

# De onbevleete ontvangenis

## Hoe kunnen we kinderen maken zonder seks?

Jezus was niet het enige kindeke dat ter wereld kwam zonder dat er seks aan te pas kwam, de mens neemt al decennialang stappen in het kunstmatig creëren van baby's. In de toekomst hebben we zelfs geen sperma of eicellen meer nodig.

**Tekst: Marysa van den Berg**

**S**tel je eens een wereld zonder seks voor. Moeilijk in te denken toch? En ook niet iets waar de meeste mensen op zitten te wachten. Maar de techniek om de wereldbevolking in stand te houden zonder dat iemand daarvoor seks hoeft te hebben, komt eraan. Wetenschappers zijn nu al in staat om sperma- en eicellen te maken.

Vooralsnog alleen die van muizen, maar binnenkort ook van mensen.

Als je zo'n kunstmatige zaadcel en eicel samenbrengt, krijg je een kunstmatig embryo. Er zijn al technieken om een deel van de zwangerschap in het lab na te bootsen. En wie weet is een volledige kunstmatige ontwikkeling van het embryo tot een heuse mensenbaby in de toekomst ook mogelijk. **KIJK** neemt je graag mee in de wereld van kunstmatige voortplanting.

### Spermacellen zonder staart

Op dit moment zijn er twee manieren om zonder seks een kind te krijgen. Bij in-vitrofertilisatie (IVF) worden spermacellen en eicellen (gewonnen middels hormoontherapie en punctie van de eierstokken) buiten het lichaam bij elkaar gebracht. Het resulterende embryo wordt teruggeplaatst in de vrouw. Intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) gaat al iets verder door de spermacel in de eicel te injecteren. Deze laatste techniek wordt vooral ingezet bij mannen die weinig of een slechte kwaliteit zaad hebben.

Maar wat als een man helemaal geen zaad heeft of de vrouw geen eicellen meer produceert en je niet voor donorzaad of -eicellen kunt of wilt kiezen? Dan is er in-vitrogametogenese (IVG). Daarbij worden geslachtscellen kunstmatig gemaakt uit stamcellen, cellen die nog in elk celtype kunnen veranderen.

Er zijn twee typen stamcellen die kunnen worden gebruikt voor IVG: embryonale of geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen). Embryonale stamcellen (ES-cellen) vind je in embryo's van maximaal vijf dagen oud. "We kunnen al een paar jaar van ES-cellen uit muizen primordiale kiemcellen (PK-cellen) maken. Dit zijn de voorlopers van spermacellen en eicellen", zegt ontwikkelingsbioloog Christine Mummery van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). "Die PK-cellen kun je dan in de zaadballen van een onvruchtbaar gemaakte muis injecteren en deze is dan in staat om zich voort te planten."

Dat de methode werkt, bewezen Jia-Hao Sha en zijn collega's aan de Chinese Nanjing Medical University in 2016. Ze stelden ES-cellen eerst bloot aan een cocktail van onder meer cytokines (stoffen die een rol spelen in de afweer). Dit bracht de transformatie op gang van stamcellen naar kiemcellen. Tijdens dit proces werden de cellen naast zaadbalachtig weefsel geplaatst en zo blootgesteld aan het mannelijke hormoon testosteron.

Uiteindelijk werden uit de kiemcellen spermatiden gevormd, zaadcellen zonder zweepstaart.

In eerdere onderzoeken moesten de cellen tussentijds in de muizen worden terug gestopt om de rijping goed te laten verlopen. Maar het team van Sha kreeg het voor het eerst voor elkaar om de volledige ontwikkeling van stamcel naar kiemcel en vervolgens naar spermatide buiten het lichaam te laten plaatsvinden. Omdat de spermatiden niet kunnen zwemmen, moesten ze worden geïnjecteerd in uit vrouwtjesmuizen verkregen eicellen. Vervolgens werden de embryo's in muizenvrouwtjes gebracht, die gezonde muizenpups ter wereld brachten.

### Eicel ingewikkelder

De onderzoekers hielden zich met hun werkwijze aan een hele waslijst van technische eisen, de zogenoemde Gouden Standaard van de in-vitrogametogenese. Een van de eisen is bijvoorbeeld dat de uiteindelijke geslachtscel de helft van het aantal chromosomen bevat van een normale lichaamscel. Dat is nodig, want anders is een geslaagde samensmelting met de geslachtscel van het andere geslacht (die ook de helft van het aantal

chromosomen bevat) niet mogelijk. De Chinezen wisten het proces van meiose, het type celdeling waarbij het aantal chromosomen wordt gehalveerd, goed na te bootsen.

Hetzelfde trucje maar dan voor de productie van eicellen kan ook bij muizen, vertelt Mummery. “Het is wel lastiger, omdat een eikel een stuk ingewikkelder is dan een spermacel.” Toch kreeg een Japans onderzoeksteam het voor elkaar.

Mitinori Saitou en collega's van de Kyoto University zetten net als de Chinezen stamcellen om tot PK-cellen. Vervolgens plaatsten ze deze tussen clusters van cellen uit eierstokken van muizenfoetussen, waar ze ruim een maand in mochten groeien. De eierstokken die hieruit ontstonden, produceerden elk meer dan vijftig volwassen eicellen. Zeker 75 procent van de eicellen had een correct aantal chromosomen in zich. Deze eitjes werden samengebracht met muizensperma, waarbij meer dan driehonderd embryo's zijn ontstaan. Deze werden vervolgens in de baarmoeder van draagmoedermuizen gebracht. Slechts 3 procent van het totaal aantal geplaatste embryo's groeide uit tot voldragen muizenpups. Ter vergelijking: het succespercentage voor embryo's ontstaan uit eitjes direct uit volwassen muizenvrouwtjes is 62 procent. Nog niet zo succesvol dus, maar het is een begin.

## Spekselmonster

De eerder genoemde iPS-cellen zijn hergeprogrammeerde lichaamscellen. In 2006 ontdekte de Japanner Shinya Yamanaka dat je deze kunt maken door cellen van bijvoorbeeld de huid bloot te stellen aan eiwitten die ervoor zorgen dat genen worden afgelezen en omgezet in de juiste eiwitten. Tegenwoordig is bij mensen van vrijwel ieder celtype, van huidcellen en wanglijmvliescellen tot zenuwcellen en hartspiercellen, aangetoond dat ze in iPS-cellen kunnen worden omgezet. En iPS-cellen kunnen weer worden veranderd in veel andere typen cellen. Zoals PK-cellen.

Het team van Saitou deed het IVG-experiment in muizen dunnetjes over met iPS-cellen in plaats van ES-cellen en ook dat leverde uiteindelijk gezonde muizenjongen op. Maar wat betekent dat voor onvruchtbare mensenkoppels; kunnen die straks een spekselmonster bij een lab inleveren, waar specialisten er wanglijmvliescellen uithalen, die omzetten in iPS-cellen en vervolgens in kunstmatig sperma of eicellen? Zo simpel zal het bij de mens niet zijn, denkt Mummery. “Er zijn wel honderden verschillen in voortplanting tussen mens en muis. Een daarvan is dat de menselijke cyclus 28 dagen bedraagt en die van de muis vier dagen. Tot nu toe zijn wetenschappers er bij de mens dan ook niet in geslaagd verder te komen dan het kweken van PK-cellen uit lichaamscellen. Maar door de proeven met de muizen denken sommige wetenschappers dat het wel mogelijk is.”

Mocht het uiteindelijk lukken, dan is er nog wel de geslachtskwestie. Zo deed in 2016 het verhaal de ronde dat een lesbisch koppel samen een kind zou kunnen krijgen door van beiden lichaamscellen af te nemen, die om te zetten in PK-cellen en daarvan zowel sperma- als eicellen te maken. “Helaas werkt dit zo niet”, zegt Mummery. “Voor spermacellen uit kiemcellen heb je het mannelijke genoom nodig en voor eicellen het vrouwelijk genoom.”

## Nepbaarmoeder

Stel dat er op een dag een embryo is gemaakt door een kunstmatige zaadcel in een kunstmatige eikel te injecteren, is het dan mogelijk om deze verder in het lab te laten uitgroeien tot een kind, zodat er helemaal geen menselijke baarmoeder aan te pas hoeft te komen? Voor de tweede helft van een zwangerschap is dit in ieder geval mogelijk. Het team van kinderarts Alan Flake van het Children's Hospital of Philadelphia ontwikkelde een steriele, doorzichtige plastic zak waarin extreem te vroeg geboren koters kunnen vertoeven tot ze bijna voldragen zijn.

Het baarmoederzakje is gevuld met een vloeistof dat het vruchtwater nabootst. Deze vloeistof bestaat uit mineralen en omringt de prematuur. Verder wordt de placenta nagebootst door een machine die is gekoppeld aan de slagaders en aders in de navelstreng van de baby. Dit systeem helpt koolstofdioxide uit het bloed te filteren en zuurstof en voedingsstoffen aan te voeren.

Flake en zijn collega's testten de kunstmatige baarmoeder met zes te vroeg geboren lammetjes. Deze lammetjes werden rond week 14 van de zwangerschap al gehaald (een normale zwangerschap bij schapen duurt 22 weken). Ze kwamen in het zakje gemiddeld een kilogram aan, kregen al wat haartjes, openden de ogen en

werden actiever. Een aantal lammetjes werd opgeofferd voor verdere studie, maar twee huppelen nu vrolijk en gezond rond op een boerderij.

Voordat de Amerikanen het systeem echter gaan testen met te vroeg geboren mensenkinderen – wat nog wel een aantal jaar op zich zal laten wachten – willen ze nog onderzoeken welke stoffen ze kunnen toevoegen aan de nepbaarmoeder om nog beter vruchtwater te maken. Bovendien willen ze een speciale couveuse maken met de plastic zak. Daar zouden dan ook geluiden te horen zijn die normaal gesproken ook in de buik van hun moeder doordringen.

## Interactie moeder-kind

Is zo'n plastic zakje of iets wat erop lijkt ook geschikt om een hele zwangerschap in het lab na te bootsen, dat wil zeggen: van embryo af aan? “De literatuur laat zien dat je een embryo in het lab in ieder geval veertien dagen kan laten groeien”, zegt Mummery. “Verder dan dat weten we het eigenlijk niet, omdat in de meeste landen de wet verbiedt embryo's langer dan die twee weken te laten doorgroeien.”

Toch denkt ze niet dat het mogelijk om bij mensen heel ver te komen. “De interactie tussen moeder en ongeboren kind is daarvoor te complex. Ook komen belangrijke voedingsstoffen en afweerstoffen via de placenta. Van dit alles weten we nog zo weinig; dat boots je niet zomaar even na in het lab. En verder: waarom zou je dit überhaupt willen? Je hebt namelijk ook draagmoeders. Ik kan het me wel voorstellen bij uitgestorven dieren. Op deze manier zou je kunnen proberen om bepaalde diersoorten weer tot leven te wekken.”

Een kunstmatige zwangerschap lijkt dus vooralsnog sciencefiction. IVG daarentegen is echt en zal de komende jaren een flinke vlucht gaan nemen. Op een gegeven moment is het zelfs mogelijk om aan de lopende band zaadcellen en eicellen te fabriceren uit huidcellen en daarmee een schijnbaar eindeloze hoeveelheid embryo's te maken. Een artikel door drie bio-ethici dat begin 2017 verscheen in *Science Translational Medicine* schetst de gevolgen van IVG voor de toekomstige samenleving.

Een positief gevolg is uiteraard dat elk onvruchtbaar persoon met een kindervens die alsnog kan vervullen. Maar er zijn ook keerzijdes aan de toename van IVG, zo waarschuwt Glenn Cohen van Harvard Medical School, een van de auteurs van de review. “Iemand zou ongevraagd lichaamcellen van je kunnen afnemen en daarmee een kind kunnen maken”, vertelt hij. “In het ergste geval kun je naar de hotelkamer gaan waarin bijvoorbeeld Brad Pitt verbleef, daar huidcellen uit het bad halen die je via IVG omzet naar spermacellen waarmee je een vrouw kunt insemineren. Ook zou je kinderen kunnen krijgen van al overleden mensen, voor veel mensen een bizar idee.” Kortom, er zitten best nog wat haken en ogen aan kunstmatige voorplanting. Maar voor de zekerheid moeten de Brad Pitts van deze wereld in de toekomst misschien hun hotelbad goed uitspoelen.

**Marysa van den Berg** is wetenschapsjournalist. Voor dit artikel sprak zij met ontwikkelingsbioloog prof. dr. Christine Mummery (LUMC) en prof. dr. Glenn Cohen (Harvard Law School). Daarnaast raadpleegde zij onder andere de volgende literatuur: Emily A. Partridge e.a.: *An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb*, Nature Communications (25 april 2017) | Harrison SE e.a.: *Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro*, Science (2 maart 2017)

## Bottomline

- Via in-vitrogametogenese (IVG) kunnen in de toekomst menselijke kunstmatige sperma- en eicellen worden gemaakt.
- Een zwangerschap in het lab nabootsen lijkt in de nabije toekomst niet mogelijk, wel kunnen extreem vroeg geboren baby's in een 'baarmoederzakje' overleven.
- Via IVG kunnen onvruchtbare mensen toch kinderen krijgen, maar iemands huidcellen ongevraagd voor dit doel gebruiken zou een probleem kunnen worden.

## Weetjesbalk

- Het is mogelijk om eicellen zichzelf te laten bevruchten. Na injectie van een spermacel groeit deze uit tot een gezonde nakomeling.

- Britse wetenschappers hebben een muizenembryo gebouwd uit twee typen stamcellen, maar het kan niet uitgroeien tot foetus.
- In San Francisco wordt hard gewerkt aan de bouw van een kunstmatige zaadbal die getransplanteerd kan worden in een onvruchtbare man.
- In België kunnen binnenkort vrouwen die een kankerbehandeling hebben ondergaan zich een kunstmatige eierstok laten aanmeten.
- Met eiblaasjes en 3D-geprinte eierstokken wisten Amerikaanse onderzoekers onvruchtbare muizen te genezen.
- Een ander Amerikaans team liet muizen mensensperma produceren door ze te implanteren met mannelijke stamcellen.
- Dankzij kunstmatige voortplanting kunnen zieke genen al in het stamcelstadium worden gerepareerd, wat makkelijker is dan in een embryo.
- Een mogelijk gevolg van het creëren van embryo's uit kunstmatige geslachtscellen is het fabriceren van designerbaby's.
- Wanneer je baby's uit gestolen huidcellen kunt maken, rijst ook de vraag: wie is de ouder van het kind?

**KADER:**

***Blufgids***

**Stamcel:** type cel dat nog elke cel kan worden, bijvoorbeeld zenuwcel of PK-cel

**In-vitrogametogenese (IVG):** het proces waarbij kunstmatige geslachtscellen worden gemaakt

**Premordiale kiemcel (PK-cel):** voorlopercel van zaadcellen en eicellen

**Embryonale stamcel (ES-cel):** stamcel afkomstig uit een embryo

**Geïnduceerde pluripotente stamcel (iPS-cel):** stamcel gemaakt uit lichaamscel, zoals een huidcel

**Meiose:** type celdeling waarbij het aantal chromosomen gehalveerd wordt; nodig bij het maken van geslachtscellen

**Ga voor links met meer informatie naar [www.kijkmagazine.nl/artikel/kunstmatige-voortplanting](http://www.kijkmagazine.nl/artikel/kunstmatige-voortplanting)**