

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo HOD

Kopi: Helsedirektoratet

Vår ref.: 2024/33-4

Deres ref.: 22/4601

Dato: 04.10.2024

Forskning på humane stamcellebaserte embryomodeller, kloning mm. Behov for klar regulering i bioteknologiloven

Denne uttalelsen er en del av Bioteknologirådets evaluering av bioteknologiloven. Rådet uttaler seg her om bioteknologilovens kapittel 3, og mer konkret om paragraf 3-3 til 3-6 og regler for forskning på stamceller, kloning og embryomodeller. Kapittel 3 drøftes i lys av den teknologiske og vitenskapelige utviklingen som har skjedd parallelt med, eller etter, forrige lovevaluering, og aktuell internasjonal debatt om etikk og uklarheter knyttet til manglende regulering av forskning på stamcellederiverte embryomodeller. Denne uttalelsen ble diskutert på rådsmøtene i juni og september 2024.

Dagens regulering av forskning på befruktet egg (embryoforskning), bioteknologilovens paragraf 3.1 og 3.2, er drøftet i en separat uttalelse.

Når bioteknologiloven skal evalueres er det viktig at norske myndigheter oppdaterer loven slik at dagens uklarheter rundt regulering av forskning på humane embryomodeller fjernes, samt vurderer om også forskning på stamcellebaserte embryomodeller bør reguleres separat i Bioteknologiloven

1 Oppsummering av Bioteknologirådets anbefalinger

Stamcellebaserte embryomodeller er ikke nevnt i bioteknologiloven og det er i dag ikke klart hvordan forskning på slike stamcellebaserte embryomodeller er regulert.

Et samlet Bioteknologiråd mener at forskning på stamcellebaserte embryomodeller må reguleres og at dette skal reguleres ulikt fra forskning på embryo. Vi anbefaler at det utredes hvordan bioteknologilovens kapittel 3 om forskning kan utvides med en egen regulering av forskning på stamcellebaserte embryomodeller

Et samlet Bioteknologirådet mener at utredningen særlig må komme med forslag til:

- regelverk som gir mer fleksibel adgang til forskning på stamcellebaserte embryomodeller enn forskning på embryo.

- separate og tydelige definisjoner av embryo og stamcellebaserte embryomodeller som samsvarer med internasjonale betegnelser
- et lovverk som er utformet slik at det i fremtiden også kan fange opp eventuelle embryomodeller som i tilstrekkelig grad ligner hele embryoer og senere stadier av embryonal utvikling.
- om dagens §3-5 Forbud mot framstilling av menneskeembryoer ved kloning kan fjernes. Et forbud mot reproduktiv kloning (å fremstille nye individer ved kloningsteknologier) er allerede ivaretatt i bioteknologilovens § 3-6. Et fortsatt forbud mot å fremstille ethvert embryo for forskningsformål alene vil være ivaretatt i § 3-2 dersom begrepet «befruktet egg»/«å befrukte egg» blir erstattet med «embryo»/«å fremstille embryo» slik Bioteknologirådet har anbefalt i en tidligere uttalelse [1].

2 Bakgrunn

Forskning på menneskets tidlige embryonale utvikling har lenge vært begrenset til forskning på befruktede egg. Grunnet teknologiske vanskeligheter med å dyrke menneskelige embryoer, og etiske og regulatoriske grenser for slik embryoforskning, er det fortsatt mye vi ikke vet om menneskets tidlige embryonale utvikling. Særlig er det mye vi ikke vet om den embryonale perioden dag 14-28 etter befruktning, og perioden omtales derfor ofte som en «svart boks» i embryoutviklingen.

I løpet av det siste tiåret har et nytt forskningsfelt oppstått der stamceller brukes til å lage strukturer som (i svært ulik grad) ligner menneske- og dyreembryo. Slike stamcellebaserte embryomodeller tilbyr forskerne et verktøy som gjør det mulig å teste hypoteser og fremskaffe kunnskap om embryonal utvikling, uten bruk av embryo.

2.1 Embryomodeller - nytt verktøy for embryoforskning

Humane embryomodeller kan lages i stort antall, de kan modifiseres genetisk, eller manipuleres fysisk i laboratoriet og kan derfor være svært nyttige forskningsmodeller for studier av menneskelig embryoutvikling og årsaker til for eksempel tidlige spontanaborter [2]. På sikt tror noen også at humane stamcellebaserte embryomodeller kan få stor biomedisinsk betydning, blant annet som en kilde til celler, vev og organer. Disse forskningsmodellene kan være et mer etisk akseptabelt alternativ til å forske på menneskeembryoer eller å bruke dyremodeller, men de reiser også sine egne etiske og juridiske/regulatoriske spørsmål.

Forskningsfeltet har utviklet seg svært raskt. Den første embryomodellen som ble utviklet i 2014 inneholdt de samme celletypene som kjennetegner et tidlig embryo, men var strukturelt sett svært enkel. Men i årene etter 2014 er det utviklet en rekke ulike stamcellebaserte embryomodeller som økende grad ligner hele embryo etter befruktning, og stadig senere embryonal utvikling.

I 2018 kom Bioteknologiråd med en uttalelse om «Syntetiske menneskelige enheter med embryolignende trekk» der rådet satte søkelys på humane stamcellebaserte embryomodeller [3]. Bioteknologirådet forutså allerede da at fremtidige forskningsmodeller kan komme til å skape både etiske og regulatoriske utfordringer.

Fire år senere, i 2022, uttalte Bioteknologirådet seg på ny om stamcellebaserte embryomodeller[4]. Her påpeker rådet blant annet at det er uklart om, og hvordan, forskning på slike embryomodeller er regulert i Norge. I uttalelsen anbefalte Bioteknologirådet at regelverket for forskning på humane embryo presiseres for å gjøre det klart hvordan forskning på stamcellebaserte embryomodeller er regulert.

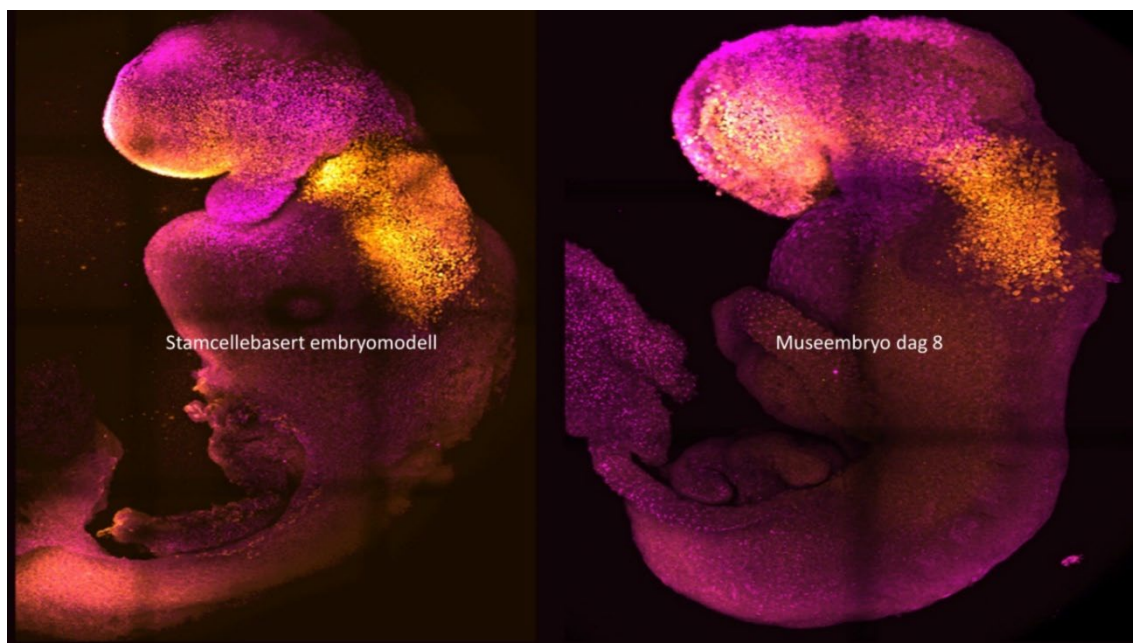
I de fire årene mellom disse to uttalelsene skjedde flere teknologiske gjennombrudd på feltet: I 2021 publiserte to ulike forskningsgrupper resultater fra sine arbeider med å utvikle stamcellebaserte strukturer som ligner den menneskelige blastocysten, et utviklingsstadium ca. dag 5-6 etter befruktning [5, 6], tilsvarende omtrent det tidspunktet da et naturlig embryo vil feste seg i livmoren ved en vellykket graviditet. Disse embryomodellene, kalt blastoider, var til da den mest sofistikerte og komplette modellen for menneskeembryoer.

I 2022 kom en ny utvikling på feltet som fikk stor oppmerksomhet verden over. Ved å kombinere embryonale stamceller fra mus med celletyper som hos embryoet skal danne morkake og andre støttevev, og ved bruk av en «kunstig livmor», klarte to ulike forskningsgrupper fra henholdsvis USA/Storbritannia og Israel å dyrke frem embryomodeller som ligner museembryo tilsvarende et utviklingsstadium på ca. dag 8.5. Dette er nær ett halvgått musesvangerskap, som er på ca. 20 dager. ETX-museembryomodellene er bemerkelsesverdig sofistikerte. For et utrent øye ligner de til forveksling museembryoer (se figur 1), med anlegg til lemmer, tarm, sentralnervesystem med hjernestrukturer, bankende hjerter, og til og med egne kimeceller (cellene som skal gi opphav til kjønnsceller)[7, 8]. Forskeren bak disse modellene jobber nå med å dyrke embryomodeller fra menneskelige stamceller, med mål om å bruke humane embryomodeller som forskningsmodeller, men også med håp om at slike modeller i fremtiden kan bli en kilde til celler, vev, og organer for transplantasjon [9]

I 2023 publiserte en rekke forskningsgrupper eksempler på menneskelige embryomodeller som ligner embryostadier etter implantasjon i livmor. Fagmiljøene ser det som sannsynlig at det de neste årene vil bli mulig å utvikle menneskelige embryomodeller så avanserte at de kan gjennomgå videre utvikling [2]. Det kan tenkes at slike embryomodeller i fremtiden kan utvikle egenskaper som likestiller dem med embryo eller kan oppnå evne til å utvikle seg videre til levende individer.

Internasjonalt etterlyser både bioetikere og forskningsmiljøene som jobber med stamcelleforskning og embryomodeller regulering av forskningsfeltet [10-12]. Den internasjonale stamcelleforskerforeningen ISSCR har hatt en viktig stemme i denne sammenheng, med sitt forslag til retningslinjer for forskning på stamcellebaserte embryomodeller fra 2021 [2, 13].

De fleste land mangler i dag et klart regelverk for forskning på stamcellebaserte embryomodeller og flere land jobber det nå med å få plass regler for denne typen forskning. I Norge er det bioteknologiloven som regulerer forskning på embryo fremstilt ved befruktning, men loven nevner ikke stamcellebaserte embryomodeller. Det er derfor uklart om, og i tilfelle hvordan, slike embryomodeller er regulert.



Figur 1. Til høyre et museembryo dag 8.5 etter befruktning. Til venstre en embryomodell laget fra musestamceller. Embryomodellen har både bankende hjerte, anlegg til sentralnervesystem med begynnende hjernestrukturer og forløpere til egne kjønnsceller. Foto: Nature/Magdalena Zernicka-Goetz lab.

2.2 Embryomodeller - Stor variasjon i ulike modeller

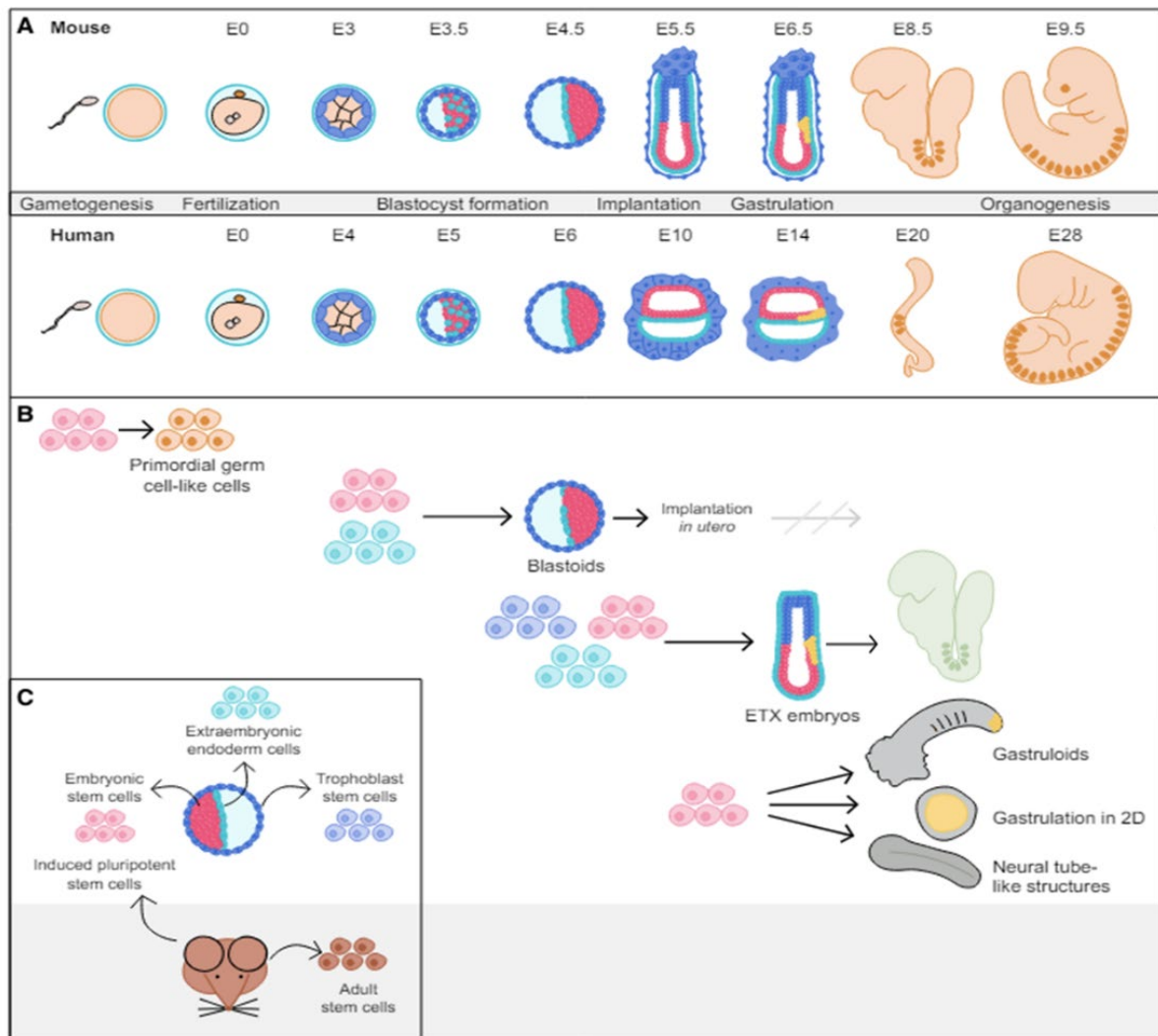
Stamcellebaserte embryomodeller for menneske- og dyreembryo kan lages med utgangspunkt i stamceller fra ulike kilder (se 2.2.1). Utviklingen til embryolignende strukturer er mulig ved å utnytte stamcellenes iboende potensial til celledeling, selvorganisering og til å danne alle de mange ulike celletypene i kroppen.

Det er stor variasjon i de typene embryomodeller som hittil har blitt utviklet (Se figur 2 for eksempler):

- De kan lages med utgangspunkt i stamceller fra svært ulike kilder, som reprogrammerte kroppsceller fra en pasient, eller fra et overtallig embryo donert til forskning.
- De kan ha svært ulikt utviklingspotensiale.
- De kan etterligne embryo på ulike stadier av embryonal utvikling
- De kan i ulik grad representere kun deler av, eller hele embryo
- De kan mangle nødvendige celletyper/ støttevev for videre utvikling, eller de kan være supplert med støtteceller nødvendig for implantasjon og videre utvikling.

Ulike modeller har ulike egenskaper, fordeler og begrensninger og kan kategoriseres basert på hvilke celletyper som har gitt opphav til modellen, hvilket utviklingsstadium de representerer og i hvor stor grad de representerer hele, eller bare deler av et embryo.

Ingen embryomodeller som så langt er utviklet, fra verken menneske-, muse- eller ape­stamceller er identiske med embryo blitt til ved befruktning, og ingen modeller har så langt vist evnen til utvikling til et levende dyr eller menneske



Figur 2. Eksempler på noen ulike stamcellebaserte embryomodeller utviklet fra stamceller fra mus og menneske. Celletypene som er opphav til modellene, er markert. A) Embryonal utvikling hos mus (øverst) og menneske (nederst), inkludert tidslinje (E=antall dager etter befruktningstidspunkt). B) Viser stamcellebaserte embryomodeller utviklet for å etterligne ulike stadier av embryonal utvikling hos mus og menneske (blastoider, gastruloider og ETX embryo) og celletypene som er brukt for å lage dem. C) Viser opphavet til stamceller som brukes for å lage stamcellebaserte embryomodeller. Embryonale stamceller (ESC) (rosa) fremstilles fra den indre cellemassen hos en blastocyst (et tidlig embryo). Embryomodellene kan også være tilført andre celletyper fra blastocysten som er nødvendig for at et embryo skal kunne implanteres i livmor og utvikle seg videre (blå og turkise celler). En annen kilde til stamceller som kan brukes for å lage embryomodeller er kroppsceller (brune) som reprogrammeres til å bli til stamceller med samme utviklingspotensial som embryonale stamceller. Disse kalles etter reprogrammering induerte pluripotente stamceller (iPSC). Figur er fra Gupta et al. (2021) CC-BY4.0 modifisert ved at ETX-musembryomodell fra 2022 er lagt til (i lysegrønt).

2.2.1 Ulike kilder til stamcellebasert embryomodeller

Stamcellebaserte embryomodeller kan lages med utgangspunkt i pluripotente¹ stamceller fra ulike kilder (se fig. 2C)

- Pluripotente stamceller kan høstes fra et tidlig embryo og kalles da pluripotente **embryonale stamceller (ESC)**. Når embryonale stamceller høstes fra et embryo fører det til at embryoet ødelegges. ESC vil ikke være genetisk identisk med noe levende menneske, men vil dele halvparten av sitt genetiske materiale med den som bidro med sædcellen og halvparten med den som bidro med eggcellen.
- Pluripotente stamceller kan også lages ved å «reprogrammere» spesialiserte kroppsceller fra ett født individ tilbake til en pluripotent tilstand. Slike reprogrammerte kroppsceller kalles **induserte pluripotente stamceller (iPSC)**. iPSC kan for eksempel lages med utgangspunkt i etablerte kommersielle cellelinjer eller en hudbiopsi fra en voksen person, og fører ikke til ødeleggelse av et embryo. iPSC vil være genetisk identisk med personen kroppscellene ble hentet fra.

I tillegg til pluripotente stamceller kan embryomodeller også være supplert med andre celletyper nødvendig for å danne vev som trengs for implantasjon og videre utvikling hos et embryo.

2.2.2 Integrerte og ikke-integrerte embryomodeller

Den internasjonale stamcelleforskerforeningen ISSCR foreslår i sine retningslinjer fra 2021 å trekke et skille mellom stamcellebaserte embryomodeller basert på strukturell kompleksitet, og antatt potensial til videre utvikling [2]. Flere av de humane embryomodellene som er utviklet representerer kun deler av et humant embryo eller spesifikke sider ved menneskelig embryoutvikling. De kan mangle tredimensjonale organisering, morfologiske strukturer, celletyper eller vev som kjennetegner embryo blitt til ved befruktning. ISSCR bruker betegnelsen «ikke-integrerte embryomodeller» om embryomodeller som mangler celletyper nødvendig for implantasjon og ytterligere utvikling 2.

Noen eksempler på ikke-integrerte humane modeller:

- 2D Gastruloider laget fra embryonale stamceller dyrket på spesielle celleplater med mønstret overflate som selv-organisere seg i et radiale mønster. Modellene danner de samme karakteristiske typene celler som også opptrer under embryoutviklingen, men mangler den tredimensjonale organiseringen til et embryo [15]
- 3-D gastruloider er tredimensjonale ansamlinger av celler som under de riktige kulturbetingelsene danner embryolignende strukturer og etterligner utviklingsstadier ved gastrulering. Modellene mangler den fremre delen der hjernen/hodet normalt ville utviklet seg og utvikler ikke ekstraembryonalt støttevev nødvendig for implantasjon i livmor [16].

¹ **Pluripotente** stamceller er stamceller som har evnen til å bli til alle de ulike celletypene som finnes i et embryo, foster eller en utviklet organisme, men som mangler evne til å danne morkake, og ulike støttevev nødvendig for den videre utviklingen.

Andre embryomodeller er laget for å representere den integrerte utviklingen til embryoet i livmoren og kalles derfor «integrerte embryomodeller» [2]. De inneholder relevante embryonale og ekstra-embryonale celletyper og strukturer man antar er nødvendige for at embryoer kan gjennomgå videre integrert utvikling.

- Blastoider er integrerte embryomodeller som ligner blastocysten, et tidlig utviklingstrinn som for mennesker opptrer dag 5-6 etter befruktning. Blastoider inneholder både celletypene som danner selve embryoet og de ekstra-embryonale celletypene nødvendig for å danne morkake og plommesekken. De er av samme størrelse, inneholder samme antall celler, og er strukturelt like humane blastocyster, og går også gjennom den samme sekvensen av utviklingstrinn. Men blastoidene mangler kapselen (zona pellucida) som omgir embryoet frem til implantasjonen, og inneholder også noen celletyper som ikke direkte svarer til celler som finnes i blastocysten.

Det er også utviklet blastoider fra stamceller fra mus og aper. Blastoider utviklet fra musestamceller kan feste seg til livmorceller (endometrieceller) *in vitro*, og kan slik også etterligner det første trinnet utviklingen rundt embryoets implantasjon i livmor [17]. I 2023 viste kinesiske forskere at apeblastoider satt inn i livmoren til apehunner kan feste seg i livmorslimhinnen og danne gestasjonssekk [18], det væskefylte hulrommet omkring embryoet som er første tegn til graviditet synlig på ultralyd. For både museblastoider og apeblastoider stopper imidlertid utviklingen opp, og blastoidene er ikke i stand til videre utvikling til fostre.

2.3 Bruk av humane embryomodeller i forskning

Embryomodeller kan for mange formål erstatte bruken av overtallige embryo i forskning. Moris et al. (2021) oppsummerer flere mulige bruksområder både i grunnforskning, men også for mulige biomedisinske anvendelser [19]:

- Stamcellebaserte embryomodeller er verdifulle modeller innen utviklingsbiologisk grunnforskning. Forskning i slike modeller kan bidra til kunnskap om hvordan celler spesialiseres og danner ulike celletyper og vev under utviklingen.
- Stamcellebaserte modeller har også stort potensial innen forskning på reproduksjon, og kan bidra til ny kunnskap om mekanismer bak, og årsaker til tidlig svangerskapstap. Kunnskap som kan bidra til utvikling av nye metoder for assistert befruktning, eller å forbedre eksisterende metoder.
- Fordi embryomodeller kan lages i stort antall kan de også være nyttige som *in vitro* screening verktøy. Genetisk identiske modeller kan brukes for å undersøke hvordan miljøgifter og legemidler påvirker det tidlige embryoet.
- Modellene kan også modifieres genetisk, eller utsettes for miljøvariabler og brukes til å studere genfunksjon eller hvordan ulike genetiske og epigenetiske faktorer kan bidra til medfødte tilstander.
- Fordi pluripotente stamceller kan lages fra en pasients kroppsceller er det også mulig å lage embryomodeller med den samme genetiske bakgrunnen som en pasient. Dette kan utnyttes for å studere om individuelle genetiske varianter bidrar til sykdomsmekanismer eller å teste ut hvordan et gitt legemiddel vil virke i en pasients egen genetiske bakgrunn.

- Man kan også tenke seg forskning som muliggjør at man i fremtiden, fra en pasient kan utvikle embryomodeller som utgangspunkt for å lage celler eller vev regenerativ medisin eller som celleterapi.

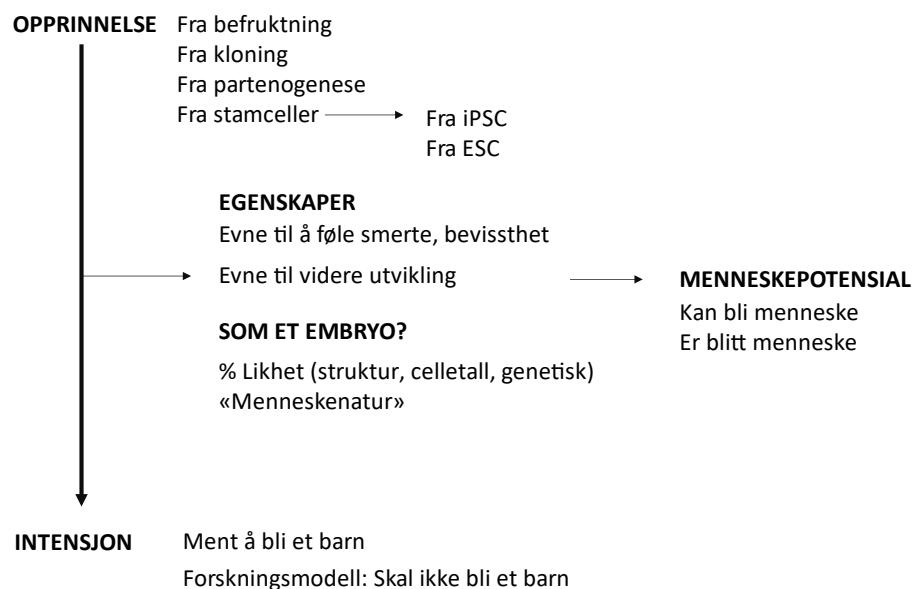
2.4 Embryo og embryomodeller- ulik moralsk og juridisk status?

At menneskeembryoer for mange har en spesiell status er bakgrunnen for at forskning på befruktet egg er begrenset til de første 14-dagene etter befruktning og strengt regulert i mange land.

Humane stamcellebaserte embryomodeller kan være et mer tilgjengelig og etisk akseptabelt alternativ til forskning på tidlig menneskelig utvikling. Men ulike embryomodeller reiser også egne etiske og regulatoriske spørsmål. Hvordan skal vi forstå embryomodellenes moralske status? Er de celler dyrket i kultur, er de embryo, eller noe annet enn celler og embryo? Og hvordan bør forskning på embryomodeller reguleres annerledes enn embryo?

2.4.1 Hvilke hensyn kan ha betydning for synet på hvordan forskningen bør reguleres?

Mange ulike hensyn kan være avgjørende for synet på hvordan forskning på embryo og stamcellebaserte embryomodeller bør reguleres (Figur 3). Ulike hensyn som har vært løftet frem i den internasjonale debatten har også vært en del av Bioteknologirådets drøftinger om dette spørsmålet.



Figur 3: Mange ulike hensyn kan være avgjørende for hvilken moralsk status embryo og embryomodeller tillegges, og hvordan man mener forskning på disse bør reguleres. Det vil være ulike meninger om hvilke av disse hensynene som er relevante, og hvordan ulike hensyn bør vektlegges.

Skal embryomodeller betraktes som embryo?

Om embryomodeller bør ha samme krav på beskyttelse, og bør reguleres på samme måten som embryo, vil for mange være et spørsmål om hvor like embryomodellene er embryoer som har blitt til ved befruktning [20, 21]. I tabell 1 er det illustrert hvordan statusen som tillegges stamcellebaserte embryomodellene kan ha betydning for synet på hvordan de eventuelt bør reguleres.

Tabell 1: Eksempler på hvordan statusen som tillegges embryomodellene kan ha betydning for hvordan man mener de bør reguleres. Tabell 1 er utvidet med utgangspunkt i en tabell fra det franske The Conseil d'orientation sin uttalelse om embryomodeller fra 2023 [10].

Hva er embryomodellers status?	Hvordan bør de reguleres?
Dagens embryomodeller er ikke like embryo, men den teknologiske utviklingen går i retning av modeller som i større og større grad ligner embryo.	Embryomodeller og embryo bør reguleres likt
Embryomodeller er ikke er embryo, men avansert cellekultur.	Forskningen bør ikke kreve andre rammer eller regler enn det som gjelder annen forskning på cellelinjer.
Embryomodeller er verken embryo eller cellekultur, men etterligner noen av embryoets egenskaper og gjør viktige vitenskapelige og medisinske fremskritt mulig.	Embryomodeller krever regulering som er mer fleksibelt enn for embryoforskning, men strengere enn for forskning på tradisjonelle cellelinjer.
Det finnes stor variasjon mellom ulike modeller, både i opprinnelse, egenskaper og utviklingspotensial. Ulike modeller har ulik status	Ulike modeller har ulik status, og bør behandles ulikt

En sammenligning mellom embryo og embryomodeller kan være vanskelig i praksis. I hvilken forstand må de to ligne/ikke ligne hverandre, og i hvor stor grad må de ligne?

Det er mulig å sammenligne form og størrelse, beskrive strukturer som er til stede og vurdere om de har samme funksjonene hos begge. Man kan undersøke om de samme celletypene er til stede, på samme sted og i samme antall og om modellen og embryoet er genetisk like. Men jo mer komplekse strukturene som skal sammenlignes er dess vanskeligere vil det være å avgjøre når grad av likhet betyr at modellen og embryoet er *av samme natur*, eller å svare på når likhet har etisk relevans[22]. Dessuten mangler vi også «fasiten» for hvordan embryo i perioden mellom dag 14-28 ser ut og utvikler seg. Hittil har det nemlig av både tekniske, etiske og regulatoriske årsaker ikke vært mulig å dyrke menneskeembryoer lenger enn frem til dag 14 i laboratoriet.

Menneskepotensial – Kan det bli til et menneske?

Et annet vurderingskriterium kan være om embryomodellen kan ha det samme potensiale som embryo til å utvikle seg videre til et ferdig menneske. Har det menneskelig potensial? Flere vil her også skille mellom et aktivt potensial til å utvikle seg til et bestemt utviklingsstadium, gitt de riktige betingelsene, og et passivt potensial som krever ulike typer manipulering (som kjerneoverføring eller trofoblaststatning) for å oppnå det samme utviklingspotensialet.

Den eneste sikre måten å få et svar på spørsmålet om en embryomodell har evne til å utvikle seg til et menneske vil være å sette modellen inn i en kvinne og se om det kan utvikle seg til en graviditet og

videre til et barn. – Et forsøk mange vil se som etisk uakseptabelt. Rivron et al. (2023) har foreslått tester som kan brukes til å finne «vippepunktet» der embryomodeller bør anses som embryo fra et regulatorisk perspektiv. En *in vitro* test der embryomodellen dyrkes i laboratoriet så lenge som er etisk tilrådelig for å undersøke om de ser ut og utvikler seg på samme måte som embryo, og en *in vivo* test der tilsvarende embryomodell basert på dyreceller settes inn i ett hunddyr for å se om modellen har evne til videre utvikling i andre arter. Valg av test, hvor lenge det er «etisk tilrådelig» å dyrke modellene *in vitro*, og om det er etisk akseptabelt og lov å implantere dem i dyr, vil variere og være opp til hver enkelt jurisdiksjon å avgjøre. En kritikk mot denne tilnærming er at den tar utgangspunkt i en antagelse om at utviklingsprosessene til embryomodeller fra dyr- og mennesker er like, eller at et dyreembryomodellen utviklingspotensial ligger foran menneskeembryomodellers.

Menneskepotensial – Når er det blitt til et menneskeliv?

Både eggceller, sædceller, og stamcellene som er utgangspunktet for å lage embryomodeller kan sies å være levende og menneskelige, men når blir dette menneskelige livet moralsk og juridisk viktig og berettiget til full beskyttelse? Svaret på dette spørsmålet kan være nært knyttet til svaret på spørsmålet: Når oppstår en person, det individuelle mennesket? [23]

Noen vil her vektlegge milepæler i utviklingen. Befruktningstidspunktet kan ses som en viktig milepæl fra både et biologisk og etisk perspektiv. Det befruktete egget har fra dette tidspunkt i genetisk forstand alt det trenger for å kunne danne et nytt individ. Men man kan også tenke at egget fra befruktningstidspunkt har alt det trenger for å være en person i etisk forstand, enten ut fra religiøse begrunnelser [24, 25] eller ut ifra allmenn, ikke-religiøse begrunnelser [26]. Også andre milepæler i embryoutviklingen kan tillegges biologisk og moralsk betydning. Primitivstrekens er en synlig milepæl i den embryonale utviklingen som oppstår rundt dag 15 etter befruktning og som markerer grensen for når et embryo ikke lenger kan dele seg og gi opphav til eneggede flerlinger. Derfor kan også primitivstrekens dannelse ses på som et synlig tegn på individuell utvikling.

Man kan også tenke at menneskeverd og moralsk status er gradert og oppstår gradvis gjennom embryoets utvikling. Det kan være akseptabelt å forske på eller ødelegge et tidlig embryo, men det blir mer og mer etisk problematisk etter hvert. På samme måte som noen vil ha et gradert syn på menneskeembryoets moralske status kan man også mene at embryomodeller vil ha økende rett på beskyttelse jo lenger de er kommet i sin utvikling. For humane embryo er det i Norge, og mange andre land satt en tidsgrense for forskning til 14 dager etter befruktning, (før primitivstrekens dannelse). Tilsvarende kan det være aktuelt å begrense hvor lenge det bør være tillatt å forske på noen, eller alle, embryomodeller.

Stamcellebaserte embryomodeller blir ikke til gjennom befruktning, og gjennomgår ikke nødvendigvis den samme trinnvise utvikling som et embryo. Dette gjør det utfordrende å overføre 14-dagersgrensen direkte til embryomodeller. For embryo markerer befruktningen dag 0. Embryomodeller mangler dette naturlige startpunktet. Ulike modeller kan også representerer ulike stadier av embryoutviklingen og de kan utvikle seg i ulikt tempo, og følge en annen tidslinje enn et embryo blitt til ved befruktning. Det gir derfor ikke mening å sette en tidsgrense med referanse til befruktning slik man gjør for embryo. Et alternativ vil være å sette en grense ved et bestemt utviklingstrinn basert på bestemte milepæler som primitivstrekens dannelse, et bankende hjerte, et begynnende eller fullt utviklet nervesystem, eller andre milepæler man tillegger betydning.

Egenskaper - Evne til å lide? Evne til bevissthet?

Et tredje kriterium kan være om embryomodellene kan tenkes å ha potensiale til å oppleve lidelse, eller utvikle høyere hjernefunksjoner. Selv for modeller som kun representerer deler av embryoet kan det være uklart på hvilket punkt en delvis modell moralsk representere et hele. Et tenkt eksempel kan være en embryomodell med komplett nervesystem, men uten tarm. En slik modell kan ha potensiale for lidelse og bevissthet selv om den ikke har potensialet for å utvikle seg videre. Har den da rett på beskyttelse? At et forskningsobjekt har evne til å lide betyr heller ikke automatisk at bruken av det må forbys. Dyr kan lide, og de har bevissthet, selv om denne kan være av en annen type enn menneskelig bevissthet, og ulik hos ulike dyr. Likevel er forskning som kan medføre ubehag for dyr tillatt, men det stilles da krav om at forskerne søker å redusere lidelse ved å, så langt det er mulig, redusere, raffinere og erstatte bruken av dyremodellen. En tilsvarende strategi kunne man også tenke seg at kunne være relevant for forskning på stamcellebaserte embryomodeller.

Man kan også tenke seg at det kan lages embryomodeller med alle nødvendige organer med unntak av hjerne og et nervesystem. En modell uten nervesystem vil ikke ha forutsetninger for å føle smerte eller utvikle bevissthet, det betyr likevel ikke nødvendigvis at en slik modell moralsk sett vil være å foretrekke. I Bioteknologirådets uttalelse fra 2018 problematiseres bruken av denne type ikke-komplette modeller. Noen kan mene at det kan være en «utillatelig tingliggjøring av det menneskelige fordi man skaper noe som skal være menneske nok til å gi kunnskap om menneskelige tilstander, samtidig som man med overlegg unngår å gjøre dem til mennesker». Da er det ikke embryomodellen som lider av at vi handler galt, men vi selv [3].

Opprinnelse og intensjon

Også opprinnelsen til cellene og forskningens intensjon kan ha betydning for entitetens moralske status. Embryo og embryolignende strukturer som forskes på kan nå oppstå på mer enn en måte: Ved befruktning, ved somatisk kjerneoverføring (kloning), partenogenese, eller fra stamceller. Et embryo kan være blitt til som en del av assistert befruktning der hensikten i utgangspunktet var å lage ett barn (et parentalt prosjekt), eller de kan være laget for forskningsformål (ikke tillatt i Norge).

Stamceller som brukes for å lage embryomodeller kan også ha ulik opprinnelse, de kan være høstet fra et embryo, som er blitt ødelagt i prosessen med å fremstille de embryonale stamcellene, eller de kan være laget fra reprogrammerte kroppsceller fra et født menneske som lever i dag. De kan også bestå av stamceller fra flere personer/opphav. Avhengig av om embryomodellen er laget av embryonale stamceller eller reprogrammerte kroppsceller vil modellen også kunne ha ulike typer genetisk slektskap til mennesker som lever i dag.

Stamcellene laget fra både embryonale kilder og fra reprogrammerte kroppsceller kan fryses og lagres i biobanker over lang tid. Det innebærer ESC-linjer i bruk i dag kan ha vært høstet i en tid da det i mindre grad enn i dag var mulig å identifisere donor, og da det var vanskelig å se for seg dagens bruk av slike stamcellelinjer. Stamceller kan kjøpes, selges, distribueres og deles med forskere andre steder enn der cellene ble høstet/laget. Forskning på stamcellebaserte embryomodeller reiser derfor også flere spørsmål om donora autonomi, samtykke og anonymitet.

2.5 Regulering av forskning på stamcellebaserte embryomodeller

2.5.1 Stamcellebaserte embryomodeller og Bioteknologiloven

I Norge regulerer Bioteknologilovens kapittel 3 forskning på embryo, både «overtallige befruktede egg» og «menneskeembryoer» blitt til ved kloning. Stamcellebaserte embryomodeller er ikke nevnt i Bioteknologiloven. Avhengig av kilden til stamcellene brukt for å lage modellene, og hvordan lovteksten tolkes kan forskning på stamcellebaserte embryomodeller enten være uregulert eller uintendert forbudt. Noen typer forskning på stamcellebaserte embryomodeller kan nemlig falle inn under eksisterende paragrafer i kapittel 3.

Regulering av forskningen avhenger av kilden til stamcellene

Ut ifra dagens lovgivning kan stamcellebaserte embryomodeller som ligner hverandre, og har samme utviklingspotensial, være forskjellig regulert i bioteknologiloven. Reguleringen avhenger nemlig av kilden til stamcellene embryomodellen er laget fra, om stamcellene kommer fra et embryo eller er laget fra reprogrammerte kroppsceller.

Forskning på embryo generelt og celler som stammer fra embryo (embryonale stamceller, ESC), er kun tillatt når formålet med forskningen er å utvikle eller forbedre metoder og teknikker for IVF, PGT eller hvis hensikten er å oppnå ny kunnskap med sikte på fremtidig behandling av alvorlig sykdom hos mennesker (§ 3-1). All bruk av embryo og embryonale stamceller i forskning krever også etisk vurdering og godkjenning fra regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (§ 3-3). Dersom embryomodeller lages fra embryonale stamceller vil det å lage, og forske på dem kreve REK godkjenning etter Bioteknologiloven. Et tilsvarende krav for embryomodeller laget fra reprogrammerte kroppsstamceller (induserte pluripotente stamceller, iPSC) eller vilkår for bruk av slike celler, finnes ikke i bioteknologiloven.

Forskning på embryo fremstilt ved kloning er forbudt

Forskning på induserte pluripotente stamceller krever altså *ikke* etisk vurdering etter bioteknologiloven, men forskning på stamcellebaserte modeller laget fra iPSC kan derimot uintendert være forbudt under § 3-5 som regulerer fremstilling av menneskeembryo ved kloning.

§ 3-5. Forbud mot framstilling av menneskeembryoer ved kloning m.m.

Det er forbudt:

- a. å framstille menneskeembryoer ved kloning,*
- b. å forske på menneskeembryoer og cellelinjer som er dyrket ut fra menneskeembryoer framstilt ved kloning og*
- c. å framstille embryoer ved kloning ved at arvemateriale fra menneske settes inn i en eggcelle fra dyr.*

Bioteknologiloven definerer «kloning» som «*teknikker for å framstille arvemessig like kopier*» uten at det fremkommer hva «like kopier» henviser til. En embryomodell laget av stamceller fremstilt fra en persons omprogrammerte kroppsceller (iPSC) vil være genetisk lik hverandre og personen cellene er fremstilt fra, og kan derfor ansees som et resultat av kloning. Om forbudet mot kloning også gjelder embryomodeller vil avhenge av om stamcellebaserte embryomodeller etter loven regnes for å være menneskeembryoer eller ikke.

«Embryo» ikke er definert i bioteknologiloven og det er derfor uklart om noen, eller alle embryomodeller laget av iPSC er å forstå som embryo etter loven og dermed er forbudt å fremstille eller forske på. § 3-5 er imidlertid skrevet før stamcellebaserte embryomodeller var en realitet, og det er derfor klart at det var andre teknologier man hadde i tankene da forbudet ble formulert.

Forbudet mot å fremstille menneskeembryo ved kloning begrunnes i forarbeider til loven på to ulike måter. En bekymring er at teknologien kunne bli brukt for å lage nye mennesker (reproduktiv kloning), som ville innebære «en uakseptabel krenking av menneskets verdighet samtidig som den vil gi en helt ny og ukjent forbindelseslinje mellom foreldre, barn og familieliv» [27].

Det å bruke kloningsteknikker for å fremstille et embryo for medisinsk forskning, eller for å lage stamceller som skal brukes i forskning vil også kunne vurderes som etisk utillatelig fordi det innebærer at et menneskeliv påbegynnes kun for å fungere som et middel til bruk for forskningen [27]. Av samme årsak er det etter Biomedisinkonvensjonen forbudt å fremstille embryo for forskning [28], og etter bioteknologilovens § 3-2 forbudt å befrukte egg for forskningsformål alene [29].

2.5.2 Internasjonal regulering av stamcellebaserte embryomodeller

Internasjonalt er det stor variasjon i hvordan forskning på embryo er regulert og om stamcellebaserte embryomodeller er regulert [10, 30-32]. Noen land forbyr all embryoforskning, andre land mangler spesifikk regulering for denne typen forskning i nasjonal lovgivning [31]. Ulike land kan også ha ulike tidsbegrensninger for embryoforskning, der 14-dagersgrensen er den vanligste.

Så langt er det få land som har utformet eksplisitt regulering for stamcellebaserte embryomodeller. Hvordan forskning på slike modeller er regulert avhenger derfor i dag ofte av om embryomodellene faller inn under eksisterende definisjoner av embryo, og dermed regelverket for embryoforskning.

To ulike typer definisjoner av embryo har vært rådende. I noen land og jurisdiksjoner definerer embryo ut fra tilblivelsesmetode (befruktning). Andre steder tar definisjonen utgangspunkt i embryoets potensial for videre utvikling, og kan vektlegge evnen til å nå et bestemt utviklingstrinn [32].

- Australia har valgt en vid definisjon av «embryo» i sin Human Embryo Act 2002. Mange embryomodeller vil oppfylle kravene «diskrete entiteter», med «organisert utvikling», «menneskelig nukleært genom» og «potensial til utvikling (minst) frem til stadiet da primitivstreken opptrer» [10, 31]. Stamcellebaserte embryomodeller vil her falle inn under lovens definisjon av et embryo [10, 31, 33]. Dette innebærer at forskning på stamcellebaserte embryomodeller i Australia er omfattet av de samme reglene som embryoforskning.

- I Tyskland er det forbudt å forske på menneskelige embryo. Embryoer er definert som enhver totipotent celle (tatt fra et embryo) som, hvis de nødvendige betingelsene er oppfylt, er i stand til å dele seg og utvikle seg til et individ. Formuleringen som er valgt begrenser forskning på mer avanserte embryoider laget av hESC-som har evnen til å bli dyrket frem til senere stadier av menneskelig utvikling, mens kan tillate forskning fra noen embryoider utviklet fra iPSCs, som ikke er avledet fra et embryo [31].
- I Storbritannia gjør den valgte definisjonen av embryo det uklart om stamcellebaserte embryomodeller faller inn under det regulatoriske rammeverket for embryoforskning. Her er definisjonen sirkulær og refererer blant annet til «levende menneskeembryo» [34].
- Noen land, som Norge, Sverige og Danmark bruker hovedsakelig begrepet «befruktede egg» og mangler en eksplisitt definisjon av embryo som kunne gjøre det klart om stamcellebaserte embryomodeller også er regulert som embryo etter loven.
- EU domstolen har definert embryoet ut fra potensial. I en rettsak som dreide seg om hvorvidt embryo fremstilt ved partenogenese juridisk er å regne som embryo (og dermed er ikke-patenterbare) slo domstolen fast at et hvert menneskelig egg så snart det er befruktet må betraktes som et "menneskelig embryo" fordi befruktningen er starten på utviklingsprosessen til et menneske [35]. Domstolen fastslo videre at også ikke-befruktet humane egg fremstilt ved somatisk kjerneoverføring (kloning), og et ikke-befruktet humant egg fremstilt ved partenogenese skal regnes som embryo. Selv om disse entitetene ikke har vært gjenstand for befruktning, er de på samme måte som embryo skapt ved befruktning av et egg, i stand til å starte prosessen med utvikling av et menneske. Domstolen presiserte i en senere dom at kapasitet til å *starte* utviklingsprosessen ikke er tilstrekkelig. For å bli klassifisert som et menneskelig embryo må entiteten også ha iboende kapasitet for utvikling til et menneske [36].

At ulike land regulerer embryoforskning og stamcelleforskning så forskjellig fører til juridiske utfordringer og uklare rammer for forskning fordi mye av forskningen i dag er samarbeid på tvers av landegrensene. Ulike definisjoner av embryoet, ulik regulering, krav til etisk vurdering og godkjenning, og regler for datadeling og deling av biologisk materiale, som celler, over landegrensene vil skape utfordringer for internasjonalt forskningssamarbeid og kunne ha betydning for om prosjekter får forskningsmidler [11].

Flere har pekt på at en mer universell og allment akseptert juridisk definisjon av et embryo kunne løse juridisk usikkerhet knyttet til forskning på stamcellebaserte embryomodeller, og gi et mer harmonisere regelverk i ulike land og slik mer forutsigbare rammer for forskerne [11, 37].

2.5.3 Internasjonal debatt om regulering av stamcellebaserte embryomodeller

Internasjonalt etterlyser nå både forskningsmiljøene selv, regulatoriske myndigheter og etikere klarere retningslinjer og regelverk for forskning på stamcellebaserte embryomodeller.

Den internasjonale stamcelleforsker-foreningen, ISSCR har en viktig stemme i denne debatten. I 2021 oppdaterte ISSCR sine retningslinjer for stamcelleforskning, blant annet med anbefalinger om hvordan forskning på stamcellebaserte embryomodeller bør reguleres. ISSCRs forslag tar utgangspunkt i at jo mer integrerte modeller, jo høyere etisk tilsyn. De anbefaler å skille regulatorisk mellom integrerte og ikke-integrerte embryomodeller [2]. Integrerte modeller, som etterligner hele embryoet, og har de nødvendige celletyper for videre utvikling, bør kreve både etisk og vitenskapelig vurdering og godkjenning fra en komité med spesiell kompetanse. Forskning på ikke-integrerte modeller, uten de nødvendige celletypene for videre utvikling, mener ISSCR bør være rapporteringspliktig, men ikke kreve spesiell vurdering eller godkjenning. Innsetting av stamcellebaserte humane embryomodeller i livmoren til dyr eller mennesker mener ISSCR at bør være forbudt [2]. En kritikk mot å bruke skillet mellom integrerte og ikke-integrerte modeller regulatorisk er at dette er en biologisk forenkling og at skillet ikke nødvendigvis er så klart i praksis. ISSCR etablerte nylig en arbeidsgruppe som skal jobbe videre med å oppdatere og forbedre sine retningslinjer i tråd med den teknologiske utviklingen på forskningsfeltet siden retningslinjene fra 2021.

Flere land evaluerer nå eget regelverk for stamcellebaserte embryomodeller, for eksempel:

- **Nederland, 2023:** Det nederlandske Health Council of Netherlands uttalte seg, på oppdrag fra landets helsemyndigheter, i oktober 2023 om tidsgrensen for forskning på embryo. Rådet har anbefalt å utvide tidsgrensen til dag 28. Rådet slo samtidig fast at integrerte stamcellebaserte embryomodeller moralsk sett er å anse som embryo og derfor også bør kvalifisere til samme beskyttelsen. Rådet anbefalte derfor å begrense forskning på embryomodeller med potensial for videre utvikling til utviklingsstadier tilsvarende <28 dager gammelt embryo [38].
- **Frankrike, 2023:** Det franske Agence de la biomédecine sitt Conseil d'orientation uttalte seg i september 2023 om stamcellebaserte embryomodeller. Rådet konkluderte med at embryomodeller ikke er ekvivalente med embryo av to årsaker: 1) De har en annen opprinnelse enn embryo. De er oppstått fra pluripotente stamceller, og ikke ved befruktning. 2) Deres intensjon er også en annen enn for embryo. Embryo unnfanges som en del av foreldres prosjekt, dette gjelder også embryo donert til forskning, men ikke for stamcellebaserte embryomodeller. For å legge til rette for forskning som kan gi viktig kunnskap om embryonal utvikling i perioden mellom dag 14 og 28, som det i dag er lite kunnskap om, anbefalte Conseil d'orientation å tillate forskning på integrerte stamcellebaserte embryomodeller frem til dag 28, men ikke lenger. For forskning på embryo ønsket rådet å beholde dagens grense på 14 dager [21].

- **Sverige, 2024:** Statens medicinsk-etiske råd (Smer) i Sverige har også nylig uttalt seg om stamcellebaserte embryomodeller og tidsgrensen for embryoforskning [39]. Smer mener at hvordan en entitet har oppstått (fra befruktning eller fra stamceller) ikke er avgjørende for om de skal ha rett på beskyttelse. Når det av etiske årsaker ikke med sikkerhet er mulig å avgjøre om noen humane embryomodeller kan ha potensial til videre utvikling til mennesker mener rådet at et «føre-var-prinsipp» må legges til grunn, og at det er behov for å regulere stamcellebaserte embryomodeller i Sverige. Smer anbefaler å begrense hvor lenge det skal være tillatt å forske på integrerte menneskelige stamcellebaserte embryomodeller, og anbefaler myndighetene å utrede muligheten for enten å: 1) Definere embryo slik at visse embryomodeller omfattes av definisjonen, eller 2) Innføre særskilt regulering for slike modeller.
- **Storbritannia 2023/2024:** I Storbritannia pågår flere initiativer som ser på regulering av forskning på embryo og stamcellebaserte embryomodeller.

De britiske godkjenningmyndighetene for assistert befruktning og forskning på embryo Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA), foreslo i november 2023 oppdateringer i Human Fertilization and Embryology Act 2008. Her peker HFEA på stamcellebaserte embryomodeller som ett presserende vitenskapelig tema der dagens regulering kan begrense viktige vitenskapelige fremskritt [40]. Den britiske regjeringen vurderer nå funnene i rapporten [33].

Forskningsinitiativet Cambridge Reproduction og Progress Educational Trust (PET) samlet i fjor en arbeidsgruppe som samler forskere innen biologi, juss og bioetikk, samt regulatoriske myndigheter for å utvikle et regulatorisk rammeverk for forskning på stamcellebaserte embryomodeller [41]. Deres forslag til rammeverk ble offentliggjort i juni i år [42]. Rammeverket foreslår et sett med prinsipper for forskning på stamcellebaserte embryomodeller og en spesialisert tilsynsprosess som innebærer at hvert enkelt forskningsprosjekt vurderes av en spesialisert, uavhengig komité, og registreres i et eget register. Vurderingskomitéen skal i hvert tilfelle fastsette en grense for hvor lenge/til hvilket utviklingstrinn embryomodellen skal kunne dyrkes. Det foreslås også et lovforbud mot å sette en stamcellebaserte embryomodell inn i livmoren til et menneske eller et dyr og forbud mot å dyrke stamcellebasert embryomodell i en kunstig livmor frem til levedyktighet utenfor livmoren.

Også Nuffield Council on Bioethics (NCOB), Storbritannias ledende bioetiske organ, har startet et prosjekt der en interdisiplinær arbeidsgruppe skal vurdere og gi myndighetene råd om etiske og regulatoriske spørsmål knyttet til forskning på stamcellebaserte embryomodeller i Storbritannia [43]. NCOB tar sikte på å konkludere i november 2024.

3 Bioteknologirådets vurderinger og anbefalinger

Stamcellebaserte embryomodeller er ikke nevnt i bioteknologiloven og det er i dag ikke klart hvordan forskning på slike stamcellebaserte embryomodeller er regulert. Dagens uklare regulering kan være til hinder for forskning.

Et samlet Bioteknologirådet mener at:

- Forskning på stamcellebaserte embryomodeller bør ha egen regulering i Bioteknologiloven. Et siktemål må være en mer fleksibel adgang til forskning på stamcellebaserte embryomodeller enn forskning på embryo.
- «Embryo» og «stamcellebaserte embryomodeller» er de to begrepene som brukes i forskning. I dagens lov er «embryo» brukt i reguleringen av forbud mot kloning i § 3-5, men uten en egen definisjon. En fremtidig regulering bør definere både *embryo* og *stamcellebaserte embryomodeller*.
- Man bør se på om §3-5 *Forbud mot framstilling av menneskeembryoer ved kloning* skal fjernes. Et forbud mot reproduktiv kloning (å fremstille nye individer ved kloningsteknologier) er allerede ivaretatt i bioteknologilovens § 3-6. Et fortsatt forbud mot å fremstille ethvert embryo for forskningsformål alene vil være ivaretatt ved § 3-2 dersom «befruktet egg»/«å befrukte egg» blir erstattet med «embryo»/«å fremstille embryo» slik Bioteknologirådet tidligere har anbefalt [1].
- Et lovverk må utformes slik at det i fremtiden kan fange opp eventuelle embryomodeller som med hensyn til utviklingspotensial, evne til lidelse, eller andre egenskaper kan tillegges moralsk verdi. Utviklingen går i retning av modeller som i større grad ligner hele embryoer og senere stadier av embryonal utvikling.

Bioteknologirådet anbefaler at det utredes nærmere hvordan en egen regulering for forskning på embryomodeller kan utformes og innlemmes i bioteknologiloven. Forskning på embryo og embryomodeller er i stor grad basert på internasjonalt samarbeid og regulering. Det vil derfor være særlig relevant å se til definisjoner og regler for forskning på embryo og stamcellebaserte embryomodeller i EU i utarbeidelsen av nytt regelverk. Spørsmål om hvordan embryomodeller bør reguleres er også et spørsmål om verdier. En fremtidig utredning må både reflektere over de teknologiske sidene og de humanistiske aspektene og bør inkludere fagfolk med spesialkompetanse på stamcelleforskning, embryologi, og etikk.

Bioteknologirådet bidrar gjerne i et slik arbeid.

Med vennlig hilsen

Marianne Aasen
Leder

Petter Frost
Direktør

Referanser

1. Bioteknologirådet, *Evaluering av bioteknologilovens kapittel 3 - Forskning på overtallige befruktede egg* 2024.
2. 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.
3. Bioteknologirådet, *Forskning på syntetiske menneskelige enheter med embryolignende trekk (sheefs)*. 2018.
4. Bioteknologirådet, *Nye muligheter innen forskning på befruktede egg og stamcellebaserte embryomodeller; Behov for oppdatert regulering?* 2022.
5. Yu, L., et al., *Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 620-626.
6. Liu, X., et al., *Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 627-632.
7. Amadei, G., et al., *Synthetic embryos complete gastrulation to neurulation and organogenesis*. Nature, 2022.
8. Tarazi, S., et al., *Post-gastrulation synthetic embryos generated *ex utero* from mouse naive ESCs*. Cell, 2022. **185**(18): p. 3290-3306.e25.
9. Bioteknologirådet, *Biotekpodden - Human embryo models – with Dr. Jacob Hanna*. 2023.
10. Foreman, A.L., et al., *Human embryo models: the importance of national policy and governance review*. Current Opinion in Genetics & Development, 2023. **82**: p. 102103.
11. Lewis, J. and S. Holm. *Regulation of human embryo models is urgent*. 2024; Available from: <https://blog.policy.manchester.ac.uk/sci-tech/2024/05/regulation-of-human-embryo-models-is-urgent/>.
12. Rivron, N.C., et al., *An ethical framework for human embryology with embryo models*. Cell, 2023. **186**(17): p. 3548-3557.
13. ISSCR, *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. 2021.
14. Gupta, A., et al., *Bioengineering in vitro models of embryonic development*. Stem Cell Reports, 2021. **16**(5): p. 1104-1116.
15. 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.
16. Arias, A.M., Y. Marikawa, and N. Moris, *Gastruloids: Pluripotent stem cell models of mammalian gastrulation and embryo engineering*. Dev Biol, 2022. **488**: p. 35-46.
17. Kagawa, H., et al., *Human blastoids model blastocyst development and implantation*. Nature, 2022. **601**(7894): p. 600-605.
18. Li, J., et al., *Cynomolgus monkey embryo model captures gastrulation and early pregnancy*. Cell Stem Cell, 2023. **30**(4): p. 362-377.e7.
19. Moris, N., et al., *Biomedical and societal impacts of in vitro embryo models of mammalian development*. Stem Cell Reports, 2021. **16**(5): p. 1021-1030.
20. Sawai, T., et al., *The regulation of human blastoid research*. EMBO reports, 2022. **23**(10): p. e56045.
21. Bruno, C., *Opinion of the Conseil d'Orientation: Stem cell-based embryo models*, A.d. Ia and Biomédecine., Editors. 2023.
22. 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.
23. Ford, N.M., *When did I begin?: conception of the human individual in history, philosophy, and science*. 1988: Cambridge University Press.
24. Kirkerådet - Den norske kirke, *Høringsuttalelse til Utkast til endringer i lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven)*. 2006.

25. Den katolske kirke - Congregatio pro Doctrina Fidei, *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.
26. Georg, R.P. and C. Tollefsen, *Embryo: A Defense of Human Life* 2011: Witherspoon Institute.
27. Helse- og omsorgskomiteen, *Innst. 273 S (2017–2018) Innstilling fra helse- og omsorgskomiteen om Evaluering av bioteknologiloven Meld. St. 39 (2016–2017)*,. 2018.
28. *Convention on Human Rights and Biomedicine, ETS no. 164, Oviedo 4.april 1997*, ETS European Treaty Series, Editor. 1997.
29. Bioteknologiloven, *Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m.* 2003.
30. Iltis, A.S., et al., *Ethical, legal, regulatory, and policy issues concerning embryos: a systematic review of the literature*. *Stem Cell Research & Therapy*, 2023. **14**(1): p. 209.
31. Matthews, K.R.W. and D. Morali, *National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries*. *Regenerative Medicine*, 2020. **15**(7): p. 1905-1917.
32. Fabbri, M., et al., *Modeling policy development: examining national governance of stem cell-based embryo models*. *Regen Med*, 2023. **18**(2): p. 155-168.
33. Bhaskaran Jahnvi and Mutebi Natasha, *UK Parliament POSTnote 716 Human stem cell-based e, bryo models*. 2024.
34. Jackson, E., *Regulating embryo models in the UK*. *Journal of Law and the Biosciences*, 2024. **11**(2).
35. Den europeiske unions domstol, *Dom av 18. oktober 2011 [GC], C-34/10*,.
36. Den europeiske unions domstol, *Dom av 18. desember 2014, (Fourth Chamber), C-345/13*.
37. De Miguel Beriain, I., J. Rueda, and A. Villalba, *Re-defining the human embryo*. *EMBO reports*, 2024. **25**(2): p. 467-470-470.
38. Health Council of the Netherlands, *The 14-day rule in the Dutch Embryo Act*. 2023.
39. Statens medicinsk-etiske råd (SMER), *Embryon och embryomodeller-behovet av ett uppdaterat regelverk for forskning om det manskliga livets tidiga utveckling*. 2024.
40. Human Fertilisation and Embryology Authority (HEFA), *Recommendations from the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) for changes to the Human Fertilisation and Embryology Act 1990 (as amended)*. 2023.
41. Reproduction, C. *Governance of Stem Cell-Based Embryo Models (G-SCBEM) project*. 2023.
42. Cambridge reproduction and Progress Educational Trust, *Code of practice for the generation and use of human stem cell-based embryo models*. 2024.
43. Nuffield Council on Bioethics. *New project to explore the ethical and regulatory questions surrounding embryo model research begins*. 2024; Available from: <https://www.nuffieldbioethics.org/news/new-project-to-explore-the-ethical-and-regulatory-questions-surrounding-embryo-model-research-begins>.