat we de procedure om eicellen en embryo's in te vriezen kunnen optimaliseren.



Voor het invriezen van eicellen gebruiken we vitrificatie, een nieuwe vriesteknik. Vitificatie houdt de complete verglazing in van een oplossing door ze snel af te koelen, in dit geval tot -196°C .

Een van de opdrachten waar we voor staan is de ontwikkeling van een vitrificatieprotocol, d.w.z. een geijkte en door iedereen gevolgde manier van werken. Dat moet onder andere de vergelijking mogelijk maken met de technieken waarbij traag ingevroren en gedood wordt.

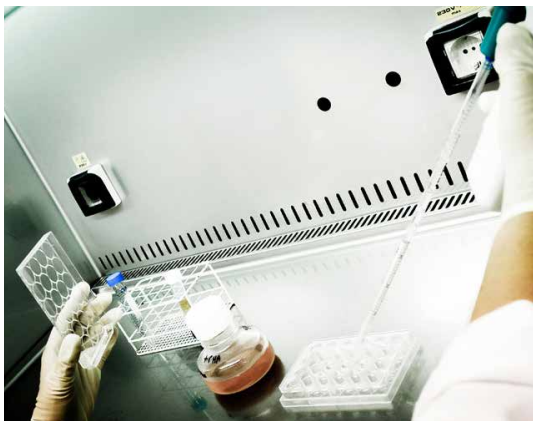
Dit onderzoek heeft vier doelen voor ogen:

- een beter inzicht in de oorzaken van schade na vriezen en dooien van menselijke eicellen en embryo's;
- meer kennis over de gevolgen van celverlies voor de ontwikkelingscapaciteit van ontdoode embryo's;
- de ontwikkeling van een geoptimaliseerde vitrificatietechniek voor de vriesbewaring van menselijke eicellen en embryo's; en
- het testen van de veiligheid van vitrificatie aan de hand van moleculaire technieken die de normale werking van gevitrificeerde eicellen en embryo's garanderen.

Domein H

De eigenschappen van embryonale stamcellen

Bij het aanmaken van menselijke embryonale stamcellen wordt een deel van het embryo gebruikt, waardoor het ook vernietigd wordt. We kunnen menselijke embryonale stamcellen echter ook maken uit één enkele embryonale cel. Dat gebeurt in een vroeg stadium, als de embryo's maar twee of drie dagen oud zijn en maar vier tot acht cellen bevatten. Door één cel weg te nemen voor het aanmaken van stamcellen wordt het donorembryo niet vernietigd en kan het zich daarna verder ontwikkelen.



Met dit onderzoek willen we in de eerste plaats de technieken verbeteren die gebruikt worden om stamcellen uit één enkele cel af te leiden. Daarnaast willen we nagaan of embryonale stamcellen uit één enkele cel dezelfde eigenschappen bezitten als de stamcellen die afgeleid werden op de conventionele manier. We maken daarbij gebruik van specifieke, moleculair-biologische meettechnieken en microscopie.

Domein J – Project 22

Chromosomen in embryo's

Door het jarenlange onderzoek op embryo's die ontstaan zijn uit in-vitrobevruchting, weten we dat vele ervan – wel tot de helft – abnormale chromosomen hebben. Na terugplaatsing in de baarmoeder zullen de meeste embryo's met een chromosomale afwijking niet overleven. Zelfs na jaren doorgedreven onderzoek kennen we echter nog steeds de oorzaak van deze afwijkingen niet. Door de recente ontwikkeling van krachtige nieuwe methoden om naar ons genoom te kijken en doordat embryo's nu langer in het laboratorium in cultuur blijven, zijn we wel een aantal dingen te weten gekomen. Zo weten we nu dat er op dag 5 minder embryo's zijn met chromosomale afwijkingen dan op dag 3, alsof embryo's na dag 3 in staat zijn om de fouten in hun chromosomen te verbeteren.

We weten nu ook dat sommige embryo's met normale chromosomen niet kunnen innestelen in de baarmoeder, terwijl er ook embryo's zijn met chromosomale afwijkingen die toch leiden tot een gezonde zwangerschap en baby. Waaróm dat zo is weten we echter nog niet. We vermoeden dat de antwoorden hiervoor te vinden zijn in het genoom van de embryo's.

De nieuwste genetische technologieën stellen ons in staat om in ons onderzoek het genoom van het embryo volledig te ontleden, zowel wat betreft de chromosomen als de eiwitten die uitgedrukt worden. Bovendien maakt sterk ontwikkelde informatica het mogelijk om alle verschillende elementen (de chromosomen en de eiwitten) te integreren en zo een totaalbeeld te krijgen van de genomische status van het embryo.

Dit zal er uiteindelijk toe leiden dat we met grotere zekerheid dan voorheen zullen kunnen voorspellen welk embryo zal uitgroeien tot een gezonde baby, en welk niet.

Project 22 – De zoektocht naar de oorsprong van chromosomale afwijkingen in menselijke pre-implantatie-embryo's

ADV069 - LCE (BUN 143201628722, toestemming 15/06/2016);

FCE (toestemming 24/10/2016, einddatum 23/10/2021)

Onderzoeksmateriaal: 1b, 1c, 1d, 1e, 1g, 1h, 2c, 2d

COLOFON

DISCLAIMER

Deze brochure bevat alle informatie die u nodig heeft als u overweegt om mee te werken aan het wetenschappelijk onderzoek dat UZ Brussel voert in het domein van de reproductieve geneeskunde. Lees ze daarom aandachtig. In de contracten die u tekent in het kader van uw vruchtbaarheidsbehandeling en waarin u moet beslissen over de bestemming van uw boventallige gameten en/of uw boventallige embryo's, wordt naar deze brochure verwezen als de Brochure WO*. Met de ondertekening van het contract geeft u te kennen dat u de brochure gelezen heeft en de informatie erin begrepen.

© Centrum Reproductieve Geneeskunde.

Dit materiaal is auteursrechtelijk beschermd. Niets uit deze brochure mag worden overgenomen zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de verantwoordelijke uitgever. Ongepast of onrechtmatig gebruik vormt een inbreuk op de auteursrechten en is een strafbaar misdrijf.

TEKSTREGIE, ONTWERP EN PRODUCTIE



Magelaan cvba
Gent – België

FOTOGRAFIE

- © Shutterstock (cover, p. 4, p. 7)
- © Bart Moens (p. 11, p. 21 en p. 22)
- © UZ Brussel (andere beelden)

VERANTWOORDELIJKE UITGEVER

Prof. Dr. H. Tournaye
Centrum voor Reproductieve Geneeskunde
Universitair Ziekenhuis Brussel
Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel – België
www.crg.be

Publicatiedatum gedrukte versie: maart 2016

Digitale update: december 2016

De vooruitgang van de vruchtbaarheidsgeneeskunde heeft veel te danken aan het wetenschappelijk onderzoek dat er permanent naar wordt gevoerd. Maar onderzoek zou niet mogelijk zijn zonder de bijdrage van patiënten die bereid zijn om lichaamsmateriaal afstaan. Deze brochure vertelt meer over de verschillende onderzoeksprojecten aan UZ Brussel, én over uw rechten als (meewerkende) patiënt.



Vrije
Universiteit
Brussel



Universitair
Ziekenhuis
Brussel



Centrum voor
Reproductieve Geneeskunde