


- Et enstemmig Bioteknologiråd mener at komplette/integrerte stamcellebaserte embryomodeller med delvis utviklet nervesystem eller teoretisk samme potensial for videre utvikling som embryo blitt til ved befruktning må reguleres på tilsvarende måte. Det er kommet flere nye embryomodeller til de siste årene og det er stor variasjon i hvor like ulike embryomodeller er det humane embryoet. Å definere når de komplette integrerte embryomodeller er like nok embryo fra befruktet egg til at det bør reguleres tilsvarende vil kreve en faglig utredning. Bioteknologirådet samarbeider svært gjerne med relevante forskningsmiljøer, og myndigheter i en prosess med å gjennomgå lovverket og for å gi mer konkrete anbefalinger om hvordan forskning på stamcellebaserte embryo kan reguleres.

Med vennlig hilsen



Ole Frithjof Norheim
leder



Petter Frost
direktør

Saksbehandlere: Stine Hufthammer Indrelid

Vedlegg: Oversikt ulike typer humane embryomodeller

Referanser

1. ESHRE -European Society of Human Reproduction and Embryology. *ART fact sheet, data 2018 [Press release]*. Available from: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources>.
2. Warnock, M., *St Catherine's College Seminars: The Warnock report*. British Medical Journal (Clinical research ed.), 1985. **291**(6489): p. 187-189.
3. Hyun, I., A. Wilkerson, and J. Johnston, *Embryology policy: Revisit the 14-day rule*. Nature, 2016. **533**(7602): p. 169-171.
4. Catholic Church, C.p.D.F., *Donum vitae, instruction on respect for human life in its origin and on the dignity of procreation : replies to certain questions of the day*. 1987, London: Catholic Truth Society.
5. Georg, R.P. and C. Tollefsen, *Embryo: A Defense of Human Life* 2011: Witherspoon Institute.
6. Jaworska, A. and J. Tannenbaum, *The Grounds of Moral Status*. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2021 Edition), 2021.
7. Foss, G.S., *Åpent møte: Religion og bioteknologi*, in *GENialt*. 2007, Bioteknologinemnda.
8. Bioteknologinemnda, *Preimplantasjonsdiagnostikk og forskning på befruktede egg, Rapport fra åpen høring 26. april 2006-2007*. 2007.
9. Macer, D.R.J., *Shaping Genes: Ethics, Law and Science of Using New Genetic Technology in Medicine and Agriculture*. 1990, Eubios Ethics Institute.
10. Little, M.O., *Abortion and the Margins of Personhood*. Rutgers LJ, 2007. **39**: p. 331.
11. Bioteknologiloven, *Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m.* 2003.
12. Helse og omsorgsdepartementet, *Orientering om endringer i bioteknologiloven*. 19. juni 2020.
13. Matthews, K.R. and D. Morali, *National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries*. Regen Med, 2020. **15**(7): p. 1905-1917.
14. ISSCR, *Guidelines for stem cell research and clinical translation*. 2016.
15. Deglincerti, A., et al., *Self-organization of the in vitro attached human embryo*. Nature, 2016. **533**(7602): p. 251-4.
16. Shahbazi, M.N., et al., *Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues*. Nature Cell Biology, 2016. **18**(6): p. 700-708.
17. Clark, A.T., et al., *Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines*. Stem Cell Reports, 2021. **16**(6): p. 1416-1424.
18. Connor, S., *Inside the 'black box' of human development*, in *The Guardian*. 2016.
19. Harris, J., *It's time to extend the 14-day limit for embryo research*, in *The Guardian*. 2016.
20. Cavaliere, G., *A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research*. BMC Medical Ethics, 2017. **18**(1): p. 38.
21. Appleby, J.B. and A.L. Bredenoord, *Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule?* EMBO Mol Med, 2018. **10**(9).
22. Chan, S., *How and Why to Replace the 14-Day Rule*. Curr Stem Cell Rep, 2018. **4**(3): p. 228-234.
23. Powell, K., *What's next for lab-grown human embryos?* Nature News, 2021.
24. Warnock, M., *Should the 14-day limit on human embryo research be extended?* BioNews, 2017, in *BioNews*. 2017: https://www.bionews.org.uk/page_95833.

25. Blackshaw, B.P. and D. Rodger, *Why we should not extend the 14-day rule*. Journal of Medical Ethics, 2021. **47**(10): p. 712-714.
26. Lovell-Badge, R., et al., *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update*. Stem Cell Reports, 2021. **16**(6): p. 1398-1408.
27. ISSCR, *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. 2021.
28. Baylis, F., et al., *Human Germline and Heritable Genome Editing: The Global Policy Landscape*. The CRISPR Journal, 2020. **3**(5): p. 365-377.
29. Sawai, T., et al., *The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters?* EMBO reports, 2020. **21**(8): p. e50984.
30. Hurlbut, J.B., et al., *Revisiting the Warnock rule*. Nature Biotechnology, 2017. **35**(11): p. 1029-1042.
31. McCully, S., *The time has come to extend the 14-day limit*. Journal of Medical Ethics, 2021. **47**(12): p. e66.
32. Nuffield Council on Bioethics, *Human embryo culture - Discussions concerning the statutory time limit for maintaining human embryos in culture in the light of some recent scientific developments*. 2017.
33. Warmflash, A., et al., *A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells*. Nature Methods, 2014. **11**(8): p. 847-854.
34. Yu, L., et al., *Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 620-626.
35. Liu, X., et al., *Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 627-632.
36. Amadei, G., et al., *Synthetic embryos complete gastrulation to neurulation and organogenesis*. Nature, 2022.
37. Tarazi, S., et al., *Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs*. Cell, 2022. **185**(18): p. 3290-3306.e25.
38. Rivron, N.C. and M. Pera, *Debate ethics of embryo models from stem cells*. Nature, 2018. **564**: p. 183-185.
39. Oviedokonvensjonen, *Convention on Human Rights and Biomedicine, ETS no. 164, Oviedo 4.april 1997*, ETS European Treaty Series 1997.
40. Bioteknologinemda, *Innspill til revisjon av bioteknologiloven -- forskning på befruktede egg*. 2006.
41. Nicolas, P., F. Etoc, and A.H. Brivanlou, *The ethics of human-embryoids model: a call for consistency*. J Mol Med (Berl), 2021. **99**(4): p. 569-579.
42. Bioteknologirådet, *Forskning på syntetiske menneskelige enheter med embryolignende trekk (sheefs)*. 2018.
43. Kagawa, H., et al., *Human blastoids model blastocyst development and implantation*. Nature, 2022. **601**(7894): p. 600-605.
44. Sawai, T., et al., *The regulation of human blastoid research*. EMBO reports, 2022. **23**(10): p. e56045.

Stamcellebaserte modeller for det humane embryoet

Dagens stamcellebaserte modeller for menneskeembryo kan deles i ulike typer. De ulike modellene har forskjellige egenskaper og begrensninger, og hver modell representerer kun et kort tidsvindu i embryoets utvikling (Ravindran 2021, van den Brink and van Oudenaarden 2021, Bao, Cornwall-Scoones et al. 2022, Fu, Warmflash et al. 2021)

Milepæler i embryoets utvikling

Befruktning

Implantasjon

Primitivstreken dannes, gastrulering

Nevruleringen begynner

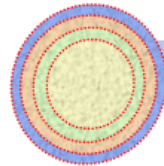
Humane stamcellebaserte
embryomodeller



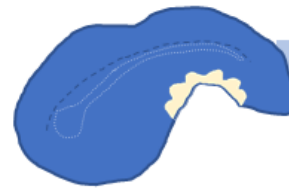
Blastoide



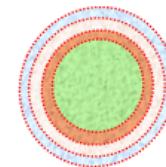
3D Post-implantasjon amnionisk embryoide (PASE):



2D-Gastruloide



3D-Gastruloide



2D Nevruoloide

Figur: Stine Hufthammer Indrelid/Bioteknologirådet. Tilpasset fra Fu, Warmflash et al. (2021)

Stamcellebaserte modeller for å studere human embryoutvikling før implantasjon:

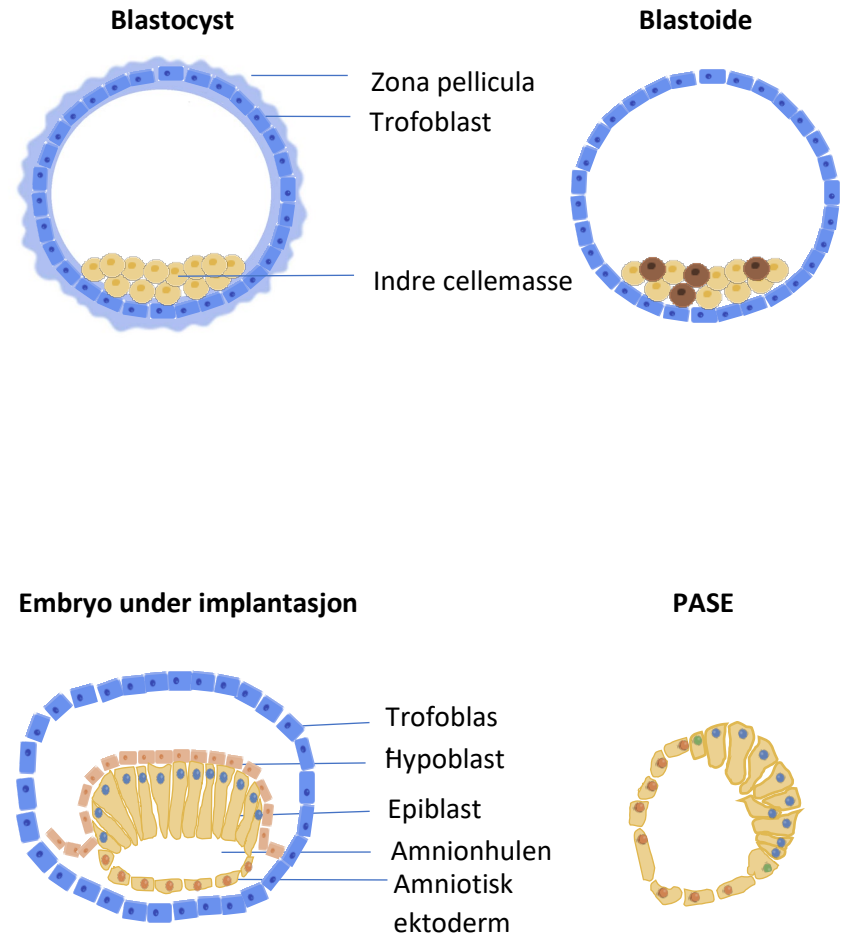
Blastoider

Blastoider er en ansamling av stamceller som ligner blastocysten, et tidlig embryostadie som forekommer dag 5-6 etter befruktning. Blastoider er utviklet med utgangspunkt i humane pluripotente stamceller (Yu, Wei et al. 2021), og fra reprogrammerte humane kroppsceller (Liu, Tan et al. 2021). Blastoidene inneholder celletyper som ligner alle de tre celletypene som finnes i blastocysten: både dem som danner selve embryoet, og ekstra-embryonale celletyper som ligner dem som hos normale embryo danner morkake og plommesekken. **Blastoiden** danner spontant den første av embryoets akser, trofektoderm, (cellelaget ansvarlig for implantasjonen i livmoren) og har evne til å feste seg til endometrieceller *in vitro* og kan dermed modellere det første trinnet i implantasjonen (Kagawa, Javali et al. 2022). Blastoider skiller seg fra blastocyster ved at de også inneholder en liten andel celler som mangler analoger i blastocysten. Blastocyster danner heller ikke zona pellucida, den ytre kapselen som omgir den voksende eggcellen frem til implantasjon. Dessuten avviker videre utvikling etter *in vitro* implantasjon og frem til dag 13 fra den videre utviklingen hos et normalt embryo.

Stamcellebaserte modeller for å studere human embryoutvikling etter implantasjonen:

3D Post-implantasjon amnionisk embryoide (PASE):

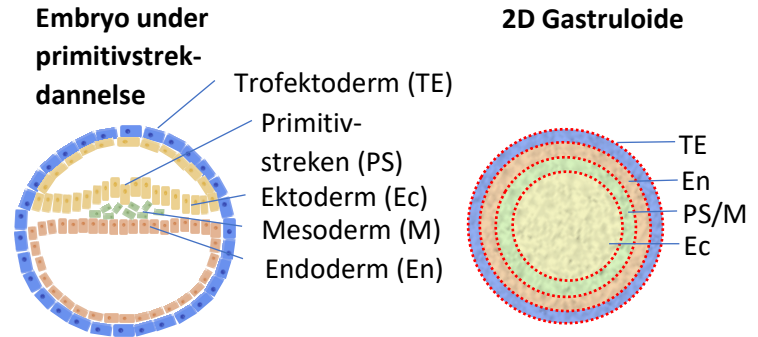
3D PASE-modellen er basert på menneskelige embryonale stamceller og modellerer flere hendelser i embryoutviklingen knyttet til dannelse av fostersekken (Shao, Taniguchi et al. 2017). Uten mors-, eller ekstraembryonale vev, organiserer PASE seg selv til en cystelignende asymmetrisk struktur med kollumnære celler som minner om epiblast på den ene side og amniotiske celler på den andre side. Ved videre utvikling initierer PASE en prosess som ligner dannelse av primitivstrekk



Modeller for å studere embryo under og kort tid etter gastrulering:

2D Gastruloider

Pluripotente embryonale stamceller (ES) dyrket på spesielle celleplater med en mønstret overflate kan organisere seg spontant i et radiale mønster og danne de samme karakteristiske celletyper som også opptrer under embryoutviklingen med ett ytre lag av trofektodermceller, en indre ring av ektodermale celler med mesodermale celler og endodermale celler som danner to lag i midten. 2-D gastruloiden viser også tegn til primitivstrekdannelse (Warmflash, Sorre et al. 2014). Modellen har de riktige celletypene, men mangler den tredimensjonale organiseringen hos embryoet.

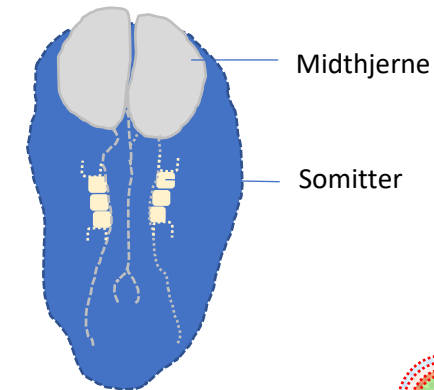


3D gastruloider

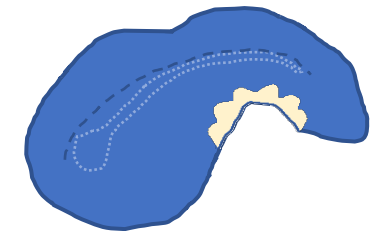
3D gastruloider er tredimensjonale ansamlinger av celler som under riktige kulturbetingelser danner embryolignende strukturer med tre kroppsakser og presis organisering av ulike celletypene fra embryoets tre kimlag. Fra humane embryonale stamceller er det laget gastruloider som ligner humane embryostadier ca. dag 20-21 etter befruktning (Moris, Anlas et al. 2020).

Genuttryksanalyse viser at gastruloidene danner organiserte vev, de viser tegn til dannelse av somitter, «urvirvlene» som senere skal gi opphav til bla. ryggsøyle, ribbein, og ryggmuskulatur, men mangler embryoets morfologi, danner ikke forløpere til hjerneceller, og mangler ekstraembryonale vev nødvendig for implantasjon og videre utvikling.

Carnegie-stadie 9 embryo

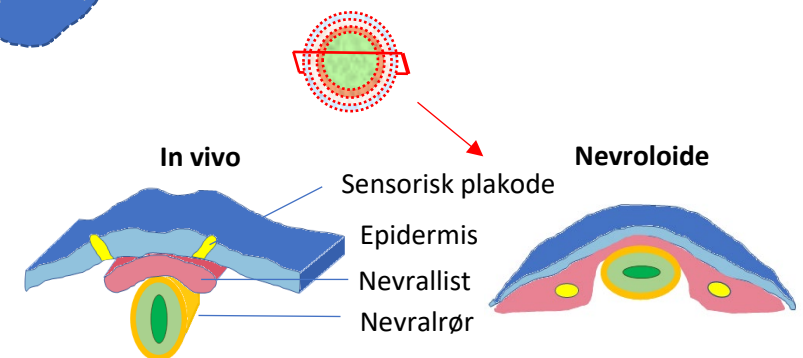


3D Gastruloide



Nevroluider

2D-Gastruloide teknikken er også videreutviklet for å simulere det første trinnet i nevruleringen, prosessen der nevrallrøret dannes (Haremaki, Metzger et al. 2019). Ved å gi 2D gastruloider de riktige kjemiske signalene kan man også få stamcellene til å danne rosett-lignende strukturer som inneholder forløpere til nerveceller, nevrallist, sensoriske plakoder og epidermis. Modellen mangler den tredimensjonale organiseringen hos embryoet.



Referanser i vedlegg

- Fu, J., A. Warmflash and M. P. Lutolf (2021). "Stem-cell-based embryo models for fundamental research and translation." Nature Materials **20**(2): 132-144.
- Bao, M., J. Cornwall-Scoones and M. Zernicka-Goetz (2022). "Stem-cell-based human and mouse embryo models." Current Opinion in Genetics & Development **76**: 101970.
- Haremakei, T., J. J. Metzger, T. Rito, M. Z. Ozair, F. Etoc and A. H. Brivanlou (2019). "Self-organizing neuruloids model developmental aspects of Huntington's disease in the ectodermal compartment." Nature Biotechnology **37**(10): 1198-1208.
- Kagawa, H., A. Javali, H. H. Khoei, T. M. Sommer, G. Sestini, M. Novatchkova, Y. Scholte op Reimer, G. Castel, A. Bruneau, N. Maenhoudt, J. Lammers, S. Loubersac, T. Freour, H. Vankelecom, L. David and N. Rivron (2022). "Human blastoids model blastocyst development and implantation." Nature **601**(7894): 600-605.
- Liu, X., J. P. Tan, J. Schröder, A. Aberkane, J. F. Ouyang, M. Mohenska, S. M. Lim, Y. B. Y. Sun, J. Chen, G. Sun, Y. Zhou, D. Poppe, R. Lister, A. T. Clark, O. J. L. Rackham, J. Zenker and J. M. Polo (2021). "Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids." Nature **591**(7851): 627-632.
- Moris, N., K. Anlas, S. C. van den Brink, A. Alemany, J. Schröder, S. Ghimire, T. Balayo, A. van Oudenaarden and A. Martinez Arias (2020). "An in vitro model of early anteroposterior organization during human development." Nature **582**(7812): 410-415.
- Ravindran, S. (2021). Embryo-like models shed fresh light on human development. Nature.
- Shao, Y., K. Taniguchi, R. F. Townshend, T. Miki, D. L. Gumucio and J. Fu (2017). "A pluripotent stem cell-based model for post-implantation human amniotic sac development." Nature Communications **8**(1): 208.
- van den Brink, S. C. and A. van Oudenaarden (2021). "3D gastruloids: a novel frontier in stem cell-based in vitro modeling of mammalian gastrulation." Trends in Cell Biology **31**(9): 747-759.
- Warmflash, A., B. Sorre, F. Etoc, E. D. Siggia and A. H. Brivanlou (2014). "A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells." Nature Methods **11**(8): 847-854.
- Yu, L., Y. Wei, J. Duan, D. A. Schmitz, M. Sakurai, L. Wang, K. Wang, S. Zhao, G. C. Hon and J. Wu (2021). "Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells." Nature **591**(7851): 620-626.