uit de Volkskrant (Sir Edmund) van zaterdag 9 en zondag 10 juni 2018

Zaadcellen uit uw huid, homostellen met een biologisch eigen kind, een kind met zijn vieren, of liever een baby uit de kweekzak? De wetenschap stevent af op het kraken van het heilige der heiligen – de voortplanting.

Hoe wilt u uw baby verwekken?

Door **Maarten Keulemans**
Foto's **No Candy**

Beschouwing

Baby's verwekken kan straks anders

Het aantal manieren om een kind te maken groeit de komende jaren snel. In het lab wordt de ene na de andere doorbraak geboekt. **Griezelig?** 'Zolang er maar hetzelfde soort mens uit komt.'

H

Het nieuwe kinderen verwekken begint dus niet met een romantisch diner bij kaarslicht of op het berenvel voor de open haard – maar op de wc van het ziekenhuis. Of u even een plasje wilt doen, zegt de verpleger. En onbewogen overhandigt hij een vierkante plastic flacon met maatstreepjes erop.

De flacon krijgt een sticker en gaat naar het lab, waar gonzende apparaten de inhoud zorgvuldig filteren. Op zoek naar die kostbare grondstof waarmee het moet gebeuren: nier- en andere weefselcellen, waarvan er altijd wat met de urine meekomen.

En dan kan het beginnen. Met een uitgekiend regime van biochemische signaalstoffen worden de cellen stap voor stap gehersenspoeld. Genetische programma's die de cel heeft aanstaan worden uitgezet, inwendige signalen die de cel vertellen dat hij een niercel is worden gewist. Zo wordt uw cel weer een 'stamcel'. Een min of meer onbeschreven basiscel, waarmee je alle kanten op kunt.

Waarna de laboranten zo'n blanco cel heropvoeden en hem met weer andere biochemische stoffen influisteren wat hij dan wél is. Je bent een eicel. Je bent een zaadcel. Of wacht, waarom niet, je bent onderdeel van een embryo, weefsel dat wil uitgroeien tot levend wezen. Slaafs volgen de gehersenspoelde cellen de bevelen die per pipet over ze worden uitgedruppeld.

De cellen worden bevrucht. En dan? Dan is er leven. Een vrucht. In sommige gevallen zal men overgaan tot implantatie bij een draagmoeder. Maar de aspirant-ouder zal maar net een carrièrevrouw zijn die zo'n zwangerschap onhandig vindt. Dan kweken we de vrucht in het lab, in een kunstbaarmoeder, die...

'Ik moet me er toch even mee bemoeien hoor', onderbreekt Maaike Nieveen opeens. Al een uurtje zit de analist achter haar computer onbedoeld mee te luisteren met het interview dat op haar kamer plaatsvindt, met universitair hoofddocent embryologie Susana Chuva de Sousa Lopes (LUMC). Maar nu wordt het haar te veel. 'Ik hoor jullie praten over kunstbaar-

"Het pakketje rondom zwanger worden staat op het punt een grote uitbreiding te ondergaan

ANNELIEN BREDENOORD
HOOGLERAAR ETHIEK VAN BIOMEDISCHE INNOVATIES

Foto ANP

moeders, maar als moeder heb ik die zwangerschap ervaren als heel prettig. Een bijzondere periode. Ik had het absoluut niet willen missen.'

Er hangt iets in de lucht. Surfend op de vloedgolf van celbiologische inzichten van de afgelopen decennia staat de wetenschap op het punt het heiligste der heiligen te hacken – onze voortplanting. En achter de schermen, een beetje verstopt in de vakbladen, begint dat steeds futuristischer resultaten op te leveren.

'Ineens komt het allemaal snel dichtbij', signaleert hoogleraar ethiek van biomedische innovaties Annelien Bredenoord (UMC Utrecht). 'Het pakketje rondom zwanger worden staat op het punt een grote uitbreiding te ondergaan. En we weten uit het verleden dat mensen daarvan schrikken.'

Als de huidige revolutie een beginpunt heeft, is dat wellicht 2016. Dat jaar beschreef een onderzoeksgroep onder leiding van de Japanner Katsuhiko Hayashi van de Kyushu Universiteit dat het was gelukt om de huidcellen van een muis met signaalstoffen om te programmeren tot stamcel en vervolgens tot eicellen. Een huzarenstukje, want voortplantingscellen zijn een genre apart, met gehalveerd dna dat is voorbereid om te worden aangevuld met dna van de partner. Hayashi had er zelfs een nestje kennelijk gezonde pups mee verwekt. In China slaagde een ander team er intussen in om muizenhuidcellen om te programmeren tot werkende 'spermatiden' – primitieve zaadcellen zonder zwemstaart.

Zalig de mens die ei- en zaadcellen kan kweken uit zijn eigen huid! Eindelijk een oplossing voor onvruchtbaren die toch kinderen willen, of voor het tekort aan donoreicellen – om vrouwelijke eicellen te verkrijgen, is nu nog een (bescheiden) operatie nodig.

Maar voordat de techniek toepasbaar is op de mens, moet er nog veel gebeuren. 'Het is nog een beetje een kunstje', zegt Chuva de Sousa Lopes (getrouwd, kinderloos). Bovendien werkt de voortplanting van de muis heel anders dan die van de mens – alleen al omdat muizen ongeveer tien pups tegelijk krijgen, en mensen niet. 'Met menselijke cellen is het tot nu toe niet gelukt', constateert Chuva de Sousa Lopes.

Nóg niet, want de ontwikkelingen gaan snel. Het eerste dat we daarvan waarschijnlijk gaan merken: een revolutie in de in-vitrofertilisatie ('reageerbuisbevruchting'). Ivf-behandelingen zijn nu nogal een gedoe. Mevrouw moet aan de hormoontherapie om de rijping van ei- ➤

WONDEREMBRYO'S ALS NOODKREET

Een zwaar aangezet persbericht om het onderwerp op de politieke agenda te krijgen.

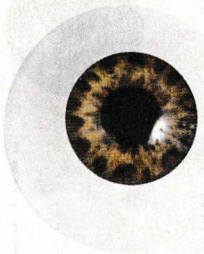
Voorpagina *De Telegraaf*, een paar weken geleden: Nederlanders scheppen leven zonder zaad- en eicellen. Een 'topprestatie', aldus de NOS. 'Embryo's zonder ei- of zaadcel.'

In werkelijkheid was de structuur die Nicolas Rivron en collega's hadden gemaakt geen embryo en niet levensvatbaar, had men wel degelijk zaad- en eicellen gebruikt, en is de techniek niet nieuw maar een vervolgstap op eerdere experimenten.

Maar de wetenschap had de pers gezocht met een zwaar aangezet persbericht ('modelembryo's kunnen zwangerschap initiëren', 'volkomen nieuwe methode'), om het onderwerp voorafgaand aan een nieuwe ronde politieke besprekingen eens goed onder de aandacht te brengen, geven ingewijden schoorvoetend toe.

'Nederland was in elk geval in één klap wakker', constateert ethicus Annelien Bredenoord (UMC Utrecht), zelf overigens niet betrokken bij de zaak.

Een wanhoopskreet, want de politiek loopt hopeloos achter de feiten aan, zeggen haast alle voortplantingsexperts die je ernaar vraagt. Terwijl de grens tussen 'gewone' lichaamscellen en embryo's begint te vervagen, besloot het nieuwe kabinet onder druk van CDA en ChristenUnie de veertig jaar oude embryowet toch maar weer niet te vernieuwen. 'Ondanks de voornemens van het vorige kabinet, en ondanks alle rapporten van de afgelopen zestien jaar', verzucht hoogleraar voortplantingsgeneeskunde Sjoerd Repping (AMC), die deze week opnieuw een kamercommissie bijpraatte over de stand van zaken. Zo zijn er nog geen regels voor synthetische embryo's, kunnen wetenschappers bepaalde nieuwe procedures niet testen op veiligheid en mag men geen veranderingen aanbrengen in het dna van prille embryo's om de functie ervan te achterhalen, zelfs niet als het embryo daarna wordt vernietigd. Daardoor dreigt Nederland achterop te raken en zullen patiënten voor de nieuwste technieken hun heil zoeken in allerlei, soms twijfelachtige, buitenlandse klinieken, voorziet men.



tjes op te voeren, daarna moet de arts de eicellen met een holle naald onder plaatselijke verdoving 'oogsten', zoals dat medisch heet, en dan nog is het duimen geblazen: zo'n twee op de drie keer draait de ivf-zwangerschap uit op een miskraam.

De ivf-wereld veerde dan ook op toen Evelyn Telfer van de Universiteit van Edinburgh en collega's er in maart in slaagden in het lab negen menselijke eicellen op te kweken uit eierstokweefsel. Dat kan leiden tot een nieuwe ivf-lente, denkt Telfer. In plaats van het belastende ivf-traject zou de aspirant-moeder eenmalig operatief wat eierstokweefsel laten weghalen, waaruit men vervolgens de eicellen kweekt. 'Iedereen is bezig de kweekmethode van Telfer te repliceren', zegt Chuva de Sousa Lopes, die met haar Leidse team eveneens probeert om eicellen te kweken uit eierstokweefsel. 'We zien dit echt als de volgende stap. Een verlengstuk van ivf.'

Dat niet alleen, want de techniek maakt het ook makkelijker om eitjes 'apart' te houden voor later. Handig voor vrouwen die bijvoorbeeld een chemokuur of operatie moeten ondergaan en later in het leven alsnog kinderen willen krijgen – én voor vrouwen die sowieso op latere leeftijd kinderen wensen. 'We gaan toe naar een ontkoppeling van het kinderen krijgen van de biologische klok', denkt Chuva de Sousa Lopes.

En dan op naar het volgende station: menselijke lichaamscellen omprogrammeren tot ei- en zaadcellen, net als bij de muis. Alleen al in ons land komen er per jaar zo'n vijftienduizend zwangerschappen tot stand na ivf of 'zaadcelinjectie' buiten het lichaam, en het zou dan ook zeer welkom zijn als artsen de benodigde eicellen gewoon uit urine of huid konden opkweken.

Voor de langere termijn mijmeren kenners zelfs al over homostellen die een biologisch eigen kind verwekken. Even wat lichaamscellen omprogrammeren tot ei- dan wel zaadcel (al naar gelang wat er ontbreekt), die seksen met een geslachtscel van de partner, en hup, richt de babykamer maar in.

Maar wacht, dat gaat zomaar niet, waarschuwt Chuva de Sousa Lopes. Vrouwen missen in hun cellen immers een Y-chromosoom, het mannelijke sekschromosoom. Waarschijnlijk zal dat ervoor zorgen dat cellen uit een vrouwenlichaam misschien wel tot eicel, maar niet tot zaadcel zijn om te programmeren, verwacht ze. 'Je krijgt kortsluiting, de machinerie van de cel begrijpt dit niet. Hij gaat gewoon dood.' O, en een detail: zelfs áls het lukt, zullen lesbische stellen bij gebrek aan Y-chromosoom sowieso alleen dochters kunnen voortbrengen.

Voor mannen ligt dat misschien anders. In theorie is het simpeler om eicellen te kweken uit mannenhuid dan zaadcellen uit de huidcellen van een vrouw, vermoedt hoogleraar voortplantingsgeneeskunde Sjoerd Repping (AMC). Maar ja, dan zit je daar als herenpaar, met je eicel. Heb je weer geen baarmoeder.

Niettemin heeft Chuva de Sousa Lopes een plan ingediend om het homo-ouderschap nader te verkennen. Misschien is er een uitweg: ze wil onderzoeken of vrouwen die door een erfelijk defect een sekschromosoom missen wél cellen hebben die zijn om te bouwen tot zaadcel. 'Het onderwerp hangt in de lucht. Mensen willen toch weten wat er mogelijk is', zegt ze.

'Uiteindelijk zal iedereen voor zichzelf de vraag moeten beantwoorden: wat past

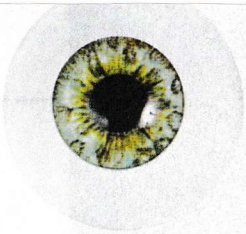
> **We gaan toe naar een ontkoppeling van het kinderen krijgen van de biologische klok**

SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES
UNIVERSITAIR HOOFDDOCENT EMBRYOLOGIE

Foto LUMC

SUPERBABY'S OP KOMST

Als we toch bezig zijn, dan ook maar de baby even genetisch verbeteren?



Intussen dient zich nóg een ontregelende nieuwe techniek aan: 'kiembaanmodificatie', oftewel baby's op maat. Want als we dan toch buiten het lichaam met losse cellen aan de slag gaan, is het dan niet een idee om meteen even eventuele erfelijke ziektes te repareren? Voor ouders met een ernstige erfelijke aandoening in de familie is dat in ons land al vijftien jaar mogelijk, via 'embryoselectie' ofwel 'pre-implantatie genetische diagnostiek' (PGD). Dat is een ivf-procedure waarbij men een aantal embryo's creëert en genetisch test, waarna men een gezonde uitkiest en implanteert. Maar in onder meer de VS zijn er al ivf-klinieken waar stellen embryo's kunnen uitkiezen op geslacht, een mogelijkheid die onder meer zanger John Legend zegt te hebben gebruikt om een zoontje te krijgen.
Een stap verder is om het dna van het embryo actief bij te werken. De techniek daarvoor, genaamd genbewerking of Crispr-Cas, bestaat al en wordt volop getest, ook op menselijk weefsel. Alleen: waar houdt het weghalen van ziekte precies op en begint de 'mensverbetering'? In de VS stelde synthetisch bioloog George Church, om de discussie aan te wakkeren, al eens een lijstje op van tien tamelijk simpel te verwezenlijken genetische 'verbeteringen': uiteenlopend van sterkere botten en spieren tot minder okselgeur.
Zo voert het pad van de genetische upgrades al snel naar een wereld waarin de rijken biologisch opgewaardeerde superbaby's krijgen en de armen niet, en er genetische wapenwedlopen ontstaan tussen groepen en naties. Geen wonder dat de wetenschap zichzelf drie jaar geleden een internationaal verbod oplegde op het veranderen van embryo-dna voor de voortplanting.

bij mij, en bij mijn gezin?', zegt Bredenoord. 'Voor de een is dat een leuke donor, de ander verkiest misschien de techniek. Het lijkt me in elk geval goed om genoeg aanbod te hebben, waaruit ieder het zijne kan kiezen.'

Opmerkelijke tijden dus, met mogelijk 'paradigma-verschuivende gevolgen'. In die woorden beschrijft ethicus Bredenoord (samenwonend met een vrouw, verwacht in oktober eerste kind) het met een Amerikaanse collega in vakblad *EMBO Molecular Medicine*. Zo maken de technieken het in theorie ook mogelijk met vier mensen (of meer) een biologisch eigen kind te krijgen, door per stel een embryo te maken, van die embryo's de stamcellen op te kweken tot zaad- en eicel en die te kruisen – een fenomeen dat de bouwmarktachtige naam 'multiplex-ouderschap' geniet.

En het kan nog gekker. Neem 'synthetische embryo's', zoals ze vaak worden genoemd (experts hebben het tegenwoordig liever over 'embryoïden' of 'gastruloïden'). Begonnen in 2014, met een wonderlijke ontdekking van de Nederlandse promovendus Susanne van den Brink, die destijds als student in Cambridge bekeek wat er gebeurt als je muizenstamcellen bij elkaar plakt en aanzet tot groei. Tot haar stomme verbazing – en die van de internationale wetenschap – begonnen de cellen zich te organiseren als embryo. 'Opeens zetten ze hun embryomaakprogramma aan', zoals ze het zelf zei tegen *de Volkskrant*.

Knutselembryo's uit losse cellen: het is een onderzoekslijn die sindsdien, om het in stijl te zeggen, steeds opvallender vruchten draagt. Een grote knaller kwam vorig jaar, wederom uit Cambridge: een team onder leiding van Magdalena Zernicka-Goetz knutselde toen twee soorten muizencellen aan elkaar tot iets wat lijkt op een beginnend embryo mét een beginnend placenta eromheen.

'We werken bottom-up. We proberen het embryo vanuit losse stamcellen op te bouwen', zegt Nicolas Rivron van het Utrechtse Hubrecht Instituut. 'Zo ontdekken we allerlei dingen die we nog niet wisten.' Vooral hoopt men te begrijpen wat er direct na de conceptie precies met de vrucht gebeurt – en waarom het zo vaak misgaat, bijvoorbeeld bij ivf. 'Mensen zijn heel inefficiënt in voortplanting', zegt Rivron (getrouwd, nog geen kinderen). 'Van alle bevruchte eicellen nestelt 30 tot 60 procent zich om de een of andere reden niet in in de baarmoeder.'

Met collega's uit Maastricht bracht Rivron de experimenten onlangs weer een stapje verder: met veel kunst- en vliegwerk slaagde hij erin een kweekembryo bij een muis geïmplanteerd te krijgen. En daarna? 'Toen gebeurde er niets meer.' De embryoïde groeide niet uit tot een muisje. 'Dat is de belangrijkste boodschap van ons experiment: het werkt niet', zegt Rivron opgewekt. 'Kennelijk ontbreekt er nog iets voordat er pups gevormd kunnen worden. Wat precies, dat zullen we de komende jaren moeten uitzoeken.' ➤

➤ Bij de mens zal het, opnieuw, veel langer duren, verwachten experts. Zo weten celbiologen nog steeds niet hoe ze de voorlopercellen van menselijke placentacellen moeten kweken, en die heb je nodig om een synthetisch mensenembryo te bouwen. Bovendien nestelt een menselijk embryo totaal anders in: zeer de vraag of wat Rivron lukt met muizen, ook lukt bij de mens.

Los daarvan, voor de voortplanting heb je er weinig aan. Synthetische embryo's zijn immers genetisch identieke klonen van degene die de cellen doneerde. Voor normaal nageslacht is vermenging van dna van de partners nodig. Daarvoor zul je toch weer zaad- en eicellen nodig hebben.

Minder heftig is de ontwikkeling er niet om. Zo zetten de synthetische embryo's de wetgeving op scherp, want wat ís zo'n 'embryoïde' eigenlijk? 'Geen embryo in elk geval. Voor de wet is een embryo een structuur die kan uitgroeien tot een levend wezen, en dat kunnen deze structuren niet. Dit zijn gewoon cellen die je bij elkaar stopt', zegt Repping (gehuwd, drie kinderen). Met als gevolg dat men de synthetische embryo's naar believen mag kweken. 'Tot de dag dat het lukt er muizenpups uit te kweken', zegt Repping. 'Dan zitten we met een ethisch ingewikkeld probleem.'

Nou ja, de baby's die rijpen in een kweekfles zoals in de sciencefictionfilms blijven ons dan tenminste nog bespaard. Toch?

In de VS presenteerde een groep onder leiding van Alan Flake van het kinderziekenhuis van Philadelphia onlangs de 'Biobag', een zak gevuld met vloeistof waarin hij onvoldragen lammetjes liet uitrijpen tot levensvatbare babydieren. Zo'n kunstmatige baarmoeder heeft serieuze kans van slagen, denkt ook Chuva de Sousa Lopes. 'De baarmoeder stelt eigenlijk niet veel voor. In theorie moet dat ook buiten het lichaam kunnen.'

Tel dat op bij het feit dat het steeds beter lukt om beginnende embryo's buiten het lichaam te kweken, en wat uiteindelijk weleens in zicht kan komen is 'ectogenese': een volledige zwangerschap in de kweekfles. Een kil idee misschien, maar een uitkomst voor vrouwen die door een aangeboren baarmoederafwijking of een operatie geen kind kunnen dragen.

En zoals het dan altijd gaat: na de medische toepassingen voor de patiënten komen de gewone mensen in beeld. Die homomannen met hun bevruchte eicel van daarstraks die op zoek zijn naar een baarmoeder voor hun kindje. Of inderdaad, die carrièrevrouwen. Voor de vrouw zouden kweekbaby's een nieuwe seksuele revolutie kunnen inluiden, een beetje zoals de pil dat deed in de jaren zestig, betoogt de Canadese bio-ethicus Evie Kendal in haar boek *Equal Opportunity and the Case for State Sponsored Ectogenesis*. 'Als vrouw wordt je lichaam toch beschouwd als een potentieel zwanger ding', zoals filosoof en ectogenese-onderzoeker Anna Smajdor van de Universiteit van Oslo onlangs zei tegen modeblad *Elle*.

Griezelig? Dat valt te bezien, zegt Bredenoord: het is misschien vooral gewoon wennen. Ze brengt in herinnering hoe ivf-kinderen ooit ook werden uitgemaakt voor reageerbuisbaby's – tot de baby's zelf geboren werden en net zo schattig bleken als iedere andere baby. 'Ik denk dat de wijze waarop een zwangerschap tot stand komt uiteindelijk niet uitmaakt. Zolang er maar hetzelfde soort mens uit komt.' ●

WAT IS ZO'N EMBRYO EIGENLIJK?

Een soort minibaby, zo stellen de meeste mensen zich een embryo voor. Maar het klopt niet: een embryo is het celklompje vanaf de bevruchting tot acht weken – de vrucht is dan een soort garnaaltje met prille contouren van ledematen. In Nederland mag men embryo's niet langer dan twee weken kweken: de fase waarin het embryo nog een microscopisch plakje celweefsel is.