

I .

DE HARDE WERKELIJKHEID

Dit boek gaat over keuzes. Niet de keuzes die we iedere dag bewust maken, maar de biologische keuzes die iedere seconde in iedere vrouw worden gemaakt. Dit verschijnsel begint op het moment dat een eitje van de moeder het zaadje van de vader opneemt en het proces van de bevruchting begint.

Nu volgt eerst enige basisbiologie die nodig is om mijn argumentatie te kunnen volgen.¹ Iedere menselijke cel bevat in totaal zesenvestig chromosomen. Twee daarvan zijn de geslachtschromosomen; heb je een xx-paar van je ouders geërfd, dan ben je een vrouw, en heb je een xy-paar geërfd, dan ben je een man.*

Als een encyclopedie van drieëntwintig delen met instructies hebben onze drieëntwintig paar chromosomen genen bij zich die de genetische informatie doorgeven die

* Zoals ik in de inleiding al schreef, kunnen er allerlei variaties van geslachtschromosomen geërfd worden. Dat zijn zeldzame variaties als 45,x0, dat het syndroom van Turner wordt genoemd, 47,xxx, het triple-x-syndroom, 47,xyy, het Klinefeltersyndroom, 47,xyy, het syndroom van Jacobs, 48,xxxx of tetrasomie x, en 49,xxxxx, pentasomie x.

ons leven mogelijk maakt; dit is ons genoom. Aangenomen wordt dat we zo'n twintigduizend genen hebben die verspreid liggen, zoals dat vaak wordt genoemd, over onze drieëntwintig chromosomenparen. Hoewel sommige chromosomen meer genen bevatten dan andere, is ieder chromosoom net zo belangrijk als ieder ander.

Voor het grootste deel deelt ieder van de drieëntwintig chromosomenparen versies van dezelfde genen, behalve als je een man bent en dus een x- en een y-chromosoom hebt geërfd. Het x-chromosoom bevat bijna duizend genen, maar het y-chromosoom heeft er slechts zo'n zeventig, waarvan de meeste betrokken zijn bij de aanmaak van sperma.* Jarenlang is aangenomen dat een van de genen op het y-chromosoom ook verantwoordelijk was voor de excessieve haargroei in oren van mannen als ze ouder worden, in medische termen 'auriculaire hypertrichose'. Recent onderzoek heeft echter uitgewezen dat zelfs dit niet erg charmante verschijnsel niet langer kan worden toegeschreven aan uitsluitend het y-chromosoom.

Zelfs zonder alle processen precies te begrijpen die zich tijdens de conceptie afspelen, zijn we als soort op een punt in de evolutie aangekomen waarin geslachtsgemeenschap niet langer noodzakelijk is om baby's te maken. De kunst van de kunstmatige bevruchting beheersen we al

* Recent onderzoek laat ook nieuwe gezondheidsimplicaties zien voor veel van de genen van het y-chromosoom. Jammer genoeg voor mannen is het grootste deel van dat nieuws niet erg goed. Iets van de genetische informatie op het y-chromosoom is betrokken bij alles van meer ontstekingen tot onderdrukking van de beschermende aanpassingsrespons van het immuunsysteem, en zelfs tot een groter risico op aantasting van de kransslagaderen.

bijzonder goed.² Was de techniek van de kunstmatige bevruchting – waarmee menselijke eitjes buiten het lichaam in extreem steriele laboratoriumomstandigheden kunnen worden bevrucht – ooit onderwerp voor sciencefiction, nu is deze praktijk heel gewoon. Maar we kunnen nog zoveel meer. We kunnen een kind maken met gebruikmaking van genetisch en celmateriaal van drie ouders, en we kunnen zelfs ons eigen DNA corrigeren.

Toch is het zogenaamde ‘natuurlijke’ proces nog helemaal niet zo eenvoudig. Ongeveer vijfhonderd miljoen zadjes beginnen de reis naar het eitje en zwemmen met opmerkelijke snelheid door het voortplantingskanaal van de moeder. Ze zwemmen door haar baarmoederhals en baarmoeder om uit te komen in een van de twee eileiders. Daar komen ze het ei tegen. En of dat ene zaadje dat erin slaagt door de buitenste lagen van het eitje door te dringen een x- of een y-chromosoom bij zich heeft, is wat de genetische route uitzet die jouw biologische lot bepaalt. Alles – van het risico dat je ooit kanker of een neurologische aandoening als alzheimer krijgt tot je vermogen virusinfecties te bestrijden – wordt op dat ene moment bepaald en is afhankelijk van welke set geslachtschromosomen jij hebt geërfd: xx (vrouw) of xy (man).

Nu is je biologische geslacht niet altijd hetzelfde als je gender.³ Gender hangt niet af van je geslachtschromosomen, maar veel meer van je gevoel van man-zijn, vrouw-zijn of iets ertussenin of erbuiten. Gender is hoe iemand zichzelf ziet en zichzelf identificeert en de rol die iemand kan aannemen in de samenleving. Gender wordt vaak bij de geboorte aan kinderen toegewezen op grond van geslachtschromosomen en uiterlijke geslachtsanatomie. Dit

kan zelfs al lang voor de geboorte worden gedaan na bijvoorbeeld een echo, of door chromosomaal testen van een foetus door het onderzoeken van het bloed van de moeder.

Individueen kunnen hun gender aanvaarden of anders gemakkelijk veranderen, als dat op een gegeven moment in het leven niet meer overeenkomt met wat men aannam. Maar als het aankomt op geslachtschromosomen en hun immense effecten op ons leven hebben we helemaal geen keuze. Een individu kiest niet voor het erven van een x- en een y-chromosoom of twee x-chromosomen of welke variant op die combinaties dan ook.

Wat geslachtsdifferentiatie bij mensen betreft kunnen zich genetische variaties voordoen die de fysieke levensloop veranderen. Het SRY-gen, dat uitsluitend wordt aangetroffen op het y-chromosoom, is een belangrijke speler in de geslachtsdifferentiatie, omdat het het proces op gang brengt dat de teelballen doet ontstaan uit de nog ongedifferentieerde gonaden in de foetus, die dan testosteron gaan afscheiden. Deze waterval van celontwikkelingen die door het SRY-gen wordt veroorzaakt resulteert ook in de ontwikkeling van de mannelijke uitwendige geslachtskenmerken. Maar als de cellen van iemand met een x- en een y-chromosoom niet kunnen reageren op het testosteron, dan ontwikkelen ze zich uitwendig als vrouwen maar inwendig met teelballen en niet met baarmoederhals, baarmoeder of eileiders. Dat is precies wat er gebeurt in het geval van het androgeenongevoeligheidssyndroom (AOS), een genetische afwijking die het gevolg is van een mutatie die wordt geërfd in de androgeenreceptor, het AR-gen. De meeste van deze XY-mensen weten niet dat ze AOS heb-

ben tot ze aan het begin van de puberteit niet gaan menstrueren.

Zelden kan een baby die is geboren met twee x-chromosomen zich lichamelijk ontwikkelen als een man.⁴ Dit kan gebeuren als een klein deeltje van het Y-chromosoom dat zich in het SRY-gen bevindt samen met de twee x-chromosomen wordt geërfd. Het is ongebruikelijk, maar wel mogelijk dat een kind zich inwendig en uitwendig als man zonder SRY-gen of enig deel van het Y-chromosoom ontwikkelt. Ik was betrokken bij de ontdekking van een bijzonder zeldzame alternatieve geslachtsontwikkeling bij een jongen, Ethan, die geboren was als jongen met twee x-chromosomen en zonder SRY-gen of een andere genetische factor die geslachtsomkering veroorzaakt – iets waarvan tot dan toe werd aangenomen dat dat genetisch niet mogelijk was. Wat we ontdekten was dat Ethan een verdubbeling van het SOX3-gen had, dat in zijn geval een genetische xx-vrouw veranderde in een lichamelijke man. Van het SOX3-gen wordt verondersteld dat het een voorloper is van SRY, en beide spelen een belangrijke rol in de geslachtsdifferentiatie.

De geslachtsontwikkeling bij de mens is complex. Nog steeds proberen genetici en ontwikkelingsbiologen het ogenschijnlijk eindeloze aantal routes van de geslachtsdifferentiatie te ontwarren. We weten dat het geslacht chromosomaal is en de daaruit voortkomende verschillen biologisch zijn. We weten ook waarom dat zo is: het eitje van de vrouw bevat slechts een x-chromosoom, en daarom is het het zaadje van de man dat het biologische geslacht van het kind bepaalt. Als het zaadje een Y-chromosoom bij zich heeft, wat vaker wel dan niet het geval is, dan zal een

genetische jongen tot ontwikkeling komen. En alle cellen in de jongen zullen hetzelfde, identieke x-chromosoom hebben – dat wat hij van zijn moeder heeft geërfd. Maar als dat zaadje een x-chromosoom meebrengt, zal het bevruchte eitje zich langs een voorgeprogrammeerde route ontwikkelen tot een meisje.

Tot voor kort wisten we helemaal niet hoe het geslacht van een kind werd bepaald – of tenminste, we waren niet in staat om met wetenschappelijke zekerheid te bewijzen hoe dat gebeurde. Er waren een heleboel theorieën, en gewaardeerde leden van vele samenlevingen vertrouwden op tekens van de goden of een ingewikkelde maankalender. Sommige bevolkingsgroepen in India vertrouwen nog steeds op ayurvedische methoden om zich ervan te verzekeren dat er een jongen geboren zal worden. Mij is door godsdienstige vrouwen verteld dat ze werden aangemoedigd zich tijdens de geslachtsgemeenschap te concentreren op beelden van heiligen, om daarmee de kans op een zoon te vergroten.

Het belang van het hebben van een jongen, vooral in een samenleving waar de vererving van positie en eigendom alleen een mannelijke erfgenaam toekwam, bracht mensen ertoe bijna alles te proberen om de uitkomst XY te laten zijn.⁵ Meer dan tweeduizend jaar geleden richtte Aristoteles (384-322 v.C.) zijn aandacht op dit probleem, vermoedelijk op aandringen van enkele oudere heren die zeker wilden weten dat ze een mannelijke nakomeling zouden krijgen. Hij was al geboeid door de embryonale oorsprong van dieren en was een enthousiast verzamelaar en ontleder geworden van alle embryo's die hij maar te

pakken kon krijgen. De moeite waard waren, zeker gezien hun relatieve afmetingen en hun verkrijgbaarheid, bevruchte eieren van het huishoentje, ofwel de kip.

Aristoteles legde zijn bevindingen vast in zijn *De Generatione animalium*.⁶ Hierin beschrijft hij accuraat naar hedendaagse wetenschappelijke standaarden enkele variaties aan het begin van het leven. Hij nam terecht aan dat sommige dieren (zoals de kuikens die hij ontleedde) uit eieren kwamen, terwijl zoogdieren met placenta deze wereld betreden door levend geboren te worden, terwijl weer andere dieren, zoals de meeste haaiensoorten, eieren kunnen hebben, die echter in hun lichaam al uitkomen. Aristoteles zou de eerste zijn geweest die bedacht wat het doel is van de placenta en navelstreng.

Maar wat betreft het uiteengaan van de ontwikkeling van man en vrouw hebben niet al Aristoteles' theorieën standgehouden. Hij stelde dat het de tijdens de geslachts-gemeenschap door de man geleverde hoeveelheid warmte het geslacht van het kind bepaalde. Hij dacht dat een bepaalde hoeveelheid warmte de energetische substantie was die noodzakelijk zou zijn voor de ontwikkeling van alle baby's. Hoe meer warmte door de vader aan het embryo werd gegeven, hoe waarschijnlijker het was dat het zich tot een jongen ontwikkelde. Onvoldoende warmte en je kind werd een meisje. Vrouwen waren volgens de heersende mannen van die tijd per slot van rekening halfbakken mannen. Hoe hoger het vuur van de passie werd opgestookt, hoe waarschijnlijker het was dat de moeder een jongen zou baren.

Wat moest je dan doen als voldoende passie ontbrak of als de man te oud was om echt opgewonden te raken,

maar toch een mannelijke erfgenaam wilde verwekken? Aristoteles' oplossing was eenvoudig: het stel moest dan proberen bevrucht te raken in de warme periode van het jaar, dat wil zeggen in de zomer. Dit zou na verloop van tijd worden afgedaan als niets dan kwakzalverij, maar Aristoteles was wel degelijk iets op het spoor toen hij dacht dat 'warmte' een rol zou spelen bij het bepalen van het geslacht van een kind. Alleen niet bij mensen.

Sommige reptielen, waaronder krokodilachtigen en schildpadden, hebben een zogenaamde temperatuurafhankelijke geslachtsbepaling, wat wil zeggen dat de omgevingstemperatuur het geslacht van de zich ontwikkelende embryo's bepaalt. Zij hebben geen geslachtschromosomen. Hogere temperaturen kunnen de ontwikkeling van mannelijke jongen bevorderen bij krokodillen en de tuatara of brughagedis, een levend fossiel dat endemisch is in Nieuw-Zeeland. Maar bij andere soorten, zoals de Europese driekielstraalschildpad en de sporenschildpad, leiden hogere temperaturen rondom de eieren juist tot vrouwtjes.

Het idee van het 'bakken' van een jongen bleef lange tijd bestaan en werd zelfs door de eerste christelijke kerk overgenomen. Het lijkt moeilijk te geloven, maar er zijn nog steeds mensen die denken dat het blootstellen van een vrouw aan hitte – niet alleen tijdens de bevruchting maar tijdens de hele zwangerschap – de kans op het krijgen van een jongetje vergroot.

Ik hoorde voor het eerst over wat mensen geloven over warmte tijdens de zwangerschap van een patiënt, Anna. Met al drie meisjes in huis en een partner die de enige zoon in zijn familie was, hoopte Anna toch vooral dat dit vierde kind een jongetje zou zijn.

Toen ik haar ontmoette, vertelde ze dat ze niet heel erg genoot van haar zwangerschap. Anna stond onder ongehoorlijke druk. Haar schoonmoeder was er heilig van overtuigd dat meer warmte een jongen zou opleveren en zij haalde voor haar schoondochter ergens een ayurvedisch medicijn vandaan dat bedoeld was om haar lichaamstemperatuur te verhogen.

Jammer genoeg zijn zwangerschap en veel van deze kruidenmedicijnen geen goede combinatie, zelfs als de druppels en de thee zuiver natuurlijk zijn.⁷ Anna kreeg een paar maanden later inderdaad een jongen. Hij had verscheidene aangeboren afwijkingen, die hoogstwaarschijnlijk waren veroorzaakt door het elixer dat ze had moeten drinken.

De wetenschap van de geneeskunde, bijna uitsluitend beoefend door mannen, zette grote stappen richting het begrijpen van talloze belangrijke verschijnselen – van de beschrijving van de bloedsomloop (in de zeventiende eeuw door de Engelse arts William Harvey) tot het gebruik van een vaccin tegen pokken (door Edward Jenner in de achttiende eeuw) en de ontdekking door Nobelprijswinnaar Conrad Röntgen, eind negentiende eeuw, van de naar hem genoemde straling –, maar meer dan duizend jaar na Aristoteles was er nog steeds geen wetenschappelijke overeenstemming over hoe het geslacht van een baby werd bepaald. De genetische geschiedenis van mannen en vrouwen was grotendeels geschreven en herschreven door mannen, en dit heeft volgens mij een negatieve invloed gehad op hoe we beide geslachten vanuit medisch perspectief zijn gaan behandelen.

Na weinig meer dan nauwe blikken op de oorsprong

van en de verschillen tussen mannen en vrouwen begon ons inzicht in de chromosomale fundering van het geslacht aan het begin van de twintigste eeuw eindelijk enige vorm te krijgen, en dat gebeurde ten gevolge van ontdekkingen die nieuwsgierige vrouwelijke wetenschappers hadden gedaan. Een van hen was Nettie Stevens.⁸

Terwijl Stevens onderzoek deed naar de chromosomen van de meelworm zag ze iets wat anderen was ontgaan. Haar meelwormen lieten zien dat zowel de mannetjes als de vrouwtjes twintig chromosomen hadden (je herinnert je nog wel dat wij, mensen, er zesenzeventig hebben). Maar van de mannetjes was een van de chromosomen veel kleiner dan de andere. Wat Stevens had ontdekt, was het Y-chromosoom.

In haar baanbrekende artikel uit 1905 postuleerde Stevens de chromosomale geslachtsbepaling en beschreef die ook. Haar werk toonde voor de allereerste keer aan dat vrouwen een xx-geslachtschromosoom hebben en mannen een xy. Zij bedacht dat het dit verschil was dat de geslachten ieder hun eigen ontwikkelingspad opstuurde.

Toen ik studeerde, hoorde ik nooit iets over Stevens. Mij werd verteld dat ons inzicht in geslachtschromosomen aan iemand anders te danken was: Edmund Beecher Wilson, een tijdgenoot van Stevens en een ervaren geneticus, die werd geprezen als de man die het concept van het geslachtschromosomale determinatiesysteem had bedacht. Wat mijn leerboek er niet bij vertelde, was dat Beecher toegang had tot Stevens' onderzoeksresultaten voordat die waren gepubliceerd. Bovendien werd zijn artikel (nu met dezelfde resultaten als Stevens) haastig gepubliceerd in het nummer van augustus 1905 van het *Journal of*

Experimental Zoology, een tijdschrift waar Beecher toeval-
lig in de redactieraad zat.

Een andere vrouwelijke geleerde die niet altijd de erkenning krijgt die ze verdient is de Engelse geneticus Mary F. Lyon.⁹ Haar onderzoek was van het grootste belang en verdient in ons beknopte boek de aandacht. Lyon schudde de wereld van de genetica in 1961 door elkaar met haar artikel in *Nature*. Middels niet meer dan één bladzijde veranderde ze ons denken en inzicht in de genetica voor altijd, en de implicaties van haar hypothesen en ontdekkingen worden vandaag de dag nog altijd onderzocht. Met haar werk aan de kleur van de vacht van muisen verschaftte ze de basis voor ons inzicht in hoe man en vrouw genetisch van elkaar verschillen. Zij beschreef 'x-chromosoom-inactivatie', wat betekent dat een van de twee x-chromosomen in vrouwencellen 'willekeurig' inactief wordt en in de eerste periode van de ontwikkeling het zwijgen wordt opgelegd – voordat de moeder nog maar beseft dat ze zwanger is.

Wat zo verbazingwekkend is, is dat er sinds Lyons revolutionaire artikel vijftig jaar voorbij zijn gegaan en we nog steeds niet goed alle stappen begrijpen die betrokken zijn bij de inactivatie van het x-chromosoom. Hoe kiest een cel aan het begin van het leven tussen twee x-chromosomen? Is het een strijd? Hoe wordt x-inactivatie onderdrukt in mannen, die immers xy zijn?

Een van de problemen is dat dit raadselachtige proces aan ons blikveld onttrokken is. We denken dat het optreedt rond het moment waarop er nog maar twintig cellen zijn, nadat het eitje zich heeft genesteld in de baarmoeder. Een manier om dit raadsel op te lossen zou zijn