

Capítulo 6

¿Embriones sintéticos? Problemas bioéticos. La historia se repite

FRANCISCO JOSÉ BALLESTA, LC.

Ateneo Pontificio Regina Apostolorum.

1. INTRODUCCIÓN

Las primeras líneas de células estaminales embrionarias (ESC) se obtuvieron en 1981 a partir de blastocistos de ratón (mESCs)¹. En 1994 se aislaron por primera vez en embriones humanos (hESCs), aunque no se pudo establecer un cultivo estable². En 1995 se obtuvieron las primeras líneas estables en primates³ y, a partir de 1998 se comenzaron a obtener líneas estables derivadas de embriones humanos⁴ congelados. Desde los primeros experimentos en ratón se observó que las ESC en cultivo tendían espontáneamente a la diferenciación. En determinadas condiciones se organizaban formando estructuras que se asemejaban altamente a embriones (*highly organized cystic embryoid bodies*)⁵. En los años siguientes surgió una incipiente preocupación ética cuando se observaron estos fenómenos en los cultivos de ESC provenientes de primates y

¹ EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H., "Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos", *Nature*, 5819, 292, 1981. pp. 154-156.

² BONGSO, A., VARIOS., "Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts", *Human reproduction (Oxford, England)*, 11, 9, 1994. pp. 2110-2117.

³ THOMSON, J. A., VARIOS., "Isolation of a primate embryonic stem cell line", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 17, 92, 1995. pp. 7844-7848.

⁴ THOMSON, J. A., VARIOS., "Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts", *Science (New York, N.Y.)*, 5391, 282, 1998. pp. 1145-1147.

⁵ "In three-dimensional suspension culture ES cells form highly organized cystic embryoid body structures which are in many respects analogous to postimplantation embryos". DOETSCHMAN, T. C., VARIOS., "The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines: formation of visceral yolk sac, blood islands and myocardium", *Development*, 1, 87, 1985. p.41.

estábamos a las puertas de la obtención de las líneas humanas⁶. Desde los inicios se trabaja intensamente para dirigir la diferenciación de las ESC en diversas direcciones. Muchos protocolos de investigación buscan la formación de estructuras llamadas *organoids*, similares a tejidos u órganos específicos⁷. Otros persiguen obtener estructuras cada vez más semejantes a los embriones naturales⁸. Hasta 2007 todas las células estaminales humanas se derivaban de embriones (hESCs). En ese año se obtuvieron las primeras células estaminales humanas derivadas de células diferenciadas (*induced pluripotent stem cells*, iPSCs)⁹ en cuyos cultivos se han observado los mismos fenómenos descritos en el caso de las ESC. En principio la obtención de las iPSCs resuelve el principal problema ético que se presenta con las hESCs. Ya no es necesaria la destrucción de embriones humanos para obtener células estaminales. Ahora bien, la naturaleza nos sigue dando sorpresas y el embrión (destruido previamente, o no) parece venir de nuevo a nuestro encuentro, por la puerta de atrás, con las estructuras que hemos mencionado. Para referirse a ellas la comunidad científica parece converger en el término *embryo like structures* (ELS)¹⁰. Siguiendo la completa revisión de Ávila-González¹¹,

⁶ DENKER, H. W., “Embryonic stem cells: An exciting field for basic research and tissue engineering, but also an ethical dilemma?”, *Cells, tissues, organs*, 3-4, 165, 1999. pp. 246-249.

⁷ BOU AKAR, R., VARIOS., “Generation of highly pure pluripotent stem cell-derived myogenic progenitor cells and myotubes”, *Stem cell reports*, 1, 19, 2024. pp. 84-99.

⁸ “So far, biologists have produced four different types of ‘embryo model’: three in mice and one using human cells. All the models stop developing after a few days, and the extent to which their gene-expression patterns match those of natural embryos has yet to be rigorously assessed”. RIVRON, N., VARIOS., “Debate ethics of embryo models from stem cells”, *Nature*, 7735, 564, 2018. p. 183.

⁹ TAKAHASHI, K., VARIOS., “Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors”, *Cell*, 5, 131, 2007. pp. 861-872.

¹⁰ “The general term for these entities is still under discussion, varying between embryoids, synthetic or artificial embryos and synthetic entities with human embryo-like features (SHEEFs). Since some of these terms have either already been used in different contexts or prematurely denote these entities as embryos, we herein propose referring to stem cell-based embryo models as ‘embryo-like structures’ (ELS) to avoid misconceptions” PEREIRA DAOUD, A. M., VARIOS., “Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate”, *Human reproduction update*, 6, 26, 2020. p. 780.

¹¹ ÁVILA-GONZÁLEZ, D., VARIOS., “Pluripotent Stem Cells as a Model for Human Embryogenesis”, *Cells*, 8, 12, 2023. pp. 1-19.

se pueden distinguir, en estos momentos, dos grupos de ELS: modelos integrados, cuando contienen todas las estructuras propias de un embrión, y modelos no-integrados, cuando sólo contienen algunas de esas estructuras. Entre los modelos no-integrados, encontramos: 1) *Amniogenesis 3D Model*¹², 2) *Human Gastruloids*¹³, 3) *3D Neurulation in Humans*¹⁴ y 4) *Human Somitoids*¹⁵. Entre los modelos integrados se cuentan: 1) *Human Blastoids*¹⁶. Los primeros se crearon en 2021, partiendo tanto de hESCs¹⁷ como de hiPSCs (*iBlastoids*)¹⁸. 2) De 2022 tenemos el uso de *Blastoids for the Study of Implantation*¹⁹. 3) En 2022 se experimentan los

-
- ¹² ZHENG, Y., VARIOS., “Controlled modelling of human epiblast and amnion development using stem cells”, *Nature*, 7774, 573, 2019. pp. 421-425.
- ¹³ MORIS, N., VARIOS., “An in vitro model of early anteroposterior organization during human development”, *Nature*, 7812, 582, 2020. pp. 410-415.
- ¹⁴ KARZBRUN, E., VARIOS., “Human neural tube morphogenesis in vitro by geometric constraints”, *Nature*, 7884, 599, 2021. pp. 268-272.
- ¹⁵ SANAKI-MATSUMIYA, M., VARIOS., “Periodic formation of epithelial somites from human pluripotent stem cells”, *Nature communications*, 1, 13, 2022. pp. 1-14.
- ¹⁶ “Blastoid formation results in an entity with high similarity to the human blastocyst developed after *in vitro* fertilization [...] The blastoids fulfill several key criteria for a useful model of the human blastocyst: (1) correct topological segregation of lineages evidenced by appropriately localized and mutually exclusive expression of multiple marker proteins; (2) clustering of scRNA-seq data into three unambiguous lineages; (3) high transcriptome fidelity with the human embryo, with few or no unassigned cells; (4) single epiblast population with naive features; (5) timescale of morphogenesis similar to human blastocyst formation (3-4 days); (6) coordinated progression of morphogenesis and lineage segregation; (7) robust and scalable procedure with a high yield of cavitated tri-lineage structures (>80%); and (8) consistency across multiple stem cell lines”. YANAGIDA, A., VARIOS., “Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation”, *Cell stem cell*, 6, 28, 2021. p. 1020.
- ¹⁷ YU, L., VARIOS., “Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells”, *Nature*, 7851, 591, 2021. pp. 620-626.
- ¹⁸ LIU, X., VARIOS., “Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids”, *Nature*, 7851, 591, 2021. pp. 627-632.
- ¹⁹ KAGAWA, H., VARIOS., “Human blastoids model blastocyst development and implantation”, *Nature*, 7894, 601, 2022. pp. 600-605. “Kagawa and collaborators generated human blastoids to outline an implantation model [...] Blastoids were deposited on an endometrial cell layer (glandular epithelial cells), which was previously stimulated with estradiol and progesterone to succeed in their adhesion and copycat implantation”. ÁVILA-GONZÁLEZ, D., VARIOS, *Pluripotent Stem Cells as a Model for Human Embryogenesis*, cit., p. 7.

*Human Embryoids as a Post-Implantation Model*²⁰ y 4) Se está experimentando en ratón *The First Ex Utero Synthetic Embryo*²¹.

2. HISTORIA DE LOS DEBATES BIOÉTICOS RELACIONADOS CON EL EMBRIÓN HUMANO

A lo largo de la historia nos hemos encontrado con diversas situaciones en las que el principal elemento implicado en la investigación es el embrión humano. Baste recordar los inicios de la reproducción asistida y la posibilidad de manipular el embrión humano in vitro, el uso del embrión humano para obtener ESC, los tentativos de obtener estas células por otros medios (clonación en diversas formas, partenogénesis, iPSC...) y las recientes ELS. Estamos hablando de unos cincuenta años de historia. Examinando lo sucedido encontramos una serie de patrones que se repiten en cada una de las situaciones mencionadas, constituyendo un ciclo característico. Los principales serían los siguientes: 1) La presión del sector científico-técnico. Cada ciclo inicia con la posibilidad técnica de determinadas prácticas. No cabe duda de que una de las principales características del ser humano es su deseo de conocer cada vez mejor la realidad y poder manipularla en su beneficio. Esto ha caracterizado nuestra historia y no supone, en principio, ningún problema ético. El hecho de que para lograr el progreso científico-

²⁰ SIMUNOVIC, M.; SIGGIA, E. D.; BRIVANLOU, A. H., "In vitro attachment and symmetry breaking of a human embryo model assembled from primed embryonic stem cells", *Cell stem cell*, 6, 29, 2022. pp. 962-972. "Simunovic and collaborators designed a 3D model with primed hPSCs to emulate a post-implantation embryo at 12 dpf and detected signals involved in symmetry rupture [...] After two-four days in culture, the embryoids had an asymmetric expression, with BRACHYURY and NANOG in the posterior and anterior portions, respectively, which suggests symmetry rupture and PS (primitive streak) emergence into the BRACHYURY-positive region". ÁVILA-GONZÁLEZ, D., VARIOS, *Pluripotent Stem Cells as a Model for Human Embryogenesis*, cit. p. 8.

²¹ AMADEI, G., VARIOS., "Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis", *Nature*, 7930, 610, 2022. pp. 143-153. "Previous integrated 3D embryo models represent the earliest stages of human embryonic development, up to the onset of the gastrula. The next challenge is recapitulating organism morphogenesis with all-body plans assembled in 3D models [...] Zernicka's group derived an embryo-like structure equivalent to the 6.5 mouse stage, with dorsoventral and anteroposterior axes [...] The next challenge is to design the conditions for deriving synthetic embryos from hPSCs". ÁVILA-GONZÁLEZ, D., VARIOS, *Pluripotent Stem Cells as a Model for Human Embryogenesis*, cit. pp. 8-9.

técnico sea necesario recurrir a prácticas de dudosa eticidad ha presentado siempre un conflicto. Se presentan resistencias a la admisión de las nuevas prácticas. 2) Las estrategias para superar las resistencias al desarrollo de las prácticas en juego. Se trata de estrategias que se repiten en los debates. Entre ellas estarían: a) el constante recurso a la lista de potenciales beneficios que se derivarían del uso del embrión humano y que justificarían, según una lógica utilitarista, las prácticas de que se trate, b) la absolutización del valor del progreso científico-técnico y de la autoridad de los científicos, c) la falta de debate profundo sobre el estatuto ontológico del embrión humano con lo cual va ignorado el problema de fondo y se fomenta el degrado en su valoración, d) el uso de distinciones terminológicas y otras manipulaciones del lenguaje, e) la negación de la evidencia empírica de la llamada pendiente resbaladiza en el debilitamiento de la protección del embrión humano, f) la desviación de la atención a elementos accidentales y g) controlar las recomendaciones y autorización de las prácticas de que se trate. 3) El establecimiento de un *statu quo*. Las soluciones al conflicto sólo pueden ser tres: a) se impone el progreso científico-técnico, b) se impone el peso objetivo de la realidad y se opta por el respeto del embrión humano, y c) se alcanza una solución de compromiso. El *statu quo* alcanzado se expresa, en cualquier caso, en documentos de diverso tipo que lo legitiman, de una u otra forma, ante la opinión pública. 4) El uso del *statu quo* alcanzado al afrontar una determinada problemática como punto de partida para afrontar la siguiente. 5) Repetición del ciclo con la aparición de una nueva situación.

3. EL *STATU QUO* EXISTENTE AL INICIO DEL DEBATE EN TORNO A LAS ELS

Nos toca ahora analizar cómo los patrones evidenciados anteriormente se están repitiendo en el ámbito de las ELS. Los debates sobre la reproducción artificial, el uso del embrión humano en la investigación y la obtención de ESC, con todas las temáticas colaterales como la congelación de embriones, la clonación y la transferencia nuclear alterada (ANT), condujeron, en su tiempo, a un *statu quo* sobre el que se está construyendo el nuevo debate. Sus elementos principales serían los siguientes: 1) La regla del día 14 que prohíbe el cultivo y la experimentación sobre los embriones humanos más allá de 14 días, o del momento en que aparece la estría primitiva²². 2) Diversas definiciones le-

²² “The 14-day limit was first proposed in 1979 by the Ethics Advisory Board of the US Department of Health, Education, and Welfare. It was endorsed in 1984 by the

gales de embrión humano²³. 3) La prohibición, a nivel internacional, de la clonación humana²⁴. 4) El consenso más o menos extendido sobre la no creación de embriones humanos con fines distintos de la procreación, prohibida expresamente en la Convención de Oviedo²⁵. Este humus presenta luces y sombras. Cada uno de estos elementos es susceptible de un análisis más profundo para examinar los procesos que acabaron cristalizando en este *statu quo*.

4. LA NUEVA PRESIÓN DEL SECTOR CIENTÍFICO-TÉCNICO

La posibilidad de manipular las células estaminales para crear ELS ha abierto un nuevo campo de investigación que implica al embrión humano.

Warnock committee in the United Kingdom, and in 1994 by the US National Institutes of Health's Human Embryo Research Panel. In at least 12 countries, this limit is encoded in laws governing assisted reproduction and embryo research. The rule is also embodied in numerous reports commissioned by governments, and in scientific guidelines for embryo and assisted-reproduction research". HYUN, I.; WILKERSON, A.; JOHNSTON, J., "Embryology policy: Revisit the 14-day rule", *Nature*, 7602, 533, 2016. p. 170. "The 14-day limit was not a compromise at all [...] At the time the 14-day limit was adopted [...] it was not technically possible to do research on embryos close to 14 dpf, let alone more than 14 dpf. When we look at the trade-offs that the 14-day deadline involved, we see that it did not limit researchers in any way. Any limits were imposed by technology, and thus human embryo research advocates lost nothing in agreeing to a 14-day limit". ILTIS, A. S.; MELO-MARTIN, I. DE; ROBERT, J. S.: "Human Embryo Research Beyond Day 14: Ethical Questions and Considerations" [en línea], (2019), <<https://www.bakerinstitute.org/media/files/files/20b9e242/chb-pub-greenwall-ethics-021219.pdf>>. [Consulta: 09-01-2024.].

²³ El lector puede encontrar las definiciones legales de embrión correspondientes a Australia, Austria, Canadá, Alemania, India, Japón, Holanda, Corea del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwan, UK y USA en la tabla 2 de la siguiente revisión: MATTHEWS, K. R.; MORALÍ, D., "National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries", *Regenerative medicine*, 7, 15, 2020. pp. 1915-1917.

²⁴ En Europa a través del "Protocolo adicional al convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad humana en relación con la aplicación de la biología y la medicina sobre la prohibición de clonar seres humanos" de 12 de enero de 1998, ratificado hasta el momento por 24 naciones. En las Naciones Unidas a través de la "Declaración de las Naciones Unidas sobre la Clonación Humana" del 8 de marzo de 2005.

²⁵ Art. 15.2 del Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad Humana en relación con la Aplicación de la Biología y la Medicina: Convención sobre Derechos Humanos y Medicina. Consejo de Europa, 1997.

Esta posibilidad genera una nueva presión dentro del sector. Esto se refleja claramente, ad intra, en la carrera de los laboratorios para crear estructuras que se comporten lo más perfectamente posible como embriones humanos. La nueva presión es análoga a la que se vivió en otros momentos con relación a la reproducción asistida, el uso del embrión humano en la investigación y la obtención de las ESC²⁶. El sector científico-técnico reacciona también ante los obstáculos que encuentra ad extra. Por una parte, el statu quo actual tiene elementos que dificultan las nuevas prácticas y, por otra, la posibilidad de estas nuevas prácticas reaviva debates sobre temas que parecían solucionados, pero que, en realidad, se esconden todavía debajo del statu quo en vigor²⁷. Una de las pruebas más evidentes de esta reacción es la presión para eliminar la regla del día 14. Debate originado por el sector científico-técnico que usa sus plataformas, las mismas revistas científicas, para promoverlo²⁸.

²⁶ En referencia al debate español sobre la reproducción asistida en los años 80: “La conclusión más importante de este estudio es la constatación de que la ideología biotecnocrática está alterando gravemente los parámetros éticos de los legisladores y de la población en general. El origen de los cambios legislativos que autorizan la práctica de las TRA, en especial de la FIVTE, y la manipulación de la vida humana en su etapa embrionaria, está en la presión de los científicos. La Comisión Palacios es un caso más de este proceder. No son los juristas los que inventan las fronteras, sino los científicos”. BALLESTA BALLESTER, F. J., *La Comisión Palacios*, Editorial Académica Española, Riga, 2019. p. 407.

²⁷ ILTIS, A. S., VARIOS., “Ethical, legal, regulatory, and policy issues concerning embryoids: a systematic review of the literature”, *Stem cell research & therapy*, 209, 14, 2023. pp. 1-15.

²⁸ Ilustra este punto un artículo en el que se interroga a 14 científicos y bioeticistas sobre las siguientes cuestiones: What technical advances are influencing decisions as to whether embryo research should proceed beyond 14 days? What can be learned by growing human embryos beyond 14 days? If the 14-day rule were to be extended, where should it be extended to and what moral and ethical criteria should be applied in determining the extension? Would the decision about the appropriate time frame for culturing human embryos be different in the case of synthetic embryo-like entities? Assuming a change to the 14-day rule, what should be the process to change the policy while respecting the input of all concerned parties? How should the public be engaged in any change to the 14-day rule? What can the international community learn from the experience in UK with establishing rules for research on human embryos? To what extent should the political climate in a country influence the timing of when the research community reassesses the 14-day rule? How important is it for there to be international consensus on the 14-day rule? HURLBUT, J. B., VARIOS., “Revisiting the Warnock rule”, *Nature Biotechnology*, 11, 35, 2017. pp. 1029-1042.

5. ESTRATEGIAS PARA SUPERAR LAS RESISTENCIAS AL DESARROLLO DE LAS NUEVAS PRÁCTICAS (CREACIÓN Y DESARROLLO DE ELS)

Las nuevas prácticas se encuentran con dos tipos de obstáculos. Los originados por el statu quo existente y las inquietudes éticas suscitadas por la creación de las mismas ELS. Ante estos obstáculos se repiten los esquemas ya empleados en el pasado. El denominador común es la activación del sector científico-técnico para encontrar apoyos y aceptación de las nuevas prácticas. Las estrategias son diversas y se repiten en cada uno de estos ciclos legitimadores de nuevas prácticas.

a) El constante recurso a la lista de potenciales beneficios que se derivarían del uso de las ELS. Es interesante observar cómo casi todas las publicaciones relacionadas con las ELS mencionan una lista (mantra) de los potenciales beneficios que estas investigaciones pueden suponer para la humanidad²⁹. Estos potenciales beneficios justificarían, según una lógica utilitarista, las prácticas en cuestión. El paralelismo con lo sucedido en debates anteriores es evidente y ya fue previsto por Leon Kass³⁰.

b) La absolutización del valor del progreso científico-técnico y de la autoridad de los científicos. Ya Leon Kass (nota 28, final) lo había hecho

²⁹ Algunos ejemplos: RIVRON, N., VARIOS, *Debate ethics of embryo models from stem cells*, cit. p. 184. Clark, A. T., varios., "Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines", *Stem cell reports*, 6, 16, 2021, 1419. Liu, L.; Warmflash, A., "Self-organized signaling in stem cell models of embryos", *Stem cell reports*, 5, 16, 2021. p. 107.

³⁰ "Kass ventures [...] the same arguments [...] can without logical contradiction be extended to the more ambitious and later procedures [...]. Among these justifying principles are the following: 1. It is desirable to learn as much as possible about the process of fertilization, growth, implantation, and differentiation of human embryos and about human gene expression and its control. 2. It would be desirable to acquire improved techniques for enhancing conception and implantation, for preventing conception and implantation, for the treatment of genetic and chromosomal abnormalities, etc. 3. Finally, only research using human embryos can answer these questions and provide these techniques. 4. There should be no censorship or limitation of scientific inquiry or research". US Department of Health, Education, and Welfare (HEW), Ethics Advisory Board, *Report and conclusions: HEW support of research involving human in vitro fertilization and embryo transfer*, Washington, DC, USA, 1979. pp. 30-31.

notar. Estos casi 50 años le han dado la razón³¹. La incompreensión de la que se queja el mundo científico es un reflejo de esta especie de complejo de superioridad que le aqueja³².

c) La falta de debate profundo sobre el estatuto ontológico de las ELS y del embrión humano en sí, cuyo valor se va degradando más con cada uno de estos ciclos. En el statu quo que hemos descrito al inicio, la consideración del embrión humano in vitro se nos presenta con varios signos de degradación. El primero es el mismo hecho de que se le pueda fabricar in vitro. Apenas tiene valor antes del día 14. Este valor es relativo pues depende del interés de los científicos o de sus progenitores. Se puede interrumpir su desarrollo con la criopreservación. Se le tiene que destruir antes de que llegue al día 14 de desarrollo. Durante este periodo puede ser sometido a manipulaciones de diverso tipo. Todo ello fruto del Rubicón del día 14, establecido en base a sofismas tendentes a fijar lo que

³¹ “Science was authorized to shape public reasoning not only because it claimed to see the material reality underlying moral judgment, but because it could putatively see the way to a better future. In this way, scientific authorities could claim a privileged position, both in adjudicating between good and bad reasoning and in orienting democratic judgment toward desirable futures [...] The authority of science was rendered a resource for circumscribing raw politics into *reasonable* pluralism. Put differently, science was called upon not merely to play an instrumental role by serving up whatever knowledge was deemed relevant to ethical deliberation, but a constitutional role by serving as arbiter and custodian of the reasonableness and thus the legitimacy of democratic deliberation. The role accorded to scientific authority was underwritten by—and, in turn, reinforced— notions of what distinguishes (secular) public reason from private (moral and religious) belief. By constructing science as standing outside of politics and offering a ‘view from nowhere’, knowledge became a resource for narrowing the range of reasoned public moral disagreement”. HURLBUT, J. B., *Experiments in democracy*, Columbia University Press, New York, 2017. pp. 249-250 y 278-279.

³² “Table 2. Scientific deficits of understanding of publics. - 1 Public mistrusts science because it is ignorant of science (it is ignorant, but this is not a cause of ‘mistrust’!). 2 Public is scared of ‘uncertainty’. 3 Public is only concerned about threats to own safety (risk). 4 Public is incapable of having its own independent valid meanings of the issue. 5 Public behaviour equals public attitude (ambivalence unrecognized). 6 Public has no epistemic substance/agency. 7 Public is either unambiguously pro- or anti-technology. 8 Public is only concerned about our (scientific) object concerns, not institutional relations or conditions. 9 Public does not understand ‘facts’ of benefits (which science of course ‘understands’, i.e. presumes)”. WYNNE, B., “Public Engagement as a Means of Restoring Public Trust in Science - Hitting the Notes, but Missing the Music?”, *Community genetics*, 3, 9, 2006. p. 216.

sería la discontinuidad fundamental, una especie de “paso de la nada al ser”, en la aparición de la estría primitiva sobre el disco embrionario³³. A pesar de la evidencia de la falsedad de esos razonamientos del pasado³⁴, sus conclusiones se mantienen en el statu quo actual. Afortunadamente todavía se mantiene la sensatez en el consenso más o menos generalizado sobre la prohibición de crear embriones humanos con finalidades distintas a la procreación.

La creación de las ELS ha abierto el tema de su estatuto ontológico. Los modelos integrados son los que presentan una mayor problemática ética pues se trata de las ELS que, por un lado, tienen un mayor parecido con el embrión natural y, por otro, se está buscando “perfeccionarlas” para que ese parecido sea cada vez mayor. ¿Se trata de embriones? Unos descartan simplemente atribuirles esta condición³⁵. Otros hacen depender la respuesta de la definición de embrión que se tome como punto de referencia, examinan las diferentes posibilidades³⁶ y reconocen que esta vía no es sencilla³⁷. Unos

³³ “Four key arguments were noted in support of a 14-day limit on embryo culture: (1) 14 days is the last stage in development at which twinning can occur and therefore represents the point of individuation, (2) not even the founding cells of the nervous system have been specified prior to this stage, (3) there is substantial embryo loss from the time of fertilisation up to this point, and (4) until the process of implantation is complete, the embryo has no potential for further development”. PERA, M. F., “Human embryo research and the 14-day rule”, *Development (Cambridge, England)*, 11, 144, 2017. p. 1923.

³⁴ “Of course, the committees that wrote the reports were fully aware that human development is continuous and that the ‘14-day rule’ was somewhat arbitrary but given the aim of establishing a clear and pragmatic boundary for legally enforceable regulation, the rule seemed appropriate and has since proven quite successful. Indeed, its chief virtue seems to be that it establishes a discrete boundary, one that marks the embryo’s acquisition of its special, experimentally inviolable moral status”. PIOTROWSKA, M., “Research guidelines for embryoids”, *Journal of Medical Ethics*, 2021. p. 1.

³⁵ LANDECKER, H. L.; CLARK, A. T., “Human embryo models made from pluripotent stem cells are not synthetic; they aren’t embryos, either”, *Cell stem cell*, 10, 30, 2023. pp. 1290-1293.

³⁶ PEREIRA DAOUD, A. M., VARIOS., *Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate*, cit. p. 792.

³⁷ “The fact that we lack a universal definition of what, for ethical and legal purposes, should count as a human embryo complicates matters even further” PEREIRA DAOUD, A. M.; DONDORP, W. J.; WERT, G. M. W. R. DE., “The closer the knit, the tighter the fit: conceptual and ethical issues of human embryo modelling”, *Reproductive biomedicine online*, 6, 43, 2021. p. 1124.

distinguen entre los diversos tipos de ELS y su complejidad³⁸. Otros prefieren apoyarse en la potencialidad³⁹ o en la aparición de hechos moralmente relevantes⁴⁰. Denker señala como puntos nodales el origen, la potencialidad, la autonomía en el desarrollo y la totalidad organísmica⁴¹. Esta situación es similar a la que se produjo en el pasado con relación a la clonación y la partenogénesis. En esos casos el mismo sector científico no tuvo más remedio que aceptar las evidencias, fruto de sus mismas prácticas. Los trabajos de Willadsen⁴², Campbell⁴³ y Wilmut⁴⁴, en el caso de la clonación, y los de Kono⁴⁵ y Wei⁴⁶, en el caso de la partenogénesis. Quién sabe si, en el futuro, el caso del estatuto de las ELS no se resolverá de la misma forma, constatando, a través de los mismos experimentos, su condición⁴⁷.

³⁸ BARNHART, A. J.; DIERICKX, K., “A RAD Approach to iBlastoids with a Moral Principle of Complexity”, *The American Journal of Bioethics*, 1, 22, 2022. pp. 54-56.

³⁹ SAWAI, T., VARIOS., “The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters?”, *EMBO reports*, 8, 21, 2020. pp. 1-6.

⁴⁰ KOPLIN, J. J.; GYNGELL, C., “Emerging moral status issues”, *Monash bioethics review*, 2, 38, 2020. pp. 95-104.

⁴¹ DENKER, H.-W., “Autonomy in the Development of Stem Cell-Derived Embryoids: Sprouting Blastocyst-Like Cysts, and Ethical Implications”, *Cells*, 6, 10, 2021. pp. 1-13.

⁴² WILLADSEN, S. M., “Nuclear transplantation in sheep embryos”, *Nature*, 6057, 320, 1986. pp. 63-65.

⁴³ CAMPBELL, K. H., VARIOS., “Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line”, *Nature*, 6569, 380, 1996. pp. 64-66.

⁴⁴ WILMUT, I., VARIOS., “Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells”, *Nature*, 6619, 385, 1997. pp. 810-813.

⁴⁵ KONO, T., VARIOS., “Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood”, *Nature*, 6985, 428, 2004, 860-864.

⁴⁶ WEI, Y.; YANG, C.-R.; ZHAO, Z.-A., “Viable offspring derived from single unfertilized mammalian oocytes”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12, 119, 2022. pp. 1-7.

⁴⁷ “We would here like to comment on a recent report providing a method to mass produce multiple human embryo-like cells (MPEC) from human ESCs or iPS cells. The researchers use a microfluidic device that allows multiple embryos to grow simultaneously in a culture medium [...] A careful examination of the MPEC procedure shows that the embryo-like structures produced in the procedure (from either ESCs or iPS cells) are ontologically indistinguishable from embryos. These embryos are prevented from reaching their full potential by depriving them of the extra-embryonic cells required for implantation into the uterus, and if they, along with the extra-embryonic cells, were implanted into a surrogate uterus, they could develop into a living human infant”. PULLICINO, P.; RICHARD, E. J.; BURKE, W. J., “Mass Production of Human “Embryoid” Cells from Developmentally Frozen Embryos: Is It Ethical?”, *The Linacre quarterly*, 3, 87, 2020. p. 347.

El debate sobre el estatuto de las ELS ha vuelto a abrir el debate, nunca resuelto definitivamente, sobre el estatuto ontológico del embrión humano. Los argumentos sobre la potencialidad y la consideración de la aparición de hechos relevantes se trasladan insensiblemente de las ELS al embrión. Es inmediato concluir que, si determinada ELS no es considerada un embrión por el hecho de no haber desarrollado todavía determinadas estructuras, consideradas hechos relevantes, tampoco un embrión deberá ser considerado tal si todavía no las ha desarrollado. Vuelven debates del pasado también sobre el valor de la anidación como criterio para asignar un estatuto, sea a las ELS que a los embriones⁴⁸.

d) Las distinciones terminológicas. Una constante en estos debates bioéticos es el recurso a distinciones terminológicas que buscan imponer distinciones ontológicas. El famoso “preembrión” para referirse al embrión preimplantatorio⁴⁹. “Clonote” para referirse al embrión obtenido por medio de clonación⁵⁰. “Partenote” para referirse al embrión obtenido por medio de partenogénesis⁵¹. Pseudoembrión para referirse, en general,

⁴⁸ “For example: to be placed in a uterus and to be reversed to a totipotent state. Those properties enhance moral status, but others can diminish it, such as not to be implanted (after a Preimplantation Genetic Diagnostic) or to be destined to be experimented on (after being reversed to a totipotent state)”. BAERTSCHI, B.; MAURON, A., “Moral status revisited: the challenge of reversed potency”, *Bioethics*, 2, 24, 2010. p. 102.

⁴⁹ “For critics, however, the conceptual distinction between embryos and pre-embryos conveyed the impression that they were also normatively different, i.e. that the latter were morally inferior to the former. The critique that the term defined moral problems away, ultimately led to its gradual abandonment before the mid-1980s. With notable exceptions, such as Spain, most other jurisdictions have since returned to ‘embryo’ as the designated term to denote the beginnings of early (human) life”. PEREIRA DAOUD, A. M., VARIOS, *Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate*, cit. p. 788.

⁵⁰ “To specify this fundamental difference between in vitro fertilization and SCNT, I suggested that, since we call the first cell produced by fertilization the zygote, we dub the combination of nucleus and enucleated ovum that launches SCNT the ‘clonote’”. MCHUGH, P. R., “Zygote and ‘clonote’—the ethical use of embryonic stem cells”, *The New England journal of medicine*, 3, 351, 2004. p. 210.

⁵¹ “An implicit premise here, of course, is that the artificially activated human egg, called a human parthenote (also, parthenogenote or parthenogenone), is unlike the human embryo and therefore does not have equal moral status. But is this distinction real?” AUSTRIACO, N., “On static eggs and dynamic embryos: a systems perspective”, *The National Catholic Bioethics Quarterly*, 4, 2, 2002. p. 660.

a embriones que no son producto de la fusión de gametos⁵². Blastoides, gastruloides, así como el mismo término ELS, pueden estar jugando este papel en la actualidad. En todo caso quizá sea más conveniente hablar de embriones defectuosos, señalando que la diferencia no está en lo esencial (ser o no ser un embrión) sino en lo accidental (estar sano o tener algún defecto). Recordemos que un embrión con un defecto genético, por muy limitante que sea para su desarrollo, no pierde por ello su condición de embrión. No se trata de que el embrión tiene que demostrar que lo es, pasando un Rubicón arbitrario, sino de que debe ser evidente que ha perdido esa condición por algún motivo claro (muerte, degradación biológica evidente como en el caso de la mola completa, los teratomas...). Habría que ser más prudentes e invertir la carga de la prueba⁵³.

e) La negación de la evidencia empírica de la pendiente resbaladiza. Un elemento constante en los debates bioéticos sobre estos temas es la advertencia del riesgo de la pendiente resbaladiza a la que se contraponen argumentaciones teóricas de diverso tipo⁵⁴. Los hechos hablan por sí mismos, la evidencia es clara, la pendiente resbaladiza funciona y funciona muy bien. Baste recordar cómo, en los inicios, las estrictas condiciones para la práctica de la reproducción asistida (técnicas homologas, sólo en casos de esterilidad...) han ido desapareciendo en favor de una práctica a la carta. El embrión estaba bien seguro antes de la fecundación in vitro. Ahora está desprotegido durante las dos primeras semanas de desarrollo. Una desprotección mayor viene en camino con las presiones para cambiar la regla del día 14 y las nuevas recomendaciones de la *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR) que favorecen este deslizamiento⁵⁵. Contra

⁵² WATT, H., “Embryos and pseudoembryos: parthenotes, reprogrammed oocytes and headless clones”, *Journal of Medical Ethics*, 9, 33, 2007. pp. 554-556.

⁵³ BALLESTA BALLESTER, F. J., “Algunas consideraciones bioéticas en relación con la existencia de casos de seres humanos con tetraploidía o triploidía completas, nacidos vivos”, *Studia Bioethica*, 2, 10, 2017. pp. 67-75.

⁵⁴ FREEMAN, J. S., “Arguing along the slippery slope of human embryo research”, *The Journal of medicine and philosophy*, 1, 21, 1996. pp. 61-81.

⁵⁵ “There are three main reasons for the ISSCR’s decision to remove this internationally accepted rule from its guidelines. First, advances in technology now make it possible to culture embryos in vitro beyond 14 days, which was technically impossible in the 1980s when the 14-day rule was first adopted. Second, since it is now possible to generate embryo-like structures from human pluripotent stem cells — which means that fertilization is no longer necessary— the 14-day rule is no longer a significant criterion, at least for research using embryo-like structures. Third, as very little is known about embryonic development after fertilization and after the

los hechos no sirven argumentos. ¿Qué sucede en el mundo científico, tan sólidamente fundado en la evidencia empírica, para que no se acepte lo que sucede realmente?

f) La desviación de la atención a elementos accidentales o secundarios. Una estrategia común, usada en los debates de cualquier tipo. Si nos fijamos en el debate actual encontramos algunos ejemplos. La atención al problema de la transparencia⁵⁶ desvía la atención de los problemas centrales. Lo mismo sucede con el planteamiento de supuestamente importantes problemas éticos relacionados con los organoides neuronales humanos⁵⁷.

g) Controlar las recomendaciones y autorización de las prácticas de que se trate. El sector científico-técnico, apoyado en una supuesta superioridad moral, proporcionada por el conocimiento, se erige en árbitro sobre el control de las prácticas correspondientes. Se crean organismos encargados de establecer qué se puede hacer y qué no, redactar líneas guía, dar permisos y supervisar las prácticas de que se trate. Desde los años 90 esto está sucediendo en el tema de la reproducción asistida y la experimentación con el embrión humano⁵⁸. En este caso el control pasa a través del filtro de los gobiernos. En el campo de las células estaminales y los temas relacionados con ellas tenemos la ISSCR, enteramente dependiente del sector científico-técnico interesado⁵⁹. Sus orientaciones dan legitimidad a las prácticas de que se trate y sirven para ir abriendo brecha en la opinión pública.

formation of the primitive streak, it will provide valuable knowledge that may help to elucidate the causes of diseases that occur early in development". SAWAI, T., VARIOS., "Promises and rules: The implications of rethinking the 14-day rule for research on human embryos", *EMBO reports*, 9, 22, 2021. pp. 1-2.

⁵⁶ VENKATESH, A.; ILTIS, A. S.; MATTHEWS, K. R. W., "Transparency in controversial research: A review of human embryo research publication ethical disclosure statements", *Stem cell reports*, 19, 2024. pp. 28-36.

⁵⁷ FARAHANY, N. A., VARIOS., "The ethics of experimenting with human brain tissue", *Nature*, 7702, 556, 2018. pp. 429-432.

⁵⁸ El primero en Inglaterra: The Human Fertilisation & Embryology Authority (desde 1991). Su homólogo en España: La Comisión Nacional de Reproducción Asistida (desde 1997).

⁵⁹ "The International Society for Stem Cell Research (ISSCR) was founded in 2002 and rapidly grew to become the preeminent global, science-based organization dedicated to all aspects of stem cell research and its clinical translation. In addition to its role as a member-based organization to promote scientific discourse and the sharing of data, early on the Society decided it should undertake the responsibility for developing guidelines to encourage high standards in practical and ethical aspects of relevant research and its applications [...] Key advances that the new 2021 Guidelines cover

h) El apelo al diálogo para lograr soluciones de compromiso. Incontables comisiones se crean cada vez que el sector científico-técnico tiene necesidad de que sea legitimada alguna práctica de dudosa eticidad. Es muy interesante observar cómo el control real de estas comisiones está realmente en manos del mismo sector científico-técnico⁶⁰.

6. CONCLUSIONES: HACIA UN NUEVO *STATU QUO*

El statu quo sobre la consideración del embrión humano está en camino de ser “superado” a través del debate sobre las ELS. El statu quo actual, punto de partida del debate sobre las ELS, ofrece un contexto justificador de muchas prácticas degradantes para el embrión humano. Criterios y prácticas que se dan por éticamente asumidas y ya no se debaten. Sobre este humus crece el nuevo debate. Se consolidan errores del pasado y se camina hacia otros de más envergadura. La presión del sector científico-técnico y las estrategias tradicionales son los instrumentos usados para lograr un nuevo statu quo. El nuevo proceso se concreta en el debate sobre la “necesidad” de ampliar la regla del día 14. Este es el único obstáculo que realmente limita las nuevas prácticas. El problema del estatuto del embrión humano se sigue considerando inabordable⁶¹. Conviene al sector científ-

include the following: the culture of human embryos and stem cell-derived models of embryo development, both embryo-like entities and specific organ-like structures (organoids); chimeras; in vitro gametogenesis from cells; mitochondrial replacement techniques; somatic and germline genome editing; enhanced guidance for procurement of stem cell lines; and more robust clinical translation guidance”. LOVELL-BADGE, R., VARIOS., “ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update”, *Stem cell reports*, 6, 16, 2021. p. 1399.

⁶⁰ “I have demonstrated how ethics bodies and other actors justified their claims to stand in for the public by tethering democratic legitimacy to scientific authority. Problems of moral disagreement were resolved by invoking an idea of an extrapolitical, scientific ‘view from nowhere.’ This depended in turn on constructing an account of democracy that relied on scientific knowledge in a particular way—whether as a common premise given in advance; as exemplary of public reason; as the custodian of questions that could be purged from (and thus disregarded in) public values debate; as a neutral starting point for finding a common language; or as a discursive ordering device to guarantee that disagreement is resolved in a legitimately democratic manner”. HURLBUT, J. B., *Experiments in democracy*, Columbia University Press, New York, 2017. p. 282.

⁶¹ “As previously stated, it is unrealistic to expect consensus on the moral status of the embryo (natural or embryoid), as this question cannot be answered without

co-técnico no tocar esa tecla. Como sucedió en su momento con el establecimiento de la regla del día 14, se necesita encontrar un límite conveniente para la nueva situación. Un límite que no comprometa demasiado la actividad del sector. Otra opción, todavía más ventajosa sería simplemente descartar este tipo de límites y dejarlo todo al prudente examen sobre cada caso, buscando siempre evitar inquietudes en la opinión pública⁶².

BIBLIOGRAFÍA

- AMADEI, G.; HANDFORD, C. E.; QIU, C.; JONGHE, J. DE; GREENFELD, H.; TRAN, M.; MARTIN, B. K.; CHEN, D.-Y.; AGUILERA-CASTREJON, A.; HANNA, J. H.; ELOWITZ, M. B.; HOLLFELDER, F.; SHENDURE, J.; GLOVER, D. M.; ZERNICKA-GOETZ, M., “Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis”, *Nature*, 7930, 610, 2022, pp. 143-153.
- AUSTRIACO, N., “On static eggs and dynamic embryos: a systems perspective”, *The National Catholic Bioethics Quarterly*, 4, 2, 2002, pp. 659-683.
- ÁVILA-GONZÁLEZ, D.; GIDI-GRENAT, M. Á.; GARCÍA-LÓPEZ, G.; MARTÍNEZ-JUÁREZ, A.; MOLINA-HERNÁNDEZ, A.; PORTILLO, W.; DÍAZ-MARTÍNEZ, N. E.; DÍAZ, N. F., “Pluripotent Stem Cells as a Model for Human Embryogenesis”, *Cells*, 8, 12, 2023, pp. 1-19.

a philosophical framework that goes well beyond the strict boundaries of biology. Since parties do not share the same premises for their argumentation, a public debate over the embryo’s moral status is unlikely to help legislators craft future regulation. This does not mean that the question of the moral status of the human embryo is socially irrelevant. Each party holds positions that contribute to maintaining an equilibrium in the way we frame the issue”. NICOLAS, P.; ETOC, F.; BRI-VANLOU, A. H., “The ethics of human-embryoids model: a call for consistency”, *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 4, 99, 2021. p. 575.

⁶² “There are several possible options for replacing the fourteen-day limit. One possibility is to identify a new date, such as twenty-eight days, or a biological event, such as neural tube closure, which begins around seventeen days. If a biological event is used, it must be easily identifiable so that researchers can observe it without perturbing their experiments and do not accidentally exceed the limit [...] Another option is to have no established limit but to review human embryo research intended to exceed fourteen days on a case-by-case basis [...] The review process would require investigators to articulate why the expected knowledge justifies culturing embryos beyond fourteen days. This option would, however, necessitate creating explicit guidelines, establishing oversight bodies with sufficient expertise and authority, and implementing transparent procedures to promote public confidence in the decisions rendered”. MATTHEWS, K. R. W., VARIOS., “Rethinking Human Embryo Research Policies”, *The Hastings Center report*, 1, 51, 2021. p. 48.

- BAERTSCHI, B.; MAURON, A., "Moral status revisited: the challenge of reversed potency", *Bioethics*, 2, 24, 2010, pp. 96-103.
- BALLESTA BALLESTER, F. J., "Algunas consideraciones bioéticas en relación con la existencia de casos de seres humanos con tetraploidía o triploidía completas, nacidos vivos", *Studia Bioethica*, 2, 10, 2017, pp. 67-75.
- BALLESTA BALLESTER, F. J., *La Comisión Palacios*, Editorial Académica Española, Riga, 2019.
- BARNHART, A. J.; DIERICKX, K., "A RAD Approach to iBlastoids with a Moral Principle of Complexity", *The American Journal of Bioethics*, 1, 22, 2022, pp. 54-56.
- BONGSO, A.; FONG, C. Y.; NG, S. C.; RATNAM, S., "Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts", *Human reproduction (Oxford, England)*, 11, 9, 1994, pp. 2110-2117.
- BOU AKAR, R.; LAMA, C.; AUBIN, D.; MARUOTTI, J.; ONTENIENTE, B.; ESTEVES DE LIMA, J.; RELAIX, F., "Generation of highly pure pluripotent stem cell-derived myogenic progenitor cells and myotubes", *Stem cell reports*, 1, 19, 2024, pp. 84-99.
- CAMPBELL, K. H.; MCWHIR, J.; RITCHIE, W. A.; WILMUT, I., "Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line", *Nature*, 6569, 380, 1996, pp. 64-66.
- CLARK, A. T.; BRIVANLOU, A.; FU, J.; KATO, K.; MATHEWS, D.; NIAKAN, K. K.; RIVRON, N.; SAITOU, M.; SURANI, A.; TANG, F.; ROSSANT, J., "Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines", *Stem cell reports*, 6, 16, 2021, pp. 1416-1424.
- DENKER, H. W., "Embryonic stem cells: An exciting field for basic research and tissue engineering, but also an ethical dilemma?", *Cells, tissues, organs*, 3-4, 165, 1999, pp. 246-249.
- DENKER, H.-W., "Autonomy in the Development of Stem Cell-Derived Embryoids: Sprouting Blastocyst-Like Cysts, and Ethical Implications", *Cells*, 6, 10, 2021, pp. 1-13.
- DOETSCHMAN, T. C.; EISTETTER, H.; KATZ, M.; SCHMIDT, W.; KEMLER, R., "The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines: formation of visceral yolk sac, blood islands and myocardium", *Development*, 1, 87, 1985, pp. 27-45.
- EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H., "Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos", *Nature*, 5819, 292, 1981, pp. 154-156.
- FARAHANY, N. A.; GREELY, H. T.; HYMAN, S.; KOCH, C.; GRADY, C.; PAŞCA, S. P.; SESTAN, N.; ARLOTTA, P.; BERNAT, J. L.; TING, J.; LUNSHOF, J. E.; IYER, E. P. R.; HYUN, I.; CAPESTANY, B. H.; CHURCH, G. M.; HUANG, H.; SONG, H., "The ethics of experimenting with human brain tissue", *Nature*, 7702, 556, 2018, pp. 429-432.
- FREEMAN, J. S., "Arguing along the slippery slope of human embryo research", *The Journal of medicine and philosophy*, 1, 21, 1996, pp. 61-81.
- HURLBUT, J. B., *Experiments in democracy*, Columbia University Press, New York, 2017.
- HURLBUT, J. B.; HYUN, I.; LEVINE, A. D.; LOVELL-BADGE, R.; LUNSHOF, J. E.; MATTHEWS, K.; MILLS, P.; MURDOCH, A.; PERA, M. F.; SCOTT, C. T.; TIZZARD,

- J.; WARNOCK, M.; ZERNICKA-GOETZ, M.; ZHOU, Q.; ZOLOTH, L., “Revisiting the Warnock rule”, *Nature Biotechnology*, 11, 35, 2017, pp. 1029-1042.
- HYUN, I.; WILKERSON, A.; JOHNSTON, J., “Embryology policy: Revisit the 14-day rule”, *Nature*, 7602, 533, 2016, pp. 169-171.
- ILTIS, A. S.; KOSTER, G.; REEVES, E.; MATTHEWS, K. R. W., “Ethical, legal, regulatory, and policy issues concerning embryoids: a systematic review of the literature”, *Stem cell research & therapy*, 209, 14, 2023, pp. 1-15.
- ILTIS, A. S.; MELO-MARTIN, I. DE; ROBERT, J. S.: “Human Embryo Research Beyond Day 14: Ethical Questions and Considerations” [en línea], (2019), <<https://www.bakerinstitute.org/media/files/files/20b9e242/chb-pub-greenwall-ethics-021219.pdf>>. [Consulta: 09-01-2024].
- KAGAWA, H.; JAVALI, A.; KHOEI, H. H.; SOMMER, T. M.; SESTINI, G.; NOVATCHKOVA, M.; SCHOLTE OP REIMER, Y.; CASTEL, G.; BRUNEAU, A.; MAENHOUDT, N.; LAMMERS, J.; LOUBERSAC, S.; FREOUR, T.; VANKELECOM, H.; DAVID, L.; RIVRON, N., “Human blastoids model blastocyst development and implantation”, *Nature*, 7894, 601, 2022, pp. 600-605.
- KARZBRUN, E.; KHANKHEL, A. H.; MEGALE, H. C.; GLASAUER, S. M. K.; WYLE, Y.; BRITTON, G.; WARMFLASH, A.; KOSIK, K. S.; SIGGIA, E. D.; SHRAIMAN, B. I.; STREICHAN, S. J., “Human neural tube morphogenesis in vitro by geometric constraints”, *Nature*, 7884, 599, 2021, pp. 268-272.
- KONO, T.; OBATA, Y.; WU, Q.; NIWA, K.; ONO, Y.; YAMAMOTO, Y.; PARK, E. S.; SEO, J.-S.; OGAWA, H., “Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood”, *Nature*, 6985, 428, 2004, pp. 860-864.
- KOPLIN, J. J.; GYNGELL, C., “Emerging moral status issues”, *Monash bioethics review*, 2, 38, 2020, pp. 95-104.
- LANDECKER, H. L.; CLARK, A. T., “Human embryo models made from pluripotent stem cells are not synthetic; they aren’t embryos, either”, *Cell stem cell*, 10, 30, 2023, pp. 1290-1293.
- LIU, L.; WARMFLASH, A., “Self-organized signaling in stem cell models of embryos”, *Stem cell reports*, 5, 16, 2021, pp. 1065-1077.
- LIU, X.; TAN, J. P.; SCHRÖDER, J.; ABERKANE, A.; OUYANG, J. F.; MOHENSKA, M.; LIM, S. M.; SUN, Y. B. Y.; CHEN, J.; SUN, G.; ZHOU, Y.; POPPE, D.; LISTER, R.; CLARK, A. T.; RACKHAM, O. J. L.; ZENKER, J.; POLO, J. M., “Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids”, *Nature*, 7851, 591, 2021, pp. 627-632.
- LOVELL-BADGE, R.; ANTHONY, E.; BARKER, R. A.; BUBELA, T.; BRIVANLOU, A. H.; CARPENTER, M.; CHARO, R. A.; CLARK, A.; CLAYTON, E.; CONG, Y.; DALEY, G. Q.; FU, J.; FUJITA, M.; GREENFIELD, A.; GOLDMAN, S. A.; HILL, L.; HYUN, I.; ISASI, R.; KAHN, J.; KATO, K.; KIM, J.-S.; KIMMELMAN, J.; KNOBLICH, J. A.; MATHEWS, D.; MONTSERRAT, N.; MOSHER, J.; MUNSIE, M.; NAKAUCHI, H.; NALDINI, L.; NAUGHTON, G.; NIAKAN, K.; OGBOGU, U.; PEDERSEN, R.; RIVRON, N.; ROOKE, H.; ROSSANT, J.; ROUND, J.; SAITOU, M.; SIPP, D.; STEFFANN, J.; SUGARMAN, J.; SURANI, A.; TAKAHASHI, J.; TANG, F.; TURNER, L.; ZETTLER, P. J.; ZHAI, X., “ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update”, *Stem cell reports*, 6, 16, 2021, pp. 1398-1408.

- MATTHEWS, K. R.; MORALÍ, D., “National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries”, *Regenerative medicine*, 7, 15, 2020, pp. 1905-1917.
- MATTHEWS, K. R. W.; ILTIS, A. S.; MARQUEZ, N. G.; WAGNER, D. S.; ROBERT, J. S.; MELO-MARTÍN, I. DE; BIGG, M.; FRANKLIN, S.; HOLM, S.; METZLER, I.; MOLÉ, M. A.; TAUPITZ, J.; TESTA, G.; SUGARMAN, J., “Rethinking Human Embryo Research Policies”, *The Hastings Center report*, 1, 51, 2021, pp. 47-51.
- MCHUGH, P. R., “Zygote and “clonote”—the ethical use of embryonic stem cells”, *The New England journal of medicine*, 3, 351, 2004, pp. 209-211.
- MORIS, N.; ANLAS, K.; VAN DEN BRINK, S. C.; ALEMANY, A.; SCHRÖDER, J.; GHIMIRE, S.; BALAYO, T.; VAN OUDENAARDEN, A.; MARTÍNEZ ARIAS, A., “An in vitro model of early anteroposterior organization during human development”, *Nature*, 7812, 582, 2020, pp. 410-415.
- NICOLAS, P.; ETOC, F.; BRIVANLOU, A. H., “The ethics of human-embryoids model: a call for consistency”, *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 4, 99, 2021, pp. 569-579.
- PERA, M. F., “Human embryo research and the 14-day rule”, *Development (Cambridge, England)*, 11, 144, 2017, pp. 1923-1925.
- PEREIRA DAOUD, A. M.; DONDORP, W. J.; WERT, G. M. W. R. DE., “The closer the knit, the tighter the fit: conceptual and ethical issues of human embryo modelling”, *Reproductive biomedicine online*, 6, 43, 2021, pp. 1123-1125.
- PEREIRA DAOUD, A. M.; POPOVIC, M.; DONDORP, W. J.; TRANI BUSTOS, M.; BREDENOORD, A. L.; CHUVA DE SOUSA LOPES, S. M.; VAN DEN BRINK, S. C.; ROELEN, B. A. J.; WERT, G. M. W. R. DE; HEINDRYCKX, B., “Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate”, *Human reproduction update*, 6, 26, 2020, pp. 779-798.
- PIOTROWSKA, M., “Research guidelines for embryoids”, *Journal of Medical Ethics*, 2021.
- PULLICINO, P.; RICHARD, E. J.; BURKE, W. J., “Mass Production of Human “Embryoid” Cells from Developmentally Frozen Embryos: Is It Ethical?”, *The Linacre quarterly*, 3, 87, 2020, pp. 347-350.
- RIVRON, N.; PERA, M.; ROSSANT, J.; MARTÍNEZ ARIAS, A.; ZERNICKA-GOETZ, M.; FU, J.; VAN DEN BRINK, S.; BREDENOORD, A.; DONDORP, W.; WERT, G. DE; HYUN, I.; MUNSIE, M.; ISASI, R., “Debate ethics of embryo models from stem cells”, *Nature*, 7735, 564, 2018, pp. 183-185.
- SANAKI-MATSUMIYA, M.; MATSUDA, M.; GRITTI, N.; NAKAKI, F.; SHARPE, J.; TRIVEDI, V.; EBISUYA, M., “Periodic formation of epithelial somites from human pluripotent stem cells”, *Nature communications*, 1, 13, 2022, pp. 1-14.
- SAWAI, T.; MINAKAWA, T.; PUGH, J.; AKATSUKA, K.; YAMASHITA, J. K.; FUJITA, M., “The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters?”, *EMBO reports*, 8, 21, 2020, pp. 1-6.
- SAWAI, T.; OKUI, G.; AKATSUKA, K.; MINAKAWA, T., “Promises and rules: The implications of rethinking the 14-day rule for research on human embryos”, *EMBO reports*, 9, 22, 2021, pp. 1-3.

- SIMUNOVIC, M.; SIGGIA, E. D.; BRIVANLOU, A. H., "In vitro attachment and symmetry breaking of a human embryo model assembled from primed embryonic stem cells", *Cell stem cell*, 6, 29, 2022, pp. 962-972.e4.
- TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; NARITA, M.; ICHISAKA, T.; TOMODA, K.; YAMANAKA, S., "Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors", *Cell*, 5, 131, 2007, pp. 861-872.
- THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M., "Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts", *Science (New York, N.Y.)*, 5391, 282, 1998, pp. 1145-1147.
- Thomson, J. A.; Kalishman, J.; Golos, T. G.; Durning, M.; Harris, C. P.; Becker, R. A.; Hearn, J. P., "Isolation of a primate embryonic stem cell line", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 17, 92, 1995, pp. 7844-7848.
- US Department of Health, Education, and Welfare (HEW), Ethics Advisory Board, *Report and conclusions: HEW support of research involving human in vitro fertilization and embryo transfer*, Washington, DC, USA, 1979.
- VENKATESH, A.; ILTIS, A. S.; MATTHEWS, K. R. W., "Transparency in controversial research: A review of human embryo research publication ethical disclosure statements", *Stem cell reports*, 19, 2024, pp. 28-36.
- WATT, H., "Embryos and pseudoembryos: parthenotes, reprogrammed oocytes and headless clones", *Journal of Medical Ethics*, 9, 33, 2007, pp. 554-556.
- WEI, Y.; YANG, C.-R.; ZHAO, Z.-A., "Viable offspring derived from single unfertilized mammalian oocytes", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12, 119, 2022, pp. 1-7.
- WILLADSEN, S. M., "Nuclear transplantation in sheep embryos", *Nature*, 6057, 320, 1986, pp. 63-65.
- WILMUT, I.; SCHNIEKE, A. E.; MCWHIR, J.; KIND, A. J.; CAMPBELL, K. H., "Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells", *Nature*, 6619, 385, 1997, pp. 810-813.
- WYNNE, B., "Public Engagement as a Means of Restoring Public Trust in Science - Hitting the Notes, but Missing the Music?", *Community genetics*, 3, 9, 2006, pp. 211-220.
- YANAGIDA, A.; SPINDLOW, D.; NICHOLS, J.; DATTANI, A.; SMITH, A.; GUO, G., "Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation", *Cell stem cell*, 6, 28, 2021, pp. 1016-1022.e4.
- YU, L.; WEI, Y.; DUAN, J.; SCHMITZ, D. A.; SAKURAI, M.; WANG, L.; WANG, K.; ZHAO, S.; HON, G. C.; WU, J., "Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells", *Nature*, 7851, 591, 2021, pp. 620-626.
- ZHENG, Y.; XUE, X.; SHAO, Y.; WANG, S.; ESFAHANI, S. N.; LI, Z.; MUNCIE, J. M.; LAKINS, J. N.; WEAVER, V. M.; GUMUCIO, D. L.; FU, J., "Controlled modelling of human epiblast and amnion development using stem cells", *Nature*, 7774, 573, 2019, pp. 421-425.