



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Observatori de
Bioètica i Dret
Universitat de Barcelona



Revista de Bioética y Derecho

www.bioeticayderecho.ub.edu – ISSN 1886 –5887

ARTÍCULO

El embriode y sus leyes. Una breve aproximación al contexto internacional

L'embriode i les seves lleis. Una breu aproximació al context internacional

The embryoid and its laws. A brief approach to the international context

Marta Reguera Cabezas¹

¹Marta Reguera Cabezas. Unidad de Reproducción Humana Asistida, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria (España). Email: marthareguera@yahoo.es. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-7199>.



Resumen

En los últimos años el desarrollo de modelos *in vitro* con células madre humanas que simulan el desarrollo embrionario temprano ha vivido un gran progreso. Las dificultades para acceder a embriones humanos, la escasez de material embrionario y los desafíos técnicos, legales y éticos existentes sobre la investigación y experimentación con embriones humanos *in vitro* siguen siendo una barrera para avanzar en el conocimiento de la embriogénesis tras la gastrulación. Por ello distintos mecanismos celulares subyacentes a la formación de las líneas celulares en los seres humanos siguen siendo desconocidos. En el presente trabajo intentaré reflejar varios de los aspectos que son motivo de incertidumbres jurídicas internacionales en relación con la investigación con embrioides como modelo experimental.

Palabras clave: embriode; investigación; células madre; ley; Warnock.

Resum

En els últims anys el desenvolupament de models *in vitro* amb cèl·lules mare humanes que simulen el desenvolupament embrionari primerenc ha viscut un gran progrés. Les dificultats per a accedir a embrions humans, l'escassetat de material embrionari i els desafiaments tècnics, legals i ètics existents sobre la recerca i experimentació amb embrions humans *in vitro* continuen sent una barrera per a avançar en el coneixement de la embriogènesi després de la gastrulació. Per això diferents mecanismes cel·lulars subjacents a la formació de les línies cel·lulars en els éssers humans continuen sent desconeguts. En el present treball intentaré reflectir diversos dels aspectes que són motiu d'incerteses jurídiques internacionals en relació amb la recerca amb embrioides com a model experimental.

Paraules clau: embriode; recerca; cèl·lules mare; llei; Warnock.

Abstract

In recent years, the development of *in vitro* models with human stem cells that simulate early embryonic development has experienced great progress. The difficulties in accessing human embryos, the scarcity of embryonic material, and the existing technical, legal, and ethical challenges regarding research and experimentation with *in vitro* human embryos still represents a barrier to advancing in the knowledge of post-gastrulation embryogenesis. Therefore, different cellular mechanisms underlying the formation of cell lines in humans remain unknown. In the present work I will try to reflect several of the aspects that are the cause of international legal uncertainties in relation to research with embryoids as an experimental model.

Keywords: embryoid; research; stem cells; law; Warnock.

1. Introducción

A pesar de la gran importancia biomédica que comprende la embriogénesis humana, en la actualidad existe un gran desconocimiento sobre los mecanismos que regulan la diferenciación celular y la morfogénesis durante las etapas posteriores a la implantación (Chen & Shao, 2022). Este desconocimiento se debe, entre otros factores, a los límites temporales establecidos para la investigación con embriones humanos.

En los últimos años, el diseño de modelos *in vitro* derivados de células madre humanas que simulan el desarrollo embrionario temprano ha vivido un gran progreso. Los embrioides son estructuras tridimensionales formados por el ensamblaje de células madre pluripotenciales cultivadas *in vitro* con la finalidad de emular un embrión natural, o bien, partes del mismo (Gupta *et al.*, 2021; Nicolas *et al.*, 2021). Son semejantes a embriones humanos en las células que lo conforman y en su organización espacio-temporal (Sozen *et al.*, 2021). No obstante, en la actualidad, no se han generado modelos completos de un embrión humano y no hay evidencias de su desarrollo más allá de la gastrulación, por lo que se desconoce su potencial si llega a lograrse (Amadei *et al.*, 2022; Chen & Shao, 2022; Ghimire *et al.*, 2021; Girgin *et al.*, 2021; Rivron *et al.*, 2018). Se han convertido en prometedores modelos de estudio del desarrollo embrionario, la diferenciación tisular, incluso para el diseño de nuevas terapias, pues permiten una experimentación próxima a los estudios *in vivo* (Hyun *et al.*, 2020). De este modo, se dispone de embrioides cada vez más complejos.

Los embrioides, a diferencia de un embrión humano que procede de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide, pueden iniciarse a partir de, al menos, dos tipos de células. En primer lugar de células madre embrionarias humanas (hESC), son células que proceden de la masa celular interna de un embrión en estadio de blastocisto, en concreto del epiblasto, las cuales pueden ser extraídas y cultivadas en condiciones controladas, de modo que su crecimiento, movimiento y diferenciación puede desarrollar un conjunto de estructuras que se asemejan al embrión postimplantatorio (Hamidi & Alev, 2022; Veenvliet *et al.*, 2020; Vianello & Lutolf, 2020). En segundo lugar, a partir de células madre pluripotentes inducidas (ihPSC). Son células que provienen de células somáticas adultas reprogramadas. El uso de estas segundas evita la utilización de embriones humanos para su obtención. Tanto las hESC como las ihPSC son células pluripotentes que, a pesar de su distinto origen, tiene en común su capacidad para diferenciarse a cualquier célula o tejido y el potencial necesario para formar un organismo completo (Pullicino *et al.*, 2020) (Wernig *et al.*, 2007; Zheng *et al.*, 2019). Así, el uso de estos modelos permite diseccionar eventos morfogenéticos concretos (Rossant & Tam, 2021).

A efectos de este trabajo, es importante identificar estas diferencias en cuanto al origen y diferencia conceptual entre embrión humano y modelo embrioides, pues sobre ello asentará algunas reflexiones.

A raíz del desarrollo de estos modelos, numerosos biobancos han incorporado a sus colecciones y líneas celulares, embrioides y organoides, lo cual incrementa y facilita su disponibilidad para investigación con criterios de calidad (Nicolas Jimenez, 2022; Schutgens & Clevers, 2020). Cabe citar, entre otros, el biobanco de embrioides del Hubrecht Institute de la Academia Real Holandesa de las Ciencias (KNAW) o el Hub de embrioides de la Plataforma Nacional de Biobancos y Biomodelos (CIBERONC- ISCIII) (CIBERER-BIOBANK, s. f.) en España.

La experimentación con embrioides persigue llevar a cabo la investigación de los patrones y secuencias responsables de la morfogénesis humana, reproducir y modificar esos patrones para estudiar los mecanismos subyacentes y el grado de sensibilidad a posibles factores moduladores (Cornwall-Scoones & Zernicka-Goetz, 2021). Un aspecto esencial son los beneficios que se podrían obtener, encaminados a (Hyun *et al.*, 2020; Rivron *et al.*, 2018):

- i. Analizar cómo las células madre se diferencian a las distintas líneas celulares.
- ii. Desarrollar métodos de cultivo específicos para una diferenciación celular con mayor fidelidad de los procesos.
- iii. Mejorar la comprensión del desarrollo humano temprano.
- iv. Mejorar los tratamientos de infertilidad y la planificación familiar.
- v. Identificar causas relacionadas con una implantación subóptima y pérdidas precoces.
- vi. Identificar y prevenir anomalías en el desarrollo placentario.
- vii. Estudiar y conocer las implicaciones de los cambios genéticos y epigenéticos.
- viii. Desarrollar y evaluar fármacos dirigidos a dianas específicas en la embriogénesis o sus efectos teratógenos durante el embarazo.
- ix. Desarrollar terapias con células y tejidos.
- x. Desarrollar estructuras similares, en función y tamaño, a órganos humanos para estudios farmacológicos o incluso trasplantes.

Además, la combinación del uso de embrioides con otras técnicas como la edición genética posibilitaría profundizar en el conocimiento de la expresión y regulación de los genes implicados en la embriogénesis y la diferenciación celular (K. R. W. Matthews *et al.*, 2021).

2. La norma de los 14 días a debate tras cuatro décadas como referente en investigación con embriones humanos

Los inicios de la fecundación *in vitro* (FIV) marcaron un gran avance clínico tras demostrar que es posible crear y mantener embriones humanos *in vitro* (Appleby & Bredenoord, 2018). Ahora bien, supuso qué rápidamente comenzasen a cuestionarse los límites de la investigación con embriones humanos. Estas cuestiones dieron lugar al que, posiblemente, sea el informe sobre FIV más relevante en este campo, el Informe Warnock (Wilson, 2011), publicado en 1982 por una comisión de expertos del Reino Unido, presidida por Mary Warnock, para estudiar la regulación legal de la FIV. El Informe tuvo una gran influencia en la legislación británica y también a nivel internacional (Harris, 2019). Durante su elaboración, la falta de consenso sobre la experimentación con embriones humanos dio lugar al término “preembrión” definido como un “conjunto de células que se dividen hasta la constitución de la línea primitiva (PS)” que pretendía buscar el equilibrio entre el avance de la investigación y la protección del ser humano (Aach *et al.*, 2017). El término ha caído en desuso salvo por su presencia residual en algunos documentos y normativas (De Miguel Beriain, 2014). En el informe se recomendó restringir la investigación con embriones humanos a 14 días de desarrollo, justificando este límite como el momento en que aparece la PS, primer signo visible de organización tisular antes de la formación del tubo neural (neurulación) y el último punto en que puede ocurrir la gemelación. Podemos puntualizar que, cuando se estableció la norma era técnicamente inviable cultivar embriones humanos hasta tal grado de desarrollo, por lo que no interfería, al menos inicialmente, en la investigación (Cavaliere, 2017; McLaren, 1984; Pera, 2017).

De este modo, el informe Warnock de 1984, tras su aprobación, generó una considerable confianza pública y estableció un criterio que, no siendo universal, ha sido incluido en numerosas normativas. El límite de desarrollo de los embriones a los 14 días post-fecundación impide toda investigación en estadios posteriores a la implantación, como por ejemplo, la gastrulación y la organogénesis temprana.

Los avances acontecidos en investigación biomédica nos hacen cuestionarnos si dicho límite, establecido en la década de los 80, podría estar obsoleto, hasta el punto de que existen diversos posicionamientos críticos que reclaman su revisión y extensión (Cavaliere, 2017; Chan, 2018; De la Torre, 2016; Harris, 2016; Pera, 2017; Redondo-García, 2022; Sawai *et al.*, 2022). Ahora, las técnicas de cultivo permitirían continuar el desarrollo *in vitro* más allá de los 14 días. Algunos autores como McCully proponen incrementar este límite a 28 días, su argumento se asienta principalmente en el beneficio de la investigación (desde una visión utilitarista) y afirma que las preocupaciones sobre una pendiente resbaladiza no están justificadas pues las

regulaciones existentes son estrictas (Blackshaw & Rodger, 2021; McCully, 2021). A ese período comprendido entre el día 14 y 28 del desarrollo embrionario se conoce como la "caja negra" del desarrollo humano (Nuffield Council on Bioethics, 2017).

El informe del Consejo Nuffield de Bioética (2017) sobre la investigación de embriones de 2017, argumenta concretamente que cualquier intento de extender la regla de los 14 días tendría que basarse en la perspectiva de generar un importante avance en la ciencia y la innovación biomédica. La extensión a 28 días permitiría estudiar los procesos de desarrollo y mecanismos moleculares de la gastrulación (Appleby & Bredenoord, 2018) (Chan, 2018).

Al considerar la posibilidad de ampliar el límite de 14 días, tal vez sea útil reflexionar sobre cómo revisar dicho límite y evaluar un cambio apropiado buscando un equilibrio en el riesgo-beneficio. Ahora bien, de no revisarse adecuadamente se corre el riesgo de perder una referencia internacionalmente aceptada en la investigación con embriones humanos (Appleby & Bredenoord, 2018).

3. Una aproximación a la regulación de los modelos embrioides en el contexto internacional

El avance de la investigación con embrioides ha sido muy desigual entre distintos países, incluso en aquellos con una importante trayectoria en investigación, que puede haberse visto limitada (K. R. Matthews & Morali, 2020). Al explorar la situación legislativa en torno a la investigación con modelos embrioides derivados de células madre (hESC o hiPSC) nos encontramos un escenario caracterizado por una escasa regulación (Hyun *et al.*, 2020). De modo que muchas naciones han optado por aplicar otras regulaciones, bien las referentes a la investigación con células madre, o las relativas a la investigación con embriones humanos.

Las normativas que regulan la investigación con embriones humanos son muy diversas a nivel internacional. Estas leyes están asentadas en las políticas nacionales, creencias religiosas así como en la historia y tradiciones de cada país (Gottweis & Prainsack, 2006; Hengstschläger & Rosner, 2021). De modo que existen diferentes grados en la permisividad de la investigación según legislaciones locales de cada país (Boggio *et al.*, 2021). Así las cosas, en países en los que la investigación básica con embriones humanos está prohibida, puede no estarlo la investigación con embrioides, también puede darse el caso contrario, como expondré más adelante.

El debate a nivel jurídico en la investigación con embrioides se centra en establecer si las leyes que regulan la investigación con embriones humanos serían de aplicación a estos modelos. El pilar jurídico que condicionaría la investigación con los embrioides se asienta en la propia

definición de embrión. En concreto, el concepto de embrión está establecido en las normas internas de cada país y tiene una implicación directa en los marcos jurídicos para la investigación (De Miguel Beriain, 2014; Hyun *et al.*, 2020; K. R. Matthews & Morali, 2020).

“Actualmente, la definición tradicional convive con la nueva basada en la idea de potencialidad, que se ha reflejado parcialmente, pero solo parcialmente, en la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea. Los avances tecnológicos afectan a los marcos jurídicos tradicionales y nos obligan a alcanzar nuevos niveles de consenso” (De Miguel Beriain, 2014).

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, no existe una definición universal de embrión humano, ni un consenso internacional en materia de investigación con embriones humanos, quedando la figura del embrioides y su regulación jurídica a criterio de cada nación (ver tabla 1).

La investigación y otras actividades relacionadas con las bases de datos de salud y los biobancos deben ser en beneficio de la sociedad, en particular los objetivos de salud pública (sic).

ALEMANIA. Adoptó uno de los regímenes jurídicos más restrictivos del mundo en materia de células germinales. Una decisión vinculada a antecedentes históricos de gran relevancia. Alemania es uno de los países de la Unión Europea que no ha ratificado el Convenio de Oviedo por considerarlo demasiado permisivo en lo que se refiere a la investigación con embriones, una consideración totalmente opuesta a la postura de Bélgica o Reino Unido, quienes tampoco han firmado/ratificado el Convenio por considerarlo muy restrictivo en dicha materia (De Miguel Beriain & Laco Moratinos, 2018; Faltus, 2020). La principal legislación alemana es la Ley de Protección de Embriones, la cual recoge la definición de embrión como un “óvulo humano, fecundado y capaz de desarrollarse, a partir del momento de la fusión de los núcleos, y además cada célula totipotente extraída de un embrión que se supone capaz de dividirse y desarrollarse en un individuo en las condiciones adecuadas para ello” (Embryo Protection Act (1990, amended 2011) 2746 (in German) (1990), 2011). Esta ley tiene tipificado como delito la investigación básica con gametos modificados, la creación de embriones de investigación y cualquier utilización de embriones con un fin que no sea reproductivo o para la conservación de embriones supra numerarios (Embryo Protection Act (1990, amended 2011) 2746 (in German) (1990), 2011; Stem Cell Act (2002, amended 2017) 2277 (in German) (2002), 2017; Faltus, 2020).

La normativa alemana no parece dejar lugar a incógnitas con respecto a la investigación con embrioides, pues incluye en la propia redacción el uso de hESC. Se podrían plantear objeciones si hacemos referencia a células inducidas o

reprogramadas (ihPSC). No obstante, posiblemente no era intención del legislador excluirlas, sino tal vez, no existía tal posibilidad biotecnológica a la fecha de aprobación de la Ley.

AUSTRALIA. Las leyes clave que regulan la investigación con embriones y los ensayos clínicos son de la década de 2000, permaneciendo vigentes (Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act (2002, amended 2017) 144 (2002)., s. f.).

La legislación principal establece un régimen que prohíbe la creación de embriones con fines de investigación. En ella encontramos una definición de embrión amplia: “entidad discreta que ha surgido de: a) la primera división mitótica cuando se completa la fertilización de un ovocito humano por un espermatozoide humano; o b) cualquier otro proceso que inicie el desarrollo organizado de una entidad biológica con un genoma nuclear humano o genoma nuclear humano alterado que tenga el potencial de desarrollarse hasta, o más allá de, la fase en la que aparece la línea primitiva; y aún no ha alcanzado las 8 semanas de desarrollo desde la primera división mitótica”(NHMRC, 2017; NHMRC Embryo Research Licensing Committee, 2021; Nicol, 2020).

Se extrae de la normativa que la investigación con embriones y gametos supernumerarios está permitida siempre que los objetivos de la investigación sean terapéuticos y no puedan alcanzarse sin utilizar embriones.

Además, aplicar modificaciones en la línea germinal se considera delito (Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act (2002, amended 2017) 144 (2002)., s. f.). La prohibición sobre las modificaciones en la línea germinal es extensible a la investigación clínica (Nicol, 2020).

La normativa australiana, Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act (2002, amended 2017) 144 (2002), regularía así la investigación con embrioides.

CANADÁ. Su marco regulador está asentado en la Ley de Reproducción Humana Asistida de 2004, que se aplica en todo el territorio federal (SC 2004, c 2 | Assisted Human Reproduction Act, s. f.). Esta norma define el embrión como: “a) un organismo humano durante los primeros 56 días de su desarrollo después de la fecundación o la generación excluyendo cualquier tiempo durante el cual se haya suspendido su desarrollo, e incluye cualquier célula derivada de dicho organismo que se utilice con el fin de crear un ser humano. Y el embrión in vitro, b) “un embrión que existe fuera del cuerpo de un ser humano” (Assisted Human Reproduction Act, S.C. (2004, amended 2006, 2007, 2012, 2019, 2020) c. 2 (2006)., 2020; SC 2004, c 2 |

Assisted Human Reproduction Act, s. f.). Según esta, la formación de embriones con fines de investigación es un delito y sólo los embriones sobrantes de ciclos de reproducción humana asistida pueden ser objeto de investigación básica conforme con los requisitos establecidos en un conjunto de directrices conocida como la Declaración Política de los Tres Consejos, la cual establece que la investigación con seres humanos debe beneficiar al embrión y regirse por una conducta ética (Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council., 2018).

Así mismo, la Ley de Reproducción Humana Asistida de 2004 prohíbe alterar el genoma de una célula de un ser humano o de un embrión *in vitro* de modo que pueda transmitirse a la descendencia (Assisted Human Reproduction Act, S.C. (2004, amended 2006, 2007, 2012, 2019, 2020) c. 2 (2006), 2020; SC 2004, c 2 | Assisted Human Reproduction Act, s. f.).

De acuerdo con ello, podríamos afirmar que la investigación con embrioides quedaría fuera del marco regulador canadiense.

ESTADOS UNIDOS. Debido al alcance limitado de las leyes y reglamentos federales, los Estados tienen potestad para definir qué es un embrión y trazar los límites de la legalidad de la investigación básica con gametos y embriones de forma local (Boggio *et al.*, 2021). Varios de ellos han adoptado diferentes enfoques para ejercer esta facultad, desde prohibir todas las formas de investigación básica, hasta permitir la creación y modificación de embriones con fines de investigación (Macintosh, 2020). Hemos extraído de la legislación federal la definición del término “embrión” el cual incluye cualquier organismo no protegido como sujeto humano que se derive por fertilización, partenogénesis, clonación o cualquier otro medio de uno o más gametos humanos o células diploides humanas según el The Code of Federal Regulations (CFR)(eCFR-Archivos Nacionales, s. f.; K. R. Matthews & Rowland, 2011). De este modo la normativa recopila cualquier técnica actual capaz de generar un embrión. Como es el caso de los modelos a partir de células madre.

La legislación federal aplicaría según la anterior definición al modelo embrioides. Sin embargo, desempeña un papel muy limitado, por ello el gobierno estadounidense recurrió a delimitar el uso de la financiación en la investigación con embriones y la investigación clínica mediante la llamada Enmienda Dickey-Wicker de 1996, Further Consolidated Appropriation Act. H.R. 1865, 116th Cong. Sec. 508 [Dickey-Wicker Amendment] (2020), la cual prohíbe utilizar fondos federales para crear, investigar, modificar, destruir o dañar a embriones humanos (Rodríguez *et al.*,

2011). No obstante, los fondos privados sí pueden utilizarse para ello (Robertson, 2010).

La investigación clínica está prohibida por las directrices de la Administración Food and Drug (FDA), organismo responsable de regular los usos e investigaciones en la materia y también en la terapia génica. La investigación básica sobre la modificación de la línea germinal, si puede realizarse en varios estados (Boggio *et al.*, 2021; Macintosh, 2018, 2020).

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, las leyes de EE. UU. aplicarían a la regulación de la investigación con embrioides.

ESPAÑA. En 1997 firmó el Convenio de Oviedo (De Miguel Beriain & Laco Moratinos, 2018; Marín Castán, 2021) estableciendo el compromiso de ir adaptando a su contenido las distintas leyes españolas. Entre ellas, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, de Técnicas de Reproducción Humana Asistida, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y el Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes.

La Ley de Investigación Biomédica de 2007, comparada con otras normativas analizadas en este trabajo, adopta en su artículo 3 una inusual distinción entre embriones y preembriones (De Miguel Beriain, 2014). El embrión es "un ovocito fecundado que se encuentra en el útero de una mujer hasta los 56 días de desarrollo" y un preembrión "es un grupo de células que se encuentra in vitro como el resultado de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días después". Incluye por tanto una definición de embrión que hace referencia expresa al proceso de fecundación. Incluye como infracciones muy graves "Mantener el desarrollo in vitro de los preembriones más allá del límite de 14 días siguientes a la fecundación del ovocito, descontando de ese tiempo el que pudieran haber estado crioconservados" y "Mantener embriones o fetos vivos fuera del útero con cualquier fin distinto a la procreación".

Por su parte, la Ley de técnicas de reproducción asistida de 2006, establece que un preembrión es "el embrión in vitro constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde". En su artículo 15 establece como límite "que el preembrión no se haya desarrollado in vitro más allá de 14 días después de la fecundación del ovocito, descontando el tiempo en el que pueda haber estado crioconservado".

Desde el punto de vista biomédico y jurídico, los preembriones son, a todos los efectos, embriones, y están regulados por ambas leyes (De Miguel Beriain, 2008). La investigación con embriones sobrantes está permitida, no obstante, la creación de embriones con fines de investigación queda prohibida, al igual que las modificaciones genéticas tipificadas como delito en el artículo 159 del Código Penal.

Brevemente señalar que, la legislación española permite la investigación y modificación de gametos y embriones siempre que no se utilicen con fines reproductivos. En concreto el contenido del artículo 13 de la Ley 14/2006 queda redactado “Cualquier intervención con fines terapéuticos sobre el preembrión vivo in vitro sólo podrá tener la finalidad de tratar una enfermedad o impedir su transmisión, con garantías razonables y contrastadas” ... “la terapia que se realice en preembriones in vitro sólo se autorizará en caso de que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o de la raza”. El contenido de este artículo confronta con el artículo 159 del CP, citado anteriormente, y con el contenido de la Ley 14/2007 que considera una infracción muy grave “La realización de cualquier intervención dirigida a la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”. En cualquier caso, las modificaciones genéticas en la línea germinal son contrarias a los compromisos adquiridos en la materia con la ratificación del Convenio de Oviedo de 1997.

En definitiva, al hacer referencia expresa al proceso de fecundación en la definición jurídica de embrión humano, podríamos concluir que los embrioides derivados de células madre quedarían excluido de los límites establecidos en estas normativas.

ISRAEL podría considerarse el país por excelencia que favorece la innovación en todas las áreas de investigación científica y biomédica («Israel: Law Prohibiting Human Cloning Amended», 2016; «Israel: Prohibition of Genetic Intervention Extended», 2009). Teniendo esto presente, cuenta con una legislación abierta, en la cual, la prohibición de realizar investigación clínica, en aras de favorecer el progreso médico, no es absoluta. Esto coloca a Israel en una posición única al disponer de un mecanismo que permitiría realizar investigación clínica, incluso si hablamos de modificaciones del genoma germinal (Gruenbaum *et al.*, 2011; Revel, 2003).

El aspecto central es que sus leyes no incluyen ninguna definición expresa de embrión. Además, está autorizada la creación de embriones con fines de investigación y permite la investigación con embriones sobrantes ((Israel) Egg Donation Law SH (2010) 2242 p. 520 (2010)., 2010; Israel Public Health Regulations (Extra-Corporeal

Fertilization), KT (1987) 5035 p. 978 (1987), s. f.; Revel, 2003). Esto nos llevan a afirmar que el embriode no estaría supeditado al límite temporal de la investigación con embriones humanos.

De su normativa, también podríamos extraer que autoriza la terapia génica germinal en investigación, no así sus aplicaciones clínicas. De acuerdo con lo anterior contempla como delito tipificado el uso de células reproductoras con fines reproductivos que hayan sufrido una modificación genética intencionada y permanente (Israel Public Health Regulations (Extra-Corporeal Fertilization), KT (1987) 5035 p. 978 (1987), s. f.; Prohibition of Genetic Intervention (Human Cloning and Genetic Manipulation of Reproductive Cells. Israel; . Law 5759-1999, SH 47. Rev. 2004, SH 340; 2009, SH 233; 2016, SH 882, 2004; K. R. Matthews & Rowland, 2011; Revel, 2003).

SUIZA, ratificó el Convenio de Oviedo en 2008. Así, su marco normativo es bastante restrictivo con el uso de embriones humanos, principalmente, a través de su Constitución Federal que protege a los seres humanos "contra el uso indebido de la medicina reproductiva y la tecnología genética "(Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung, 18 de diciembre de 1998 [Ley Federal Suiza sobre reproducción médicamente asistida], 1998).

En las definiciones recogidas en ella podemos encontrar: a) embrión significa la descendencia, desde la fusión de los núcleos celulares (cariogamia) hasta la finalización del desarrollo de órganos; b) embrión excedente: un embrión producido en el curso de un procedimiento de fecundación in vitro (FIV) que no puede utilizarse para establecer un embarazo y, por lo tanto, no tiene perspectivas de supervivencia; c) célula madre embrionaria: una célula de un embrión de FIV con la capacidad de diferenciarse en los diversos tipos de células, pero no de convertirse en un ser humano, y la línea celular derivada de la misma; d) partenogénico significa un organismo derivado de un ovocito no fertilizado (Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung, 18 de diciembre de 1998 [Ley Federal Suiza sobre reproducción médicamente asistida], 1998). La creación de embriones con fines de investigación y el almacenamiento de un óvulo fecundado o embrión con fines distintos de la reproducción asistida es un delito. (Blasimme *et al.*, 2020; Boggio *et al.*, 2021).

Teniendo esto presente, la definición de embrión contempla la necesidad de fecundación. Aquí la norma que podría aplicar a los embrioides vuelve a dejarlos fuera de las restricciones a la investigación con embriones humanos. No obstante, a esta

reflexión podría existir como objeción que los modelos embrioides pudiesen alcanzar un grado de desarrollo completo con potencialidad para el desarrollo de un individuo. Una situación que no se ha alcanzado en la actualidad y sería conveniente analizar.

REINO UNIDO. En su marco normativo apoya en gran medida la investigación biomédica y en particular la investigación con embriones humanos. Todavía con mayor libertad después del Brexit, pues queda liberado del cumplimiento de las regulaciones europeas, entre ellas las Directrices sobre células y tejidos humanos y la Regulación sobre Ensayos Clínicos (Boggio *et al.*, 2021). El Reino Unido fue miembro del Consejo de Europa pero nunca ratificó el Convenio de Oviedo (Romeo Casabona, 2002).

La principal Autoridad de Fertilización Humana y Embriología (HFEA) inglesa, a través de la Ley de Fertilización y Embriología Humana de 1990, estableció la definición de embrión (Human Fertilisation and Embryology Act 1990, s. f.). Esta define (excepto en la sección 4A o en el término "embrión humano admixed"): a) un embrión humano vivo y no incluye un embrión humano mezclado (tal como se define en la sección 4A, apartado 6) y, b) Las referencias a un embrión incluyen un óvulo que está en proceso de fertilización o está experimentando cualquier otro proceso capaz de dar lugar a un embrión. A los efectos de la presente Ley, un embrión humano mezclado es: a) un embrión creado sustituyendo el núcleo de un óvulo animal o de una célula animal, o dos pronúcleos animales, con: i) dos pronúcleos humanos, ii) un núcleo de un gameto humano o de cualquier otra célula humana, o iii) un gameto humano u otra célula humana; b) cualquier otro embrión creado utilizando: i) gametos humanos y gametos animales, o ii) un pronúcleo humano y un pronúcleo animal; c) un embrión humano que haya sido alterado por la introducción de cualquier secuencia de ADN nuclear o mitocondrial de un animal en una o varias células del embrión; d) un embrión humano que haya sido alterado por la introducción de una o más células animales, o e) cualquier embrión no comprendido en las letras a) - d) que contenga tanto ADN nuclear o mitocondrial de un humano como ADN nuclear o mitocondrial de un animal ("ADN animal"), pero en el que el ADN animal no sea predominante (HFEA, 2009; Human Fertilisation and Embryology Act 1990, s. f.).

La normativa permite la creación de embriones con fines de investigación y la investigación con embriones sobrantes de técnicas de reproducción asistida. Así mismo, los embriones pueden usarse en investigación básica con la emisión de una "licencia de investigación", pero no autoriza su uso para un tratamiento reproductivo posterior (Lawford Davies, 2020).

Teniendo presente lo explicado, consideramos que la legislación inglesa no aplicaría en la regulación jurídica de la investigación con embrioides.

JAPÓN. Se ha convertido en el mayor usuario del mundo de técnicas de reproducción asistida. Por dicho motivo llama la atención que el país careciese de una ley reguladora de estas técnicas hasta diciembre de 2020 (Croydon, 2022; Seishoku Hojo Iryō no Teikyō nado Oyobi Kore ni Yori Shussei Shita Ko no Oyako Kankei ni Kan Suru Minpō no Tokurei ni Kan Suru Hōritsu. Japan, 2020). Además de la nueva normativa, los instrumentos clave en su legislación son la Ley de Regulación de las Técnicas de Clonación Humana y la Política Fundamental sobre la Manipulación de Embriones Humanos (Act on Regulation of Human Cloning Techniques -Law No. 146 of 2000. Japan, 2000).

La Ley japonesa define el embrión en su Art. 2 (1) "(i) Embrión: Una célula (excepto una célula germinal) o un grupo celular que tiene el potencial de convertirse en un individuo a través del proceso de desarrollo en el útero de un ser humano o un animal y permanece en una etapa anterior a la formación de la placenta"(Act on Regulation of Human Cloning Techniques -Law No. 146 of 2000. Japan, 2000; Ishii, 2020).

Establece la prohibición de crear embriones con fines de investigación, pero permite la investigación con embriones sobrantes de FIV, incluyendo las modificaciones del genoma, siempre que el objetivo de la investigación sea terapéutico, sin fines reproductivos

(Fundamental Policy Regarding Handling of Human Embryos.[Council for Science and Technology Policy], 2004). Las directrices ministeriales prohíben aplicaciones clínicas porque prohíben la transferencia de embriones modificados al útero (Ishii, 2020).

En resumen, la normativa japonesa regularía la investigación con embrioides bajo el argumento de "grupo celular que tiene el potencial de convertirse en un individuo". Incluye también un matiz esencial, la "potencialidad del embriode", en el cual está enfocado el debate ético en torno a la investigación con embrioides.

PAÍS/LEY	TIPO DE EMBRIÓN	PERMITIDO/ PROHIBIDO	LÍMITE	REGULACIÓN EXPLICITA DEL EMBROIDES
Alemania ¹	Ninguno	Prohibido	0	SI
Australia ²	Sobrante de FIV	Permitido	14 días	SI
Canadá ³	Sobrante de FIV	Permitido	14 días	NO
EE.UU ⁴	Sobrante de FIV Creado para investigación E. procedente de células somáticas	Permitido	14 días	SI
España ⁵	Sobrante de FIV supra numerario	Permitido	14 días	NO
Israel ⁶	Sobrante de FIV Creado para investigación E. procedente de células somáticas	Permitido	14 días	NO
Suiza ⁹	Sobrante de FIV E. procedente de células somáticas	Permitido	7 días	NO
Reino Unido ⁸	Sobrante de FIV Creado para investigación E. procedente de células somáticas	Permitido	14 días	NO
Japón ⁷	Sobrante de FIV	Permitido	14 días	SI

¹ (Embryo Protection Act (1990, amended 2011) 2746 (in German) (1990), 2011; Stem Cell Act (2002, amended 2017) 2277 (in German) (2002), 2017; German Ethics Council. Stem cell research, 2014; Oduncu, 2003).

² (Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act (2002, amended 2017) 144 (2002), s. f.; Prohibition of Human Cloning for Reproduction and the Regulation of Human Embryo Research Amendment Act (2006) 172 (2006), 2006; Research Involving Human Embryos Act (2002, amended 2016) 145 (2002), 2016).

³ (Assisted Human Reproduction Act, S.C. (2004, amended 2006, 2007, 2012, 2019, 2020) c. 2 (2006), 2020; Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council., 2018).

⁴ (K. R. Matthews & Rowland, 2011; Rep. Pascrell, 2019)

⁵ (Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, 2006; Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, 2007).

⁶ Egg Donation Law SH (2010) 2242, 2010; Prohibition on Genetic Intervention (Human Cloning and Genetic Change in Reproductive Cells) Law, SH (1999, Amended 2016) 1697., 2016; Public Health Regulations (Extra-Corporeal Fertilization), KT(1987) 5035 p. 978 (1987), 1987.

⁷ (Act on Regulation of Human Cloning Techniques (Act No. 146 of 2000), 2000; Guidelines on the Derivation and Distribution of Human Embryonic Stem Cells, 2009)

⁸ (K. R. Matthews & Rowland, 2011; UK Human Fertilisation and Embryology Act 1990 (1990, amended 2008) 37 (1990), 2008; Warnock, 1984).

⁹ (Federal Act on Research Involving Embryonic Stem Cells (Stem Cell Research Act, StRA) (2003, amended 2005, 2014) 810.31, 2003)

Tabla 1. Aspectos más representativos de las diferentes políticas en la Investigación con embriones humanos

El concepto potencialidad, anteriormente nombrado, establece la equivalencia entre el embrión humano y el embriode generado a partir de células madre (Nicolas *et al.*, 2021). Más aún, pretende definir la capacidad del embriode para desarrollarse hasta dar lugar a un ser humano. Los embriones y embrioides no son funcionalmente equivalentes, al menos por el momento (Nicolas *et al.*, 2021). Es decir, en la actualidad los modelos embrioides desarrollados no constituyen organismos completos, no se pretende modelar el desarrollo integral de un embrión humano (Hyun *et al.*, 2020). En su lugar, reproducen parte de sus estructuras con fines experimentales. Los avances en modelos animales sugieren que están lejos de alcanzar el potencial necesario para dar lugar a un organismo completo (Aguilera-Castrejon *et al.*, 2021; Tarazi *et al.*, 2022). Según esto, podríamos pensar que la investigación con embrioides no requiere el mismo nivel de supervisión ni regulación jurídica que con embriones humanos, dado que en la actualidad no hay evidencia que demuestre que los embrioides sean funcionalmente equivalentes o puedan llegar a serlo en un futuro (Rivron *et al.*, 2018). Ahora bien, puede llegar el momento en que los embrioides alcancen tal potencial y grado de complejidad que sean muy similares a embriones humanos (Sawai *et al.*, 2022; Zheng *et al.*, 2019).

La principal ventaja de tratarlos de la misma manera es que evita cualquier posible duda moral, a la vez de modificar las legislaciones. La principal desventaja es que obligaría a prescindir de los beneficios que pueden ofrecer estas investigaciones, mencionados anteriormente. Al igual que en otros ámbitos de la investigación biomédica nos encontramos ante una situación en la que debemos analizar si es proporcional limitar la investigación con embrioides para prevenir un uso indebido o ante el desarrollo de estructuras completas. Para ello debemos introducir el principio de proporcionalidad, pues hoy en día, constituye, quizá, el más conocido y el más recurrente “límite de los límites” (Carbonell, 2008). Pese a ser un principio jurídico, es aplicado en diferentes ámbitos y disciplinas como la bioética o la investigación biomédica. Su correcta aplicación resulta muy útil para discernir la legitimidad moral de una decisión, en concreto, debemos plantearnos la pertinencia de limitar o no estas investigaciones. Es importante analizar los aspectos cuantitativos y cualitativos relacionados con los medios y los fines de la investigación, de la probabilidad de éxito y la ratio entre el riesgo y beneficio (Martínez, 2010). La investigación con embrioides abriría grandes puertas en biomedicina. Pero puede ser adecuado para establecer límites en ámbitos que deben ser protegidos.

Para concretar estos posibles límites es interesante analizar las directrices publicadas por la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre (ISSCR)

La ISSCR fue fundada en 2002 y se desarrolló rápida y paralelamente a los innumerables avances en este campo, hasta convertirse en una organización global dedicada a todos los aspectos

de la investigación con células madre y su traducción clínica (Lovell-Badge, 2021). Esta organización, referente internacional en el ámbito, publica periódicamente unas directrices para la investigación con embriones humanos.

En el documento publicado en el año 2016, la ISSCR parecía adquirir una postura restrictiva relativa a la investigación con modelos procedentes de células madre. Así, la redacción del informe expresa

“La investigación que implique el cultivo in vitro de embriones o la generación experimental de estructuras similares a embriones que puedan manifestar el potencial del organismo humano, deben de cumplir los períodos relacionados con el cultivo in vitro y deben estar justificados por razones científicas convincentes”.

En el mismo documento, si avanzamos al apartado de “Actividades de investigación prohibidas” nos encontramos los siguientes apartados: a) cultivo *in vitro* de cualquier embrión humano intacto antes de la implantación o estructura celular embrionaria organizada con potencial orgánico humano, independientemente del método de derivación, más allá de 14 días o formación de la línea primitiva, lo que ocurra primero; b) experimentos mediante los cuales embriones humanos o estructuras celulares organizadas que podrían manifestar potencial orgánico humano se gestan *ex utero* o en cualquier útero animal no humano.

A la fecha de publicación del citado, en 2016, la consideración del “potencial de desarrollo” del embrioides fue considerada problemática. De este modo, la ISSCR adoptó una postura prudente concluyendo que: “los experimentos definitivos para probar o refutar el potencial de desarrollo humano completo de un embrioides, obviamente, no son posibles bajo estándares éticos aceptados” (Hyun *et al.*, 2020).

La investigación con embrioides puede ofrecer grandes avances para la biomedicina. Es probable que, de la búsqueda del equilibrio y la ponderación de dichos beneficios frente a la hipotética y futura posibilidad de conseguir un embrioides con un potencial similar al embrión humano, ha podido influir en la cautelosa redacción de las directrices más recientes concretamente las publicada el año 2021. Del contenido del documento podemos observar un cambio en el posicionamiento de la ISSCR y afirmar que ha flexibilizado los criterios para las investigaciones con modelos embrioides en aras de favorecer su uso experimental (Clark *et al.*, 2021; Lovell-Badge *et al.*, 2021; K. R. W. Matthews *et al.*, 2021; Yui *et al.*, 2022). Volviendo al argumento de pendiente resbaladiza, tratar jurídicamente diferente el embrioides y el embrión humano proporciona un escenario muy favorable para su uso en investigación (ISSCR, 2021). Para ello, la ISSCR ha optado en esta directriz por clasificar los modelos embrioides en diferentes categorías. Un primer grupo lo forman los modelos No integrados, que serán aquellos que imitan

sólo aspectos o tejidos específicos del desarrollo embrionario y, a menudo, no tienen membranas extraembrionarias asociadas. Estos embrioides no integrados son notificables y de categoría 1B (Investigación que es reportable al proceso de supervisión, pero que normalmente no está sujeta a revisión adicional, a discreción del comité apropiado y/o política local. Algunos ejemplos incluyen: Investigación que implique la formación *in vitro* de embrioides que no pretendan representar el desarrollo integrado de todo el embrión (Clark *et al.*, 2021)).

Un segundo grupo está constituido por los embrioides integrados, estos contienen los tipos de células embrionarias y extraembrionarias pertinentes, de modo que podrían alcanzar una mayor complejidad y desarrollo mediante su cultivo prolongado *in vitro*. La investigación con este grupo debe someterse a una revisión especializada completa, corresponden a la categoría 2 (Formas de investigación con embriones y embrioides que son permisibles solo después de la revisión y aprobación a través de un proceso especializado de revisión científica y ética. Algunos ejemplos: Investigación que involucre el cultivo *in vitro* de embriones humanos donde se mantienen en cultivo hasta la formación de la línea primitiva o 14 días, lo que ocurra primero, o la generación de modelos embrionarios basados en células madre que representan el desarrollo integrado de todo el embrión, incluidas sus membranas extraembrionarias) (Clark *et al.*, 2021).

Dado que los embrioides no se consideran equivalentes a los embriones humanos en la mayoría de las legislaciones, la ISSCR decidió que los embrioides integrados no deberían estar sujetos a las restricciones de la norma de los 14 días. No obstante, por razones éticas y de seguridad, sí recoge, en la categoría 3B, la prohibición de la transferencia de cualquier embriode humano al útero sea este animal o humano (Actividades de investigación prohibidas. La investigación bajo esta categoría no debe llevarse a cabo debido al amplio consenso internacional de que tales experimentos carecen de una justificación científica convincente y son ampliamente considerados como poco éticos) (ISSCR, 2021). En nuestra opinión, sería recomendable establecer una norma jurídica respecto a este punto.

4. Conclusiones

Los embrioides como modelo de investigación son una herramienta científica útil y una alternativa a la investigación con embriones humanos.

En la actualidad hay diferentes propuestas para la ampliación del límite para la investigación de embriones humanos.

En la mayoría de los países no existen directrices específicas para la investigación con embrioides y no en todos los casos son aplicables las leyes que regulan la investigación con embriones humanos.

Señalo la necesidad del desarrollo de directrices con respecto a los límites en la investigación, pues serán cruciales a medida que se perfeccionen los modelos hacia un embriode completo.

Agradecimientos

La autora quiere expresar su agradecimiento a los revisores anónimos de este artículo por sus valiosos comentarios y sugerencias para el enriquecimiento y mejora del trabajo.

La autora declara la no existencia de conflictos de interés.

Bibliografía

- ◆ Aach, J., Lunshof, J., Iyer, E., & Church, G. M. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *ELife*, 6, e20674. <https://doi.org/10.7554/eLife.20674>.
- ◆ Act on Regulation of Human Cloning Techniques (Act No. 146 of 2000), n.º (Japan)146 (2000). <https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/hourei/data/htc.pdf>.
- ◆ Act on Regulation of Human Cloning Techniques -Law No. 146 of 2000. Japan, n.º 146 (2000). <https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/3790/en>.
- ◆ Aguilera-Castrejon, A., Oldak, B., Shani, T., Ghanem, N., Itzkovich, C., Slomovich, S., Tarazi, S., Bayerl, J., Chugaeva, V., Ayyash, M., Ashoukhi, S., Sheban, D., Livnat, N., Lasman, L., Viukov, S., Zerbib, M., Addadi, Y., Rais, Y., Cheng, S., ... Hanna, J. H. (2021). Ex utero mouse embryogenesis from pre-gastrulation to late organogenesis. *Nature*, 593(7857), Article 7857. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03416-3>.
- ◆ Amadei, G., Handford, C. E., Qiu, C., De Jonghe, J., 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. (2022). Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*, 610(7930), Article 7930. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05246-3>.
- ◆ Appleby, J. B., & Bredenoord, A. L. (2018). Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule? *EMBO Molecular Medicine*, 10(9), e9437. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809437>.
- ◆ Artículo 159 del Código Penal, Código Penal Español (1995). <https://www.conceptosjuridicos.com/codigo-penal-articulo-159/>.
- ◆ Assisted Human Reproduction Act, S.C. (2004, amended 2006, 2007, 2012, 2019, 2020) c. 2 (2006), n.º Act, SC.c2, Canadá (2020). <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/A-13.4/FullText.html>.
- ◆ Blackshaw, B. P., & Rodger, D. (2021). Why we should not extend the 14-day rule. *Journal of Medical Ethics*, 47(10), 712-714. <https://doi.org/10.1136/medethics-2021-107317>.
- ◆ Blasimme, A., Caminiti, D., & Vayena, E. (2020). The Regulation of Human Germline Genome Modification in Switzerland. En A. Boggio, C. P. R. Romano, & J. Almqvist (Eds.), *Human Germline Genome*

Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies (pp. 409-438). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108759083.016>.

- ◆ *BOE-A-1995-25444 Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal.*, (1995). <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1995-25444>.
- ◆ Boggio, A., Romano, C. P. R., & Almqvist, J. (2021). The Regulation of Human Germline Genome Modification (HGGM) at the National Level: A Call for Comprehensive Legal Reform. *Law Reviews at Digital Commons Loyola Marymount University*, 43(3). <https://digitalcommons.lmu.edu/ilr>.
- ◆ Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung, 18 de diciembre de 1998 [Ley Federal Suiza sobre reproducción médicamente asistida], n.º RS 810.11 (1998). <https://fedlex.data.admin.ch/filestore/fedlex.data.admin.ch/eli/cc/2000/554/20220701/de/pdf-a/fedlex-data-admin-ch-eli-cc-2000-554-20220701-de-pdf-a-1.pdf>.
- ◆ Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council. (2018). *“Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans.”. Secretariat on Responsible Conduct of Research, ON, Canada.* <https://ojs.lib.uwo.ca/index.php/iipj/article/view/7329>.
- ◆ Carbonell, M. (Ed.). (2008). *El principio de proporcionalidad y la interpretación constitucional.* (V&M Gráficas). <https://biblioteca.corteidh.or.cr/tablas/25613.pdf>.
- ◆ Cavaliere, G. (2017). A 14-day limit for bioethics: The debate over human embryo research. *BMC Medical Ethics*, 18(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12910-017-0198-5>.
- ◆ Chan, S. (2018). How and Why to Replace the 14-Day Rule. *Current Stem Cell Reports*, 4(3), 228-234. <https://doi.org/10.1007/s40778-018-0135-7>.
- ◆ Chen, Y., & Shao, Y. (2022). Stem Cell-Based Embryo Models: En Route to a Programmable Future. *Journal of Molecular Biology*, 434(3), 167353. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167353>.
- ◆ CIBERER-BIOBANK. (s. f.). Recuperado 27 de abril de 2023, de <http://www.ciberer-biobank.es/>.
- ◆ Clark, A. T., Brivanlou, A., Fu, J., Kato, K., Mathews, D., Niakan, K. K., Rivron, N., Saitou, M., Surani, A., Tang, F., & Rossant, J. (2021). Human embryo research, stem cell-derived embryo models and *in vitro* gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines. *Stem Cell Reports*, 16(6), 1416-1424. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.008>.
- ◆ DIRECTIVA 2006/17/CE DE LA COMISIÓN de 8 de febrero de 2006 por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos, n.º 2006/17/CE (2006). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0017>.
- ◆ Cornwall-Scoones, J., & Zernicka-Goetz, M. (2021). Unifying synthetic embryology. *Developmental Biology*, 474, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.03.007>.
- ◆ *Fundamental Policy Regarding Handling of Human Embryos.*[Council for Science and Technology Policy], (2004) (testimony of [Council for Science and Technology Policy]). <https://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/haihu39/siryos5-1-1.pdf> (Ja pan).
- ◆ Croydon, S. (2022). Reluctant Rulers: Policy, Politics, and Assisted Reproduction Technology in Japan. *Cambridge quarterly of healthcare ethics: CQ: the international journal of healthcare ethics committees*, 32, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S0963180122000603>.
- ◆ De la Torre, J. (2016). La naturaleza del embrión humano: La fase de preimplantación, un debate abierto. *Pensamiento. Revista de Investigación e Información Filosófica*, 71(269), 1463-1478. <https://doi.org/10.14422/pen.v71.i269.y2015.025>.
- ◆ De Miguel Beriain, I. (2008). El concepto de embrión en la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. En Adroher S, De Montalvo F, Corripop M, & Veiga A (Eds.), *Los avances del derecho frente a los avances de la medicina.* (pp. 991-1006). Aranzadi. <https://philpapers.org/rec/BERECD-2>

- ◆ ____ (2014). What is a human embryo? A new piece in the bioethics puzzle. *Croatian Medical Journal*, 55(6), 669-671. <https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.669>.
- ◆ De Miguel Beriain, I., & Laco Moratinos, G. (2018). El Convenio de Oviedo, veinte años después de su firma. Algunas sugerencias de enmienda. *Quaestio Iuris*, 11(1), 445-460.
- ◆ eCFR-Archivos Nacionales. (s. f.). *The Code of Federal Regulations*. Recuperado 5 de julio de 2023, de <https://www.ecfr.gov/>.
- ◆ Embryo Protection Act (1990, amended 2011) 2746 (in German) (1990), n.º 2746 (2011). <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/>.
- ◆ Faltus, T. (2020). The Regulation of Human Germline Genome Modification in Germany. En A. Boggio, C. P. R. Romano, & J. Almqvist (Eds.), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies* (1.ª ed., pp. 241-265). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108759083>.
- ◆ Federal Act on Research Involving Embryonic Stem Cells (Stem Cell Research Act, StRA) (2003, amended 2005, 2014) 810.31, n.º 810.31 (2003). <https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/20022165/index.html>
- ◆ German Ethics Council. Stem cell research. (2014). *New challenges for the ban on cloning and treatment of artificially created germ cells? Deutscher Ethikrat. Berlin, Germany (2014)*. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/englisch/recommendation-stem-cell-research.pdf>.
- ◆ Ghimire, S., Mantziou, V., Moris, N., & Martinez Arias, A. (2021). Human gastrulation: The embryo and its models. *Developmental Biology*, 474, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.01.006>.
- ◆ Girgin, M. U., Broguiere, N., Hoehnel, S., Brandenberg, N., Mercier, B., Arias, A. M., & Lutolf, M. P. (2021). Bioengineered embryoids mimic post-implantation development *in vitro*. *Nature Communications*, 12, 5140. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25237-8>.
- ◆ Gottweis, H., & Prainsack, B. (2006). Emotion in political discourse: Contrasting approaches to stem cell governance in the USA, UK, Israel and Germany. *Regenerative Medicine*, 1(6), 823-829. <https://doi.org/10.2217/17460751.1.6.823>.
- ◆ Gruenbaum, B. F., Pinchover, Z. S., Lunenfeld, E., & Jotkowitz, A. (2011). Ovum donation: Examining the new Israeli law. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 159(1), 40-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.011>.
- ◆ Guidelines on the Derivation and Distribution of Human Embryonic Stem Cells, n.º 156, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. (2009). http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n743_00.pdf.
- ◆ Gupta, A., Lutolf, M. P., Hughes, A. J., & Sonnen, K. F. (2021). Bioengineering *in vitro* models of embryonic development. *Stem Cell Reports*, 16(5), 1104-1116. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.04.005>
- ◆ Hamidi, S., & Alev, C. (2022). *In vitro* models of pre- and post-gastrulation embryonic development. *Current Opinion in Genetics & Development*, 77, 101985. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2022.101985>.
- ◆ Harris, J. (2019). Guest Editorial: Mary Warnock-An Appreciation. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics: CQ: The International Journal of Healthcare Ethics Committees*, 28(4), 582-583. <https://doi.org/10.1017/S0963180119000513>.
- ◆ ____ (2016, mayo 6). It's time to extend the 14-day limit for embryo research. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/commentisfree/2016/may/06/extend-14-day-limit-embryo-research>.
- ◆ Hengstschläger, M., & Rosner, M. (2021). Embryoid research calls for reassessment of legal regulations. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 356. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02442-2>.
- ◆ *Human Fertilisation and Embryology Act 1990*, (testimony of HFEA). Recuperado 29 de abril de 2023, de <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1990/37/contents>.

- ◆ HFEA. (2009). *Human fertilisation and embryology authority (2009)*. HFEA Licence Committee. <https://www.hfea.gov.uk/?wp-linkindex=12>.
- ◆ Hyun, I., Munsie, M., Pera, M. F., Rivron, N. C., & Rossant, J. (2020). Toward Guidelines for Research on Human Embryo Models Formed from Stem Cells. *Stem Cell Reports*, 14(2), 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.12.008>.
- ◆ Ishii, T. (2020). *The Regulation of Human Germline Genome Modification in Japan* (pp. 441-468). <https://doi.org/10.1017/9781108759083.017>
- ◆ (Israel) Egg Donation Law SH (2010) 2242 p. 520 (2010)., (2010). https://fs.knesset.gov.il/18/law/18_lsr_300729.pdf.
- ◆ Israel: Law Prohibiting Human Cloning Amended. (2016). *Library of Congress, Washington, D.C. 20540 USA*. <https://www.loc.gov/item/global-legal-monitor/2016-06-07/israel-law-prohibiting-human-cloning-amended/>.
- ◆ Israel: Prohibition of Genetic Intervention Extended. (2009). *Library of Congress, Washington, D.C. 20540 USA*. <https://www.loc.gov/item/global-legal-monitor/2009-10-20/israel-prohibition-of-genetic-intervention-extended/>.
- ◆ *Israel Public Health Regulations (Extra-Corporeal Fertilization), KT (1987) 5035 p. 978 (1987)*. (s. f.). GOV.IL. Recuperado 6 de julio de 2023, de https://www.gov.il/he/Departments/DynamicCollectors/gazette-official?skip=0&limit=10&BookletNum=5035&FolderType=3&PublishDate_to=1988-01-01.
- ◆ ISSCR. (2021). *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. ISSCR. <https://www.isscr.org/guidelines>.
- ◆ Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, Pub. L. No. Ley 14/2006, BOE-A-2006-9292 19947 (2006). <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/05/26/14>.
- ◆ Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, Pub. L. No. Ley 14/2007, BOE-A-2007-12945 28826 (2007). <https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14>.
- ◆ Lawford Davies, J. (2020). The Regulation of Human Germline Genome Modification in the United Kingdom. En A. Boggio, C. P. R. Romano, & J. Almqvist (Eds.), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies* (pp. 217-240). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108759083.008>.
- ◆ Lovell-Badge, R. (2021). Stem-cell guidelines: Why it was time for an update. *Nature*, 593(7860), 479-479. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01387-z>.
- ◆ 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., ... Zhai, X. (2021). ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports*, 16(6), 1398-1408. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.012>.
- ◆ Macintosh, K. L. (Ed.). (2018). Future Laws and Regulations. En *Enhanced Beings: Human Germline Modification and the Law* (pp. 146-156). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108557818.010>.
- ◆ ____ (2020). The Regulation of Human Germline Genome Modification in the United States. En A. Boggio, C. P. R. Romano, & J. Almqvist (Eds.), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies* (pp. 103-128). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108759083.005>.
- ◆ Marín Castán, M. (2021). Sobre el significado y alcance de los hitos más decisivos en el desarrollo de la bioética universal: El Convenio de Oviedo y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO. *Revista de Bioética y Derecho*, 52, 155-172. <https://doi.org/10.1344/rbd2021.52.34845>.

- ◆ Martínez, M. de la L. C. (2010). El principio de proporcionalidad terapéutica. *Cirugía Plástica*. https://www.academia.edu/22304328/EL_PRINCIPIO_DE_PROPORCIONALIDAD_TERAP%3%89UTICA.
- ◆ Matthews, K. R., & Morali, D. (2020). National human embryo and embryoid research policies: A survey of 22 top research-intensive countries. *Regenerative Medicine*, 15(7), 1905-1917. <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0138>.
- ◆ Matthews, K. R., & Rowland, M. L. (2011). Stem cell policy in the Obama age: UK and US perspectives. *Regenerative Medicine*, 6(1), 125-132. <https://doi.org/10.2217/rme.10.92>.
- ◆ Matthews, K. R. W., Wagner, D. S., & Warmflash, A. (2021). Stem cell-based models of embryos: The need for improved naming conventions. *Stem Cell Reports*, 16(5), 1014-1020. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.02.018>
- ◆ McCully, S. (2021). The time has come to extend the 14-day limit. *Journal of Medical Ethics*, medethics-2020-106406. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106406>.
- ◆ McLaren. (1984). Where to draw the line. *P Roy Inst*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=P+Roy+Inst&title=Where+to+draw+the+line&author=A+McLaren&volume=56&publication_year=1984&pages=101-121&
- ◆ NHMRC. (2017). *Directrices éticas sobre el uso de la tecnología de reproducción asistida* (1.ª ed.). NHMRC. <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/art>.
- ◆ NHMRC Embryo Research Licensing Committee. (2021). *NHMRC statement on iBlastoids* (issued: 18 March 2021. Revised 20 December 2021.). NHMRC. <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/news-centre/nhmrc-statement-iblastoids>.
- ◆ Nicol, D. (2020). The Regulation of Human Germline Genome Modification in Australia. En A. Boggio, C. P. R. Romano, & J. Almqvist (Eds.), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies* (pp. 543-567). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108759083.021>.
- ◆ Nicolas Jimenez. (2022). Investigación con muestras biológicas y biobancos. En *Manual de Bioderecho* (Dykinson, p. 10079).
- ◆ Nicolas, P., Etoc, F., & Brivanlou, A. H. (2021). The ethics of human-embryoids model: A call for consistency. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 99(4), 569-579. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02053-7>.
- ◆ Nuffield Council on Bioethics. (2017). *Human embryo culture: Discussions concerning the statutory time limit for maintaining human embryos in culture in the light of some recent scientific developments*. Nuffield Council on Bioethics. <https://www.nuffieldbioethics.org/>.
- ◆ Oduncu, F. S. (2003). Stem cell research in Germany: Ethics of healing vs. human dignity. *Medicine, Health Care, and Philosophy*, 6(1), 5-16. <https://doi.org/10.1023/a:1022585217710>.
- ◆ Pera, M. F. (2017). Human embryo research and the 14-day rule. *Development (Cambridge, England)*, 144(11), 1923-1925. <https://doi.org/10.1242/dev.151191>.
- ◆ *Prohibition of Genetic Intervention (Human Cloning and Genetic Manipulation of Reproductive Cells. Israel Law 5759-1999, SH 47. Rev. 2004, SH 340; 2009, SH 233; 2016, SH 882.* (2004). <http://www.hinxtongroup.org/docs/Israel.html>.
- ◆ Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act (2002, amended 2017) 144 (2002)., n.º Act.144. www.legislation.gov.au/Latest/C2017C00306.
- ◆ Prohibition of Human Cloning for Reproduction and the Regulation of Human Embryo Research Amendment Act (2006) 172 (2006)., n.º Act.172 (2006). www.legislation.gov.au/Details/C2006A00172.

- ◆ Pullicino, P., Richard, E. J., & Burke, W. J. (2020). Mass Production of Human «Embryoid» Cells from Developmentally Frozen Embryos: Is It Ethical? *The Linacre Quarterly*, 87(3), 347-350. <https://doi.org/10.1177/0024363920926013>.
- ◆ Redondo-García, A. (2022). La regla de los 14 días a debate: Un análisis crítico desde la bioética. *Revista de Bioética y Derecho*, 54, 103-119. <https://doi.org/10.1344/rbd2021.54.35556>.
- ◆ Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE Texto pertinente a efectos del EEE, 158 OJ L (2014). <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/spa>.
- ◆ Rep. Pascrell, B. (2019). *Text - H.R.1865 - 116th Congress (2019-2020): Further Consolidated Appropriations Act, 2020 (12/20/2019) [Legislation]*. <http://www.congress.gov/>.
- ◆ Research Involving Human Embryos Act (2002, amended 2016) 145 (2002), n.º Act.145 (2016). www.legislation.gov.au/Latest/C2016C00968.
- ◆ Revel, M. (2003). Human reproductive cloning, embryo stem cells and germline gene intervention: An Israeli perspective. *Medicine and Law*, 22(4), 701-732.
- ◆ Rivron, N., Pera, M., Rossant, J., Martinez Arias, A., Zernicka-Goetz, M., Fu, J., van den Brink, S., Bredenoord, A., Dondorp, W., de Wert, G., Hyun, I., Munsie, M., & Isasi, R. (2018). Debate ethics of embryo models from stem cells. *Nature*, 564(7735), 183-185. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07663-9>.
- ◆ Robertson, J. A. (2010). Embryo stem cell research: Ten years of controversy. *The Journal of Law, Medicine & Ethics: A Journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*, 38(2), 191-203. <https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2010.00479.x>.
- ◆ Rodriguez, S., Campo-Engelstein, L., Tingen, C., & Woodruff, T. (2011). An obscure rider obstructing science: The conflation of parthenotes with embryos in the Dickey-Wicker amendment. *The American Journal of Bioethics: AJOB*, 11(3), 20-28. <https://doi.org/10.1080/15265161.2010.546472>.
- ◆ Romeo Casabona. (2002). *El Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina* (1ª ed.). Comares. <http://www.dykinson.com/libros/el-convenio-de-derechos-humanos-y-biomedicina/8484446255/>.
- ◆ Rossant, J., & Tam, P. P. L. (2021). Opportunities and challenges with stem cell-based embryo models. *Stem Cell Reports*, 16(5), 1031-1038. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.02.002>.
- ◆ Sawai, T., Akatsuka, K., Okui, G., & Minakawa, T. (2022). The regulation of human blastoid research: A bioethical discussion of the limits of regulation. *EMBO Reports*, 23(10), e56045. <https://doi.org/10.15252/embr.202256045>.
- ◆ *SC 2004, c 2 | Assisted Human Reproduction Act*. Recuperado 29 de abril de 2023, de <https://www.canlii.org/en/ca/laws/stat/sc-2004-c-2/latest/sc-2004-c-2.html>.
- ◆ Schutgens, F., & Clevers, H. (2020). Human Organoids: Tools for Understanding Biology and Treating Diseases. *Annual Review of Pathology*, 15, 211-234. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611>.
- ◆ *Seishoku Hojo Iryō no Teikyō nado Oyobi Kore ni Yori Shussei Shita Ko no Oyako Kankei ni Kan Suru Minpō no Tokurei ni Kan Suru Hōritsu. Japan*, (2020). <http://www.sangiin.go.jp/japanese/joho1/kousei/gian/203/pdf/s1002030132030.pdf>.
- ◆ Sozen, B., Jorgensen, V., Weatherbee, B. A. T., Chen, S., Zhu, M., & Zernicka-Goetz, M. (2021). Reconstructing aspects of human embryogenesis with pluripotent stem cells. *Nature Communications*, 12(1), 5550. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25853-4>.
- ◆ Stem Cell Act (2002, amended 2017) 2277 (in German) (2002), n.º Act. 2277 (2017). www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.htmlGoogle Scholar.
- ◆ Tarazi, S., Aguilera-Castrejon, A., Joubbran, C., Ghanem, N., Ashouokhi, S., Roncato, F., Wildschutz, E., Haddad, M., Oldak, B., Gomez-Cesar, E., Livnat, N., Viukov, S., Lokshtanov, D., Naveh-Tassa, S., Rose, M., Hanna, S., Raanan, C., Brenner, O., Kedmi, M., ... Hanna, J. H. (2022). Post-gastrulation synthetic embryos

- generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell*, 185(18), 3290-3306.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.028>.
- ◆ UK Human Fertilisation and Embryology Act 1990 (1990, amended 2008) 37 (1990), Act37 (2008). www.legislation.gov.uk/ukpga/1990/37/contents.
 - ◆ Veenvliet, J. V., Bolondi, A., Kretzmer, H., Haut, L., Scholze-Wittler, M., Schifferl, D., Koch, F., Guignard, L., Kumar, A. S., Pustet, M., Heimann, S., Buschow, R., Wittler, L., Timmermann, B., Meissner, A., & Herrmann, B. G. (2020). Mouse embryonic stem cells self-organize into trunk-like structures with neural tube and somites. *Science (New York, N.Y.)*, 370(6522), eaba4937. <https://doi.org/10.1126/science.aba4937>.
 - ◆ Vianello, S., & Lutolf, M. P. (2020). *In vitro endoderm emergence and self-organisation in the absence of extraembryonic tissues and embryonic architecture*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.138883>.
 - ◆ Warnock, M. (1984). *Report of the committee of inquiry into human fertilisation and embryology* (Vol. 9314). HM Stationery Office.
 - ◆ Wernig, M., Meissner, A., Foreman, R., Brambrink, T., Ku, M., Hochedlinger, K., Bernstein, B. E., & Jaenisch, R. (2007). *In vitro* reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*, 448(7151), 318-324. <https://doi.org/10.1038/nature05944>.
 - ◆ Wilson, D. (2011). Creating the «ethics industry»: Mary Warnock, *in vitro* fertilization and the history of bioethics in Britain. *BioSocieties*, 6(2), 121-141. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2010.26>.
 - ◆ Yui, H., Muto, K., Yashiro, Y., Watanabe, S., Kiya, Y., Kamisato, A., Inoue, Y., & Yamagata, Z. (2022). Comparison of the 2021 International Society for Stem Cell Research (ISSCR) guidelines for «laboratory-based human stem cell research, embryo research, and related research activities» and the corresponding Japanese regulations. *Regenerative Therapy*, 21, 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.05.002>.
 - ◆ 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. (2019). Controlled modelling of human epiblast and amnion development using stem cells. *Nature*, 573(7774), 421-425. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1535-2>.

Fecha de recepción: 29 de abril de 2023

Fecha de aceptación: 3 de octubre de 2023

Fecha de publicación: 18 de octubre de 2023