

W20-N

BIJLAGE WO

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

BIJLAGE VOOR DE GEÏNFORMEERDE TOESTEMMINGEN A02 A03 D01 I07 I08 I09 I10 W01 W02 W03 W04

Geachte mevrouw, mijnheer,

Als patiënt van Brussels IVF te UZ Brussel doet u een beroep op onze expertise in de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen. Wij hopen van harte dat wij in staat zullen zijn om u te helpen bij de vervulling van uw kinderwens.

Al van bij zijn ontstaan in 1983 wordt ons centrum gedreven door twee sterke motoren: de klinische praktijk, die helemaal in het teken staat van de patiënt, en het (wetenschappelijk) laboratoriumwerk, dat de klinische praktijk ondersteunt en versterkt.

Dankzij die krachtige combinatie heeft Brussels IVF – vaak samen met het Centrum Medische Genetica (CMG) van UZ Brussel – meer dan eens voor een doorbraak gezorgd in het hoogtechnologisch domein van de vruchtbaarheidsgeneeskunde.

Om medische vooruitgang te kunnen boeken, is continu wetenschappelijk onderzoek nodig. Dergelijk onderzoek is evenwel niet mogelijk zonder de bijdrage van patiënten die bereid zijn om reproductief lichaamsmateriaal af te staan (eicellen, zaadcellen, embryo's). Daarom willen wij u in deze **Bijlage WO** alle nodige informatie geven op grond waarvan u kan beslissen om eventueel materiaal af te staan voor wetenschappelijk onderzoek. Het kan gaan om materiaal dat niet bruikbaar is voor uw behandeling of om bruikbaar materiaal dat voor u opgeslagen werd d.m.v. vriesbewaring en dat voorbij de wettelijke of de met u overeengekomen bewaartermijn is gekomen. We doen m.a.w. enkel onderzoek met eicellen, zaadcellen en embryo's die u zelf niet (meer) kan gebruiken.

Deze bijlage maakt onlosmakelijk deel uit van de geïnfomeerde toestemmingen die u ondertekent in het kader van uw vruchtbaarheidsbehandeling in Brussels IVF. Wij hopen dat u op basis van de verstrekte informatie een positieve beslissing wil overwegen over de afstand van uw gameten en embryo's voor opleiding en wetenschappelijk onderzoek.

Prof. Hilde Van de Velde

hilde.vandevelde@uzbrussel.be

Verantwoordelijke voor de biobank en coördinator van het wetenschappelijk onderzoek in het labo MBV

WELK WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK?

Als u toestemt in de afstand van reproductief lichaamsmateriaal voor opleiding of wetenschappelijk onderzoek, kan het gebruikt worden in de hierna genoemde vijf domeinen. Meer uitleg over deze domeinen en de bijbehorende projecten vindt u vanaf p. 5.

Als u één of meer domeinen wil uitsluiten van uw akkoord voor wetenschappelijk onderzoek, kan u dat doen door in de geïnfomeerde toestemming naar de corresponderende letter(s) te verwijzen.

I. Opleiding van het laboratoriumpersoneel

Om moeilijke technieken kwaliteitsvol te kunnen uitvoeren, heeft laboratoriumpersoneel training nodig met echte gameten en embryo's. We hebben het over technieken als de micro-injectie van eicellen, het invriezen en dooien van gameten en embryo's, het weghalen van één of meer cellen uit embryo's (embryobiopsie) en het leren uitvoeren van een genetische test op gameten en embryo's.

Domein A – Laboratoriumtechnieken

II. Wetenschappelijk onderzoek in vijf domeinen

Domein A – Laboratoriumtechnieken

Domein B – Embryonale ontwikkeling en innesteling van het embryo in de baarmoeder

Domein C – Genetische toestand van het embryo

Domein D – Embryonaal stamcelonderzoek

Domein E – Genoomwijziging

MET WELKE GAMETEN EN EMBRYO'S?

In uw vruchtbaarheidsbehandeling gebruiken we uw eicellen en zaadcellen (gameten) om u te proberen helpen zwanger te worden. Uit de bevruchting van de gameten ontstaan mogelijk embryo's die we kunnen terugplaatsen of invriezen (inbanken) voor later gebruik.

- Het gebeurt evenwel dat niet alle verzamelde eicellen bruikbaar zijn in uw behandeling, dat er overbodige zaadcellen zijn of dat embryo's niet geschikt zijn voor terugplaatsing of vriesbewaring. (Zie hierna voor de mogelijke oorzaken van onbruikbaarheid.)

Over deze gameten en embryo's beslist u in de 'Geïnfomeerde toestemming voor wetenschappelijk onderzoek met gameten/embryo's die niet voor uzelf gebruikt kunnen worden' (W01 en W02)

W20-N

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

- Gameten (eicellen of zaadcellen) kunnen in het kader van onderzoek ook gebruikt worden om embryo's te genereren die genetisch gewijzigd worden. In dat geval dient u daarvoor specifiek toestemming te geven (W03).
- Als er tijdens een behandelingscyclus meer embryo's ontstaan dan er in die cyclus teruggeplaatst kunnen worden en als u die niet wil laten inbankten, moet u beslissen of u ze laat vernietigen of af wil staan voor opleiding en/of wetenschappelijk onderzoek. Dat doet u in de 'Geïnformeerde toestemming over het inbankten en de bestemming van bruikbare overtallige embryo's in uw behandeling medisch begeleide voortplanting (MBV)' (A02).
- In hetzelfde document A02 kan u beslissen om uw embryo's wél te laten inbankten. Dan moet u meteen aangeven welke bestemming u aan de ingebankte embryo's geeft als de wettelijke of de overeengekomen bewaartermijn is verstreken of als u ze zelf niet meer nodig heeft of niet meer kan gebruiken. U heeft daar de optie om ze te bestemmen voor opleiding en/of wetenschappelijk onderzoek.
- U kan tijdens uw behandeling gameten laten inbankten voor later gebruik. U kan dat trouwens ook laten doen als aparte (vries-)interventie. Daarvoor geeft u toestemming in specifieke geïnformeerde toestemmingen (I07, I09, etc.), waarin u – opnieuw – meteen beslist wat er met de ingebankte gameten moet gebeuren als de wettelijke of de overeengekomen bewaartermijn is verstreken of als u ze zelf niet meer nodig heeft of niet meer kan gebruiken. U kan ze daar bestemmen voor opleiding en/of wetenschappelijk onderzoek.
- Gameten voor wetenschappelijk onderzoek kunnen ook afkomstig zijn van een donor.
 - Bij zaadcellen gaat het om een donor die zijn zaadcellen specifiek afstaat om embryo's aan te maken voor onderzoek in welbepaalde onderzoeksprojecten.
 - Bij eicellen gaat het om een donor die in een programma van anonieme donatie andere wensouders probeert te helpen om zwanger te worden, en die enkele van de gedoneerde eicellen afstaat voor onderzoek.

Hierna volgt een genummerde opsomming van de verschillende types van afgestane gameten en embryo's. De nummering vindt u verder in de tekst terug voorafgaand aan de beschrijving van elk onderzoeksproject. Zo kan u volgen welk materiaal in welk onderzoek gebruikt wordt.

1. Gameten

- 1a – Eicellen die niet bruikbaar zijn voor bevruchting omdat ze het geschikte rijpingsstadium niet bereikt hebben.
- 1b – Eicellen die niet bevrucht kunnen worden in de behandelingscyclus en waarvoor inbanken geen optie is. Het niet kunnen bevruchten van de eicellen kan als oorzaak hebben dat we in het laboratorium geen zaadcellen vinden in het ejaculaat of zaadbalweefsel¹ van de partner en dat het gebruik van donorsperma voor u als koppel geen optie is.
- 1c – Eicellen van een donor.
- 1d – Eicellen ingebankt in het kader van uw behandeling en na de voorziene bewaartermijn afgestaan voor wetenschappelijk onderzoek.
- 1e – Zaadcellen overgebleven na IVF of ICSI.
- 1f – Zaadbalweefsel.
- 1g – Zaadcellen van een donor.
- 1h – Zaadcellen ingebankt in het kader van uw behandeling en na de voorziene bewaartermijn afgestaan voor wetenschappelijk onderzoek.

Als eicellen of zaadcellen geschonken worden aan wetenschappelijk onderzoek, kunnen ze – enkel met uitdrukkelijke toestemming van de schenkers ervan – gebruikt worden om embryo's te maken. Dat gebeurt alleen als het doel van het onderzoek louter bereikt kan worden door het aanmaken van embryo's en enkel met uitdrukkelijke toestemming van de FCE, *de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op Embryo's in-vitro* (zie p. 4).

2. Embryo's

- 2a – Embryo's ingebankt in het kader van uw behandeling en na de voorziene bewaartermijn afgestaan voor wetenschappelijk onderzoek.
- 2b – Embryo's afkomstig van wensouders die ervoor kiezen om hun bruikbare overtallige embryo's niet te laten inbankten.
- 2c – Embryo's afkomstig van abnormaal bevruchte eicellen. Ze kunnen daarom niet in de baarmoeder teruggeplaatst worden.
- 2d – Embryo's die van onvoldoende kwaliteit zijn voor terugplaatsing in de baarmoeder of voor inbanken.
- 2e – Embryo's die genetisch onderzocht zijn in het kader van een PGT behandeling² bij de wensouders en die een genetische afwijking blijken te hebben.

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

¹ Bij mannelijke onvruchtbaarheid kunnen we soms zaadcellen bekomen uit een stukje weefsel dat we chirurgisch uit de zaadbal of bijbal verwijderen.

² PGT of pre-implantatie genetisch testen houdt in dat we embryo's genetisch onderzoeken vóór ze in aanmerking komen voor terugplaatsing.

W20-N

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

WAT ZIJN UW RECHTEN WANNEER U GAMETEN EN/OF EMBRYO'S SCHENKT AAN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK?

- Om uw privacy te beschermen volgen we steeds alle wettelijke bepalingen zoals die zijn vastgelegd in de zogeheten GDPR-wet van 2018. Uw naam en andere persoonsgegevens – bij een koppel die van beide partners – blijven strikt geheim voor de onderzoeker. Het onderzoeksmateriaal wordt gecodeerd d.m.v. een zogenaamde pseudo-anonimisatie zodat ook uw klinische gegevens beschermd blijven.
- De afstand van gameten en embryo's gebeurt vrijwillig. U heeft m.a.w. het recht om te weigeren overtallic lichaamsmateriaal af te staan voor wetenschappelijk onderzoek. Uw beslissing heeft geen invloed op uw verdere behandeling of op uw kansen op succes.
- De afstand van gameten en embryo's biedt geen financieel voordeel en veroorzaakt geen bijkomende kosten.
- Uw toestemming voor het gebruik van uw overtallice gameten en/of embryo's voor opleiding of wetenschappelijk onderzoek, kan u nog intrekken tot de aanvang van het gebruik.
Voor een koppel is de intrekking geldig op vraag van één van beiden. De beslissing tot intrekking bezorgt u ons in een schriftelijk en ondertekend document.
- Wetenschappelijk onderzoek gaat soms gepaard met een genetische analyse van de onderzochte eicellen, zaadcellen of embryo's. De onderzoeksresultaten worden gepubliceerd in genetische databanken, die evenwel niet publiek toegankelijk zijn. Enkel andere wetenschappers kunnen er de toegang toe krijgen en dat enkel met toestemming van de oorspronkelijke auteurs van het onderzoek. Niettemin, en hoewel dit zeer onwaarschijnlijk is, bestaat theoretisch de mogelijkheid dat een andere onderzoeker aan de hand van de genetische data uw identiteit kan achterhalen.
In de geïnformeerde toestemmingen kan u expliciet aangeven of u instemt of niet met de genetische analyse van uw lichaamsmateriaal en de bijbehorende publicatie van de onderzoeksgegevens.
- Wetenschappelijk onderzoek gebeurt soms in samenwerking met andere onderzoeksinstellingen of met bedrijven uit de privésector. In dat geval is het soms noodzakelijk dat we uw gecodeerde persoonsgegevens delen met de externe onderzoekers. Uw naam en identiteit geven we evenwel nooit vrij, noch aan de eigen onderzoekers, noch aan derden.
- Via de toestemming voor het gebruik van uw 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 elke aanspraak op een vergoeding.

HOE GEEFT U UW TOESTEMMING?

Wij vragen uw toestemming voor wetenschappelijk onderzoek in de verschillende geïnformeerde toestemmingen die bij uw behandeling horen. Hou daarbij rekening met het volgende.

- Voor gameten beslist u elk afzonderlijk: als vrouw over eicellen, als man over zaadcellen.
- Over embryo's moet u gezamenlijk beslissen als u een koppel bent. Als alleenstaande wensmoeder beslist u uiteraard voor uzelf.
- Gameten die geschonken worden voor wetenschappelijk onderzoek blijven onherroepelijk geschonken vanaf het ogenblik van de bevruchting. Vanaf dat moment heeft u als schenker geen plichten meer, maar ook geen rechten over de afgestane gameten.

- Als u de optie 'akkoord voor opleiding van het laboratorium personeel' aanvinkt, kunnen labomedewerkers de gameten en embryo's gebruiken voor het aanleren van technieken die voorkomen in domein A.
- Als u de optie 'akkoord voor wetenschappelijk onderzoek' aanvinkt, kunnen de gameten en embryo's gebruikt worden voor dergelijk onderzoek, en dat binnen wettelijk vastgelegde grenzen (zie p. 4).

Specificatie van uw toestemming

U kan uw toestemming voor wetenschappelijk onderzoek verder specificeren in een apart luik van de geïnformeerde toestemming.

- U kan aangeven of u bepaalde onderzoeksdomeinen of -projecten wenst uit te sluiten van uw akkoord door op de voorziene plaats de letter(s) van het/de uitgesloten onderzoeksdomein(en) in te vullen of het/de nummer(s) van het/de uitgesloten onderzoeksproject(en).
- U geeft apart toestemming (of niet) voor de uitvoering van een genetische analyse op uw afgestane materiaal en voor het delen van de genetische informatie met andere onderzoekers.
- Tot slot kan u beslissen of u samenwerking toestaat met andere onderzoeksinstellingen en privébedrijven, en zo ja, met welke. Bij een positieve beslissing moet u er ook in toestemmen dat we de nodige gecodeerde persoonsgegevens delen met de externe onderzoekers.
- Als uw gameten of embryo's niet geschikt zijn of op dat ogenblik niet nodig voor onderzoek of opleiding worden ze vernietigd.

W20-N

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

AAN WELKE VEREISTEN MOET WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK VOLDOEN?

In de meeste landen gelden strenge wetten over het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. In België is hiervoor de Wet van 11 mei 2003 van kracht over het onderzoek op menselijke embryo's in vitro, gepubliceerd in het Staatsblad van 28 mei 2003.

Die wet bepaalt dat de hierna volgende (onderzoeks)handelingen verboden zijn:

- De inplanting van menselijke embryo's bij dieren en de creatie van chimaera³.
- De inplanting bij mensen van embryo's waarop onderzoek is verricht, behalve als het onderzoek werd uitgevoerd met een therapeutisch doel voor het embryo of als het gaat om een observatiemethode die de integriteit van het embryo niet schaadt.
- Het gebruik van gameten, embryo's en embryonale stamcellen voor commerciële doeleinden.
- De uitvoering van onderzoek of de ontwikkeling van behandelingen gericht op de selectie of verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort.
- De uitvoering van onderzoek of behandelingen met het oog op geslachtsselectie, tenzij om geslachtsgebonden ziekten te voorkomen.
- Het kloneren uit reproductief menselijk materiaal.
- Het onderzoek op embryo's na de eerste veertien dagen van de ontwikkeling, de periode van invriezing niet inbegrepen.

Daarnaast moet wetenschappelijk onderzoek aan de volgende voorwaarden voldoen:

- Het heeft een therapeutisch doel of draagt bij tot een betere kennis over (on)vruchtbaarheid, de transplantatie van organen en weefsels, het voorkomen of het behandelen van ziekten.
- Het steunt op de meest recente wetenschappelijke bevindingen en voldoet aan alle methodologische eisen van wetenschappelijk onderzoek.
- Het wordt uitgevoerd in of onder toezicht van een erkend laboratorium dat verbonden is aan een universitair zorgprogramma voor reproductieve geneeskunde of voor menselijke erfelijkheid.
- Het wordt uitgevoerd in aangepaste technische en materiële omstandigheden en onder toezicht van gekwalificeerde personen.

Deze voorwaarden komen uit de richtlijnen voor *Good Clinical Practice* van de ICH, de *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*. De GCP-richtlijnen zijn opgenomen in de verklaring van Helsinki en dienen als bescherming van individuen die deelnemen aan klinische studies.

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN BRUSSELS IVF VAN UZ BRUSSEL

Uiteraard voldoet al het wetenschappelijk onderzoek in UZ Brussel aan alle hierboven genoemde wettelijke vereisten en worden alle studies uitgevoerd volgens de GCP-richtlijnen van de ICH (zie hiervoor).

Bovendien heeft elk onderzoeksprotocol waarvoor menselijke gameten of embryo's gebruikt kunnen worden, vóór de start van het onderzoek een gunstig advies gekregen van twee commissies:

- de Commissie Medische Ethiek van UZ Brussel (LCE), en
- de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op Embryo's in-vitro (FCE). De FCE moet erop toezien dat alle wettelijke voorschriften worden nageleefd.

In de meeste gevallen gebeurt het hierna beschreven onderzoek in de Brussels IVF-laboratoria.

We werken ook samen met andere onderzoekers en andere instellingen.

- Genetisch onderzoek speelt zich doorgaans af in de laboratoria van het Centrum voor Medische Genetica (CMG) van UZ Brussel. Samen vormen het CMG en Brussels IVF de PGT-kliniek, waar we – door het genetisch testen van embryo's vóór terugplaatsing bij de wensmoeder – proberen om paren met een erfelijke belasting te helpen een kind te krijgen dat de erfelijke aandoening niet heeft.
- Verder werken we samen met het stamcellaboratorium en met de onderzoeksgroepen REGE, REIM, FOBI en BITE van de Vrije Universiteit Brussel (VUB).
- Als wetenschappelijk onderzoek in samenwerking verloopt met een buitenlandse onderzoeksinstituting of met een privébedrijf, moet dit steeds goedgekeurd zijn door de ethische commissie van de instelling waaraan het reproductieve lichaamsmateriaal is afgestaan én door de FCE.

Hierna volgt een korte beschrijving van de wetenschappelijke projecten die binnen Brussels IVF lopen en waarbij we gebruikmaken van menselijke gameten en/of embryo's.

³ Chimaera of hybriden zijn wezens samengesteld uit cellen van verschillende soorten wezens.

W20-N

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

DOMEIN A – LABORATORIUMTECHNIEKEN

Onderzoeksmateriaal: 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e
Dit domein gaat over het onderzoek op zich, maar omvat ook de opleiding van het laboratoriumpersoneel. Het doel is om bestaande technieken in de fertiliteitskliniek te verbeteren en om nieuwe procedures te ontwikkelen en te valideren in de volgende deeldomeinen.

- Laboratoriumtechnieken om een eikel te bevruchten buiten het lichaam (IVF en ICSI).
- De omstandigheden waarin embryo's goed groeien buiten het lichaam.
- De manier waarop embryo's best ingevroren en bewaard worden.
- De techniek om enkele cellen uit het embryo weg te nemen voor genetische diagnose (embryobiopsie).
- De verfijning en op puntstelling van bestaande technieken waarmee DNA-mutaties, erfelijke aandoeningen en chromosomale afwijkingen nagekeken worden in embryo's.

DOMEIN B – EMBRYONALE ONTWIKKELING EN INNESTELING VAN HET EMBRYO IN DE BAARMOEDER

De embryonale ontwikkeling start op het ogenblik dat de eikel bevrucht wordt door een zaadcel. Achtereenvolgens ontwikkelt een bevruchte eikel zich tot een meercellig embryo, een morula en een blastocyst.
Onderzoek naar de embryonale ontwikkeling en innesteling in vitro is erop gericht te begrijpen waarom embryo's slecht groeien of niet innestelen. We streven naar een beter inzicht in de functie van de genen en eiwitten die een cruciale rol spelen in de vroege embryonale ontwikkeling. We hopen daarmee te komen tot een betere diagnose en behandeling van koppels met fertiliteitsproblemen.

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

ADV080 - LCE (BUN 143201939165, toestemming 6/03/2019)

FCE (toestemming 29/04/2019, einddatum 29/04/2024)

Onderzoeksmateriaal: 2a, 2b, 2c, 2d, 2e

Project 16 focust op de innesteling van het embryo. De mechanismen daarvan bij de mens zijn nog niet goed gekend, waardoor in een IVF-programma het falen van de innesteling de grootste beperkende factor is. In deze cruciale fase in de menselijke voortplanting, op dag 7 na de bevruchting, moeten het embryo en het endometrium perfect interageren. Het proces, 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.
- De invasie of het embryo dat door het endometrium dringt.

Om de innesteling en in het bijzonder het falen ervan beter te begrijpen, hebben we een in-vitromodel opgezet. We kweken menselijke embryo's in aanwezigheid van menselijke endometriale cellijnen of biopsies. Met behulp van moleculair-biologische technieken en de microscoop onderzoeken we de rol van adhesiemoleculen, groeifactoren, hormonen en het afweersysteem tijdens de drie stappen van innesteling.

Door innesteling in vitro te bevorderen of te verhinderen, hopen we te vinden welke factoren bepalend zijn en de oorzaak te begrijpen van mislukkende innesteling en herhaald miskraam.

Project 25 – Beoordeling van het risico van een SARS-CoV-2-infectie voor de zwangerschap en als mogelijke oorzaak van geboortefwijkingen

Adv085 - LCE (BUN 1432020000258, toestemming 14/10/2020)

FCE (toestemming 7/12/2020, einddatum 7/12/2025)

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

Sinds december 2019 verspreidt zich wereldwijd het SARS-CoV-2-virus dat de ziekte COVID-19 kan veroorzaken. Besmetting met het virus leidt niet bij iedereen tot ontwikkeling van de ziekte. Mensen in hun reproductieve jaren vertonen doorgaans weinig of geen symptomen.

Daar staat tegenover dat er nog maar weinig wetenschappelijke informatie beschikbaar is over het effect van een SARS-CoV-2-infectie tijdens de zwangerschap. In de laatste fase van het derde trimester lijkt de infectie geen nadelige gevolgen te hebben. Een recente studie rapporteert echter wel maternale en neonatale complicaties wanneer de infectie vroeg in het derde trimester optreedt. Over de gevolgen van een infectie in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap weten we nog heel weinig. Ook over de overdracht van SARS-CoV-2 van moeder naar embryo/foetus (verticale transmissie) bestaat nog veel discussie.

Het doel van project 25 is om te onderzoeken;

- of verticale transmissie van SARS-CoV-2 optreedt bij het ontstaan van het embryo (tijdens de vroege embryogenese), en
- of/hoe dit schade kan berokkenen aan de embryo's in hun vroege ontwikkeling.

We doen m.a.w. onderzoek naar de vatbaarheid van menselijke eicellen en embryo's voor een SARS-CoV-2 infectie en de impact daarvan op de embryonale ontwikkeling in vitro.

Project 26 – Onderzoek naar de eerste differentiatie in het menselijke embryo: speelt GATA3 een sleutelrol in trofocoderm differentiatie? (FWOGATA3)

ADV087 - LCE (BUN 1432021000526, toestemming 03/10/2021)

FCE (toestemming 06/12/2021, einddatum: 05/12/2026)

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

In Project 26 onderzoeken we de eerste verschillende ontwikkelingen in menselijke embryo's voor het moment van terugplaatsing. Die ontwikkeling start in het compactiestadium wanneer het contact

W20-N

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

tussen de cellen groter wordt en de buitenste cellen polariseren. Vervolgens wordt op dag 5 van de ontwikkeling in het labo een blastocyst gevormd waarin twee types cellen of cellijnen kunnen onderscheiden worden: een buitenste laag van cellen of de trofocoderm-cellen (die zullen uitgroeien tot de moederkoek) en een binnenste massa van cellen die de kiemknop wordt genoemd (die later de baby zal vormen). Dit moment in de ontwikkeling wordt de eerste differentiatie tijdens de embryogenese genoemd.

In dit project onderzoeken we hoe deze polarisatie opgewekt wordt en hoe dit leidt tot de ontwikkeling van de twee verschillende cellijnen. We onderzoeken met behulp van time lapse beelden, immunokleuring en RNA-analyse ook de rol van GATA3; een specifiek eiwit dat een belangrijke rol speelt in de vorming van de trofocoderm-cellen. Tenslotte willen we ook de rol van de signaalcascade (in het bijzonder de "Hippo pathway") onderzoeken die zorgt voor de ontwikkeling van de verschillende cellen tijdens deze eerste differentiatiefase. Dit helpt ons om steeds beter te begrijpen waarom sommige embryo's beter ontwikkelen dan andere.

Project 27 – Inhibitorbehandelingen en microscopie in menselijke embryo's om inzicht te krijgen in de specificatie van de ontwikkeling van cellen in de vroege menselijke embryonale ontwikkeling (CREPE)

AdV090 - LCE (BUN 1432021000539, toestemming 03/08/2021)
FCE (toestemming 06/12/2021, einddatum: 05/12/2026)

Onderzoeksmateriaal: 2a

In Project 27 onderzoeken we de vroege ontwikkelingen van verschillende soorten cellen, of differentiatie, in menselijke embryo's voor het moment van terugplaatsing. Op dag 5 ontwikkelt de bevruchte eicel zich tot een blastocyst. Hierin kunnen twee types cellen of cellijnen onderscheiden worden: een buitenste laag van trofocoderm-cellen (die zal uitgroeien tot de moederkoek) en een binnenste massa van cellen die de kiemknop wordt genoemd (die het embryo zal vormen). Vervolgens zal de kiemknop zich op dag 6 of 7 verder ontwikkelen tot twee nieuwe cellijnen. We onderscheiden dan primitieve endoderm-cellen (die de dooierzak zullen vormen) en epiblast-cellen (die later de baby zullen vormen).

In dit project onderzoeken we hoe DNA-processen deze verschillende ontwikkelingen bij nieuwe menselijke embryo's reguleren. We willen inzichten verwerven door de regulerende mechanismes in het embryo te onderdrukken met kleine moleculen, via toepassing van immunokleuring en door de RNA-sequentie te bepalen in menselijke embryo's die we in cultuur houden tot maximum dag 14. Dit helpt ons om steeds beter te begrijpen waarom sommige embryo's beter ontwikkelen dan andere.

Project 28– Bepaling van signalisatiepaden die de celdeling bepalen en reguleren tijdens de menselijke peri-implantatie ontwikkeling (LINDIF)

AdV088 - LCE (BUN 1432021000572, toestemming 01/09/2021)
FCE (toestemming 06/12/2021, einddatum: 05/12/2026)

Onderzoeksmateriaal: 2a

In Project 28 onderzoeken we de ontwikkelingen van verschillende soorten cellen, of differentiatie, in menselijke embryo's voor het moment van terugplaatsing. Op dag 5 ontwikkelt de bevruchte eicel zich tot een blastocyst. Hierin kunnen twee types cellen of cellijnen onderscheiden worden: een buitenste laag van trofocoderm-cellen (die zal uitgroeien tot de moederkoek) en een binnenste massa van cellen die de kiemknop wordt genoemd (die het embryo zal vormen). Vervolgens zal de kiemknop zich op dag 6 of 7 verder ontwikkelen tot twee nieuwe cellijnen. We onderscheiden dan primitieve endoderm-cellen (die de dooierzak zullen vormen) en epiblast-cellen (die later de baby zullen vormen).

In dit project willen we bepalen welke pathways, of signaalcascades, een rol spelen in deze vroege differentiatie. We brengen dit in beeld met behulp van immunokleuring en bepaling van de RNA-sequentie. We zullen pathways, die reeds goed gekend zijn bij de muis, aanpassen met kleine moleculen tot dag 7 van de embryogenese (het moment van de implantatie bij de mens). Dit helpt ons om steeds beter te begrijpen waarom sommige embryo's beter ontwikkelen dan andere.

Project 30 – Optimalisatie van endometriale assembloïden voor implantatie bij menselijke embryo's (EUTOPIA)

AdV093 - LCE (BUN1432022000093, toestemming 17/04/2022)
FCE (toestemming 13/06/2022, einddatum: 13/06/2027)

Onderzoeksmateriaal: 2a

Om een beter inzicht te krijgen in implantatie, en in implantatiefalen in het bijzonder, hebben we nieuwe in vitro structuren ontwikkeld, assembloïden genaamd, om het proces van implantatie bij mensen te bestuderen. Het model bestaat uit endometriumepitheel en stromale cellen.

Menselijke embryo's worden in het model gekweekt in afwezigheid en aanwezigheid van kleine remmende moleculen om signaalroutes te onderzoeken die mogelijk een rol spelen bij implantatie.

Met behulp van moleculair biologische technieken en een microscoop onderzoeken we de rol die adhesiemoleculen, groeifactoren, hormonen en het immuunsysteem spelen tijdens de drie fasen van implantatie (appositie, adhesie en invasie).

Door implantatie in vitro te bevorderen of te voorkomen, hopen we de factoren te kunnen onderscheiden die een cruciale rol spelen. Op deze manier hopen we de oorzaken van mislukte innesteling en herhaald zwangerschapsverlies te begrijpen.

W20-N

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

DOMEIN C – DE GENETISCHE TOESTAND VAN HET EMBRYO

In dit domein buigen we ons over de technieken om het DNA van embryo's te onderzoeken vóór ze teruggeplaatst worden in de baarmoeder. De bekendste toepassing is pre-implantatie genetische testing (PGT), waarbij we enkele cellen of een beetje materiaal van het embryo wegnemen voor analyse in het labo.

Er zijn twee goede redenen om embryo's genetisch te onderzoeken:

- Om in een vruchtbaarheidsbehandeling te vermijden dat embryo's met een erfelijke aandoening teruggeplaatst worden.
- Om te achterhalen welke genen een rol spelen bij de embryonale ontwikkeling en de innesteling.

Project 23 – De oorsprong van mosaïcismen in mitochondriaal DNA in de embryonale ontwikkeling van de mens

AdV076 - LCE (BUN 143201731657, toestemming 7/06/2017)

FCE (toestemming 26/02/2018, einddatum 26/02/2023)

Onderzoeksmateriaal: 2a, 2b, 2d, 2e

Mitochondria zijn de componenten in onze cellen die instaan voor de productie van energie. Ze hebben hun eigen DNA. Mutaties in het mitochondriaal DNA kunnen niet enkel leiden tot erfelijke aandoeningen, maar spelen een belangrijke rol in onze algemene gezondheidstoestand en in het verouderingsproces.

In project 23 bestuderen we de mogelijke verschillen in het mitochondriaal DNA van elke cel van hetzelfde embryo. Het doel is om te bepalen of er tijdens de vroege ontwikkeling verschillende cellijnen ontstaan met verschillende mutaties in het mitochondriaal DNA en wanneer dat gebeurt.

Project 24 – Het mitochondriaal genoom in de eicellen en granulosa-cellen van MBV-patiënten

LCE (BUN 143201939997, toestemming 24/04/2019, einddatum 24/04/2023)

Onderzoeksmateriaal: 1a, 1b

Het doel van project 24 is om te bepalen of er verschillen zijn in de mutaties in eicellen van vrouwen die om verschillende redenen een vruchtbaarheidsbehandeling nodig hebben. Onze hypothese is dat de eicellen van vrouwen met een onbekende reden voor onvruchtbaarheid meer mutaties dragen dan die van vruchtbare vrouwen. Om dat te bestuderen brengen we het volledige mitochondriaal DNA in kaart van zowel de eicellen als de granulosa-cellen die zich rond de eicel bevinden.

Project 29 – De oorsprong van chromosomale afwijkingen in menselijke pre-implantatie embryo's (eMOSAP)

AdV091 - LCE (BUN1432021000647, toestemming 24/11/2021)

FCE (toestemming 17/01/2022, einddatum 16/01/2027)

Onderzoeksmateriaal: 2a, 2e

Door het jarenlange onderzoek op embryo's die ontstaan zijn uit in-vitrobevruchting, weten we dat vele ervan (tot ongeveer 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 nog steeds de oorzaak van deze afwijkingen niet. Daar proberen we met dit project verandering in te brengen.

We onderzoeken waarom er minder chromosomale afwijkingen terug te vinden zijn in embryo's van 5 dagen oud ten opzichte van embryo's van 3 dagen oud.

We onderzoeken of er verschillen zijn tussen de manier waarop het embryo abnormale cellen elimineert in de kiemknop (die verder zal groeien en later de baby zal vormen) en in de buitenste cellen, of het trofocytoderm (die zal uitgroeien tot de moederkoek).

Hiervoor zullen we embryo's gebruiken waarop een genetische testing gebeurd is en die reeds een diagnose van 'normaal' of 'afwijkend' ontvingen. Deze aanpak zal ertoe leiden dat we met grotere zekerheid dan voorheen zullen kunnen voorspellen welk embryo zal uitgroeien tot een gezonde baby, en welk embryo niet.

Het onderzoek bekijkt ook of de methode van biopsie voor genetische testing, al dan niet een invloed heeft op het embryo. Hierbij worden twee verschillende biopsie-methodes vergeleken die op dit ogenblik in het IVF-labo worden gebruikt. Enerzijds onderzoeken we of de cellen in het biopt zelf in goede staat blijven (DNA intact) voor een genetische diagnose. Anderzijds onderzoeken we het effect op de rest van het embryo na biopsie. Dit zal ons helpen om de biopsiemethode te bepalen die het meest opportuun is.

W20-N

INFORMATIE OVER HET GEBRUIK VAN GAMETEN EN EMBRYO'S VOOR OPLEIDING EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

DOMEIN D – EMBRYONAAL STAMCELONDERZOEK

In een menselijk embryo van een vijftal dagen oud (de blastocyst) bevinden zich unieke stamcellen die zich, onder bepaalde voorwaarden kunnen ontwikkelen tot elk celtype in het menselijk lichaam, zoals zenuwcellen, spiercellen, bloedcellen, eicellen en zaadcellen.

Het onderzoek wil nagaan of deze stamcellen in de toekomst gebruikt kunnen worden om beschadigde cellen te vervangen bij ziekten als Parkinson, hartfalen en diabetes.

DOMEIN E – GENOOMWIJZIGING

Dit onderzoek is erop gericht om na te gaan of het mogelijk is om het DNA van een menselijk embryo veilig en efficiënt te wijzigen. Dit kan nuttig zijn om twee redenen:

- Om ernstige ziekten te vermijden door het gen dat verantwoordelijk is voor de ziekte te corrigeren.
- Om wetenschappelijk onderzoek te doen naar genen die een cruciale rol spelen in de vroege embryonale ontwikkeling. Dat doen we door ze uit te schakelen en de gevolgen daarvan voor de embryonale ontwikkeling te bestuderen.

Project 31 – Onderzoek naar de eerste differentiatie in het menselijke embryo: speelt GATA3 een sleutelrol in trofocoderm differentiatie? (FWOGATA3_CRISPR/Cas9_WP2)

ADV096 - LCE (BUN 1432021000526, toestemming (26/04/2023)

FCE (toestemming 12/06/2023, einddatum 12/06/2028)

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

Project 31 heeft als doel de functie van bepaalde genen die een sleutelrol spelen in de eerste vijf dagen van de embryonale ontwikkeling te onderzoeken bij de mens op het ogenblik wanneer twee verschillende cel types ontstaan: (1) de binnenste massa van cellen die de kiemknop wordt genoemd (die het embryo en later de baby zal vormen) en (2) de buitenste laag van cellen of het trofocoderm (die zal uitgroeien tot de moederkoek). Deze laatste speelt een cruciale rol tijdens de implantatie. Het niet functioneren van deze genen ligt vaak aan de oorzaak van slechte embryonale deling, maar de onderliggende mechanismen hiervan zijn niet gekend. We willen deze mechanismen identificeren door de functie van bepaalde genen verder te onderzoeken, waaronder bijvoorbeeld GATA3, die een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van het trofocoderm.

In dit onderzoek zullen we eicellen en zaadcellen gebruiken om embryo's te maken voor onderzoek met behulp van de ICSI techniek. Tijdens de ICSI procedure zullen we moleculair biologische hulpmiddelen in het embryo brengen die de DNA-sequentie kunnen wijzigen met als doel specifieke genen te inactiveren. Ons doel is genen te deactiveren die een sleutelrol spelen tijdens de pre-implantatie embryonale ontwikkeling. We onderzoeken het effect van de inactivatie van de genen met behulp van genetische testen en immunokleuringen. Embryo's die genetisch gemodificeerd zijn worden nooit gebruikt voor Medisch Begeleide Voortplanting of teruggeplaatst in de baarmoeder, ze worden vernietigd door het onderzoek.