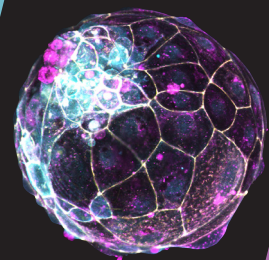


# Kort om Embryomodeller



N. Rivron/IMBA

Stamcellsbaserade modeller av mänskliga embryon kan hjälpa forskare att förstå människans tidiga utveckling och bidra till utvecklingen av nya behandlingsmetoder mot barnlöshet och fosterskador. Samtidigt väcker embryomodeller gränsdragningsfrågor och utmanar rådande regelverk.

## Vad är embryomodeller?

En embryomodell är en 2- eller 3-dimensionell struktur uppbyggd av stamceller som efterliknar ett visst stadium eller skeende i den embryonala utvecklingen. Grunden för utvecklingen av embryomodeller är framsteg när det gäller att omprogrammera, sammanfoga, kombinera och arrangera stamceller *in vitro*\*. De stamceller som bygger upp en embryomodell kan komma från ett embryo (embryonala stamceller) eller från en vuxen individ (inducerade stamceller). För närvarande är de mest avancerade embryomodellerna baserade på celler från möss, men alltmer komplexa embryomodeller utvecklas också från mänskliga celler.

## Typer av embryomodeller

Olika typer av embryomodeller skiljer sig från varandra bland annat med avseende på vilka celltyper som

använts, vilka aspekter hos embryots utveckling de ska efterlikna och deras förmåga till vidareutveckling. En grundläggande distinktion är enligt International Society for Stem Cell Research (ISSCR) den mellan icke-integrerade och integrerade embryomodeller.<sup>1</sup>

## Icke-integrerade embryomodeller

Icke-integrerade embryomodeller efterliknar vissa, men inte alla, aspekter hos det tidiga embryot. De saknar som regel så kallade extraembryonala celler, som är nödvändiga för embryots fortsatta utveckling men inte utgör del av själva embryot, och har därför inte förmåga till vidareutveckling.<sup>2</sup> En typ av icke-integrerade embryomodeller är så kallade gastruloider, som syftar till att efterlikna olika aspekter av gastruleringen, den process som bland annat innebär att kroppens axlar definieras och olika organ börjar grundläggas.<sup>3</sup>

\* Termen *in vitro* ("i glas") avser celler, mikroorganismer eller biomolekyler som befinner sig utanför sin normala biologiska kontext, oftast i laboratoriemiljö.

Publikationsserien "Kort om" lyfter fram etiska och samhällsrelaterade aspekter inom ett aktuellt ämne.

Publicerad juni 2023

Andra exempel är neuruloider, som efterliknar de första stegen i bildandet av nervsystemet<sup>4</sup>, och PASE (post-implantation amniotic sac embryoids) som efterliknar skeenden kopplade till utvecklingen av fostersäcken<sup>5</sup>. Inom en snar framtid väntas många fler typer av icke-integrerade embryomodeller utvecklas som representerar en rad olika skeenden under embryoutvecklingens första månader.<sup>6</sup>

### **Integrerade embryomodeller**

Integrerade embryomodeller syftar till att representera embryoutvecklingen i sin helhet. De innefattar extraembryonala celler och kan bli så komplexa att de har förmåga till vidareutveckling vid odling *in vitro*.<sup>7</sup> En typ av integrerade embryomodeller är så kallade blastoider (se faktaruta), som efterliknar det sista utvecklingsstadiet innan det befruktade ägget fäster (implanteras) i livmodern. Blastoider har hittills utvecklats för mus, apa och människa.<sup>8</sup> För mus har integrerade embryomodeller även skapats som efterliknar flera utvecklingssteg efter implantationen, inklusive gastruleringen samt grundläggandet av olika organsystem som hjärta, hjärna/nervsystem och magtarmkanal (ETX/sEmbryo).<sup>9</sup> Mänskliga integrerade embryomodeller som representerar olika skeenden efter implantationen förväntas utvecklas inom en inte avlägsen framtid.<sup>10</sup>

I teorin skulle integrerade embryomodeller kunna skapas som har potential att ge upphov till livskraftiga embryon med förmåga att vidareutvecklas till en individ. För att nå dit måste en rad betydande tekniska och biologiska hinder övervinnas. På sikt förutspås likväl att det kan bli möjligt att framställa embryomodeller med potential att vidareutvecklas till senare utvecklingsstadier.<sup>11</sup>

### **Andra benämningar på embryomodeller**

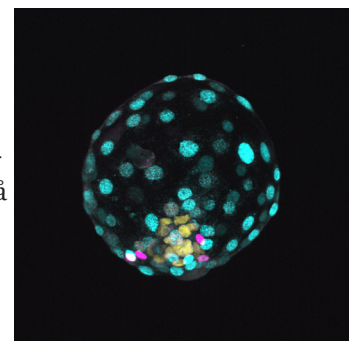
I den vetenskapliga litteraturen kallas embryomodeller även för stamcellbaserade embryomodeller, embryoider, syntetiska embryon, artificiella embryon, syntetiska embryosystem (SES), embryolika strukturer (ELS) samt syntetiska mänskliga entiteter med embryolika drag (SHEEF). Embryomodeller är den term som används av International Society for Stem Cell Research (ISSCR).

### **Blastoider**

Blastocysten är det sista stadiet innan embryot fäster (implanteras) i livmodern (se illustration på s. 3). I blastocysten finns celler som ger upphov till både det blivande fostret och extraembryonala strukturer såsom moderkakan. Forskare har lyckats få odlade stamceller att organisera sig själva till strukturer som liknar blastocyster och innehåller samma celltyper som dessa, så kallade blastoider. Hos möss och apor har man fått blastoider att fästa i livmodern (de saknade dock förmåga att utvecklas vidare).<sup>12</sup> Mänskliga blastoider har visats kunna fästa till celler från livmoderslemhinna *in vitro*<sup>13</sup>.

### **Forskning om människans tidiga utveckling: möjligheter och begränsningar**

De potentiella nyttorna med forskning om den tidiga utvecklingen hos människa är många. Människan har en ovanligt hög nivå av tidiga missfall jämfört med andra däggdjur. Mer kunskap om embryots tidiga utveckling kan ge insikter om orsaker till tidiga missfall och fertilitetsproblem och på sikt bidra till utvecklingen av nya behandlingsmetoder mot infertilitet. En annan möjlig nytta är att förstå orsaker till sjukdomar som beror på störningar i den tidiga embryoutvecklingen och utveckla effektiva behandlingar. Kunskap om hur celler differentieras och organ uppstår skulle också kunna användas inom regenerativ medicin för att ersätta eller återställa skadad vävnad och i förlängningen möjliggöra tillverkningen av syntetiska organ.



Mänsklig blastoid. Blastoider utvecklar olika celltyper som har sin motsvarighet hos embryon vid motsvarande utvecklingsskede. De gula cellerna motsvarar embryonala celler medan de magenta- och cyanfärgade cellerna motsvarar extraembryonala celler.

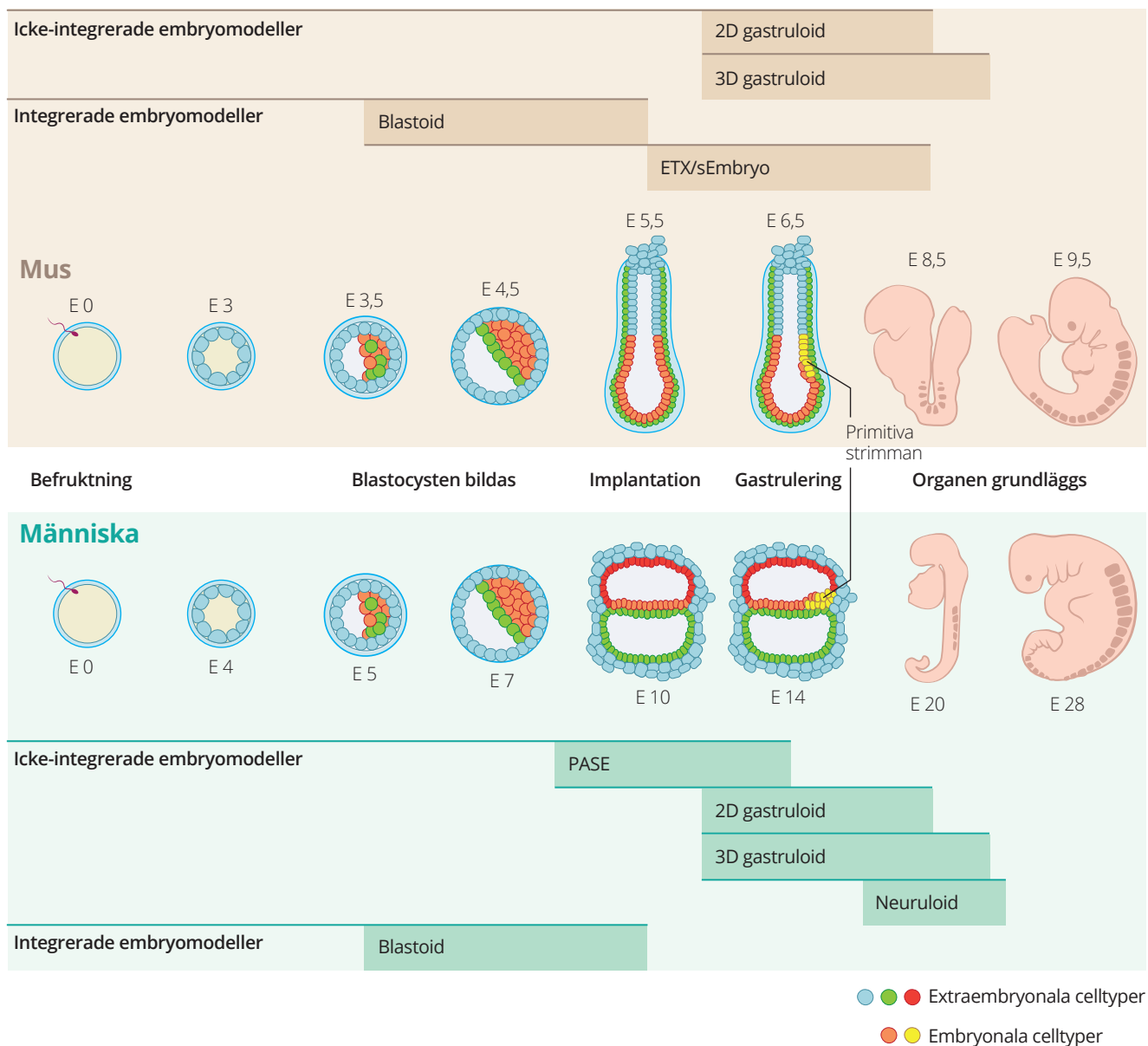
N. Rivron/IMBA

Värdefull kunskap kan erhållas genom studier på embryon från andra däggdjur. Studier har dock visat att embryoutvecklingen i flera avseenden skiljer sig mellan människor och andra arter, inklusive icke-mänskliga primater.<sup>14</sup> Det innebär att djurstudier inte fullt ut kan ersätta studier på mänskliga embryon. Samtidigt väcker forskning på mänskliga embryon etiska frågor, framför allt kopplade till frågan om deras moraliska status (se faktaruta på s. 4). Forskning på mänskliga embryon är som regel omgärdad av begränsningar. De flesta länder som

tillåter forskning på mänskliga embryon\* tillämpar den så kallade 14-dagarsregeln (se faktaruta på s. 5). Regeln säger att försök på mänskliga embryon får pågå upp till maximalt 14 dagar efter befruktningen. Det innebär att utvecklingen efter dag 14, en period som bland annat omfattar grundläggandet av de viktigaste organsystemen, är otillgänglig för forskning på mänskliga embryon.

Många länder förbjuder att mänskliga embryon tillverkas enbart för forskning och tillåter endast forskning på

\* I Sverige gäller 14-dagarsgränsen för forskning på mänskliga embryon.



Grafik: Typoform

Embryoutvecklingen hos mus och människa. Olika typer av embryomodeller efterliknar olika delar av denna utveckling. För apor har blastoider skapats som utvecklats fram till gastruleringen, se not 8.

embryon som blivit över från IVF-behandling och donerats av IVF-patienter.<sup>15</sup> Dessa embryon skulle annars ha förstörts och många länder accepterar därför att de används för forskning. En nackdel är att donatorerna har sökt för infertilitetsproblem och de embryon som blir över är de som bedömts ha lägst kvalitet. En annan nackdel är att tillgången på sådana embryon är begränsad.

### Mänskliga embryomodeller i forskning, utveckling och behandling

Forskning på embryomodeller som utvecklats ur mänskliga stamceller kan bidra till kunskap om människans tidiga utveckling och orsaker till sjukdom och infertilitet.<sup>16</sup> Till skillnad från embryon som blivit över från IVF-behandling kan embryomodeller framställas i stora mängder. En annan fördel är att embryomodeller som framställts med celler från samma stamcellslinje är genetiskt identiska, medan embryon som blivit över vid IVF har ett unikt DNA. Embryomodeller kan också modifieras genetiskt och fysiskt på ett sätt som kan vara svårt hos mänskliga embryon. Genetiskt identiska embryomodeller som modifieras på olika sätt skulle kunna användas för att undersöka hur genetiska eller miljöfaktorer påverkar embryoutvecklingen och risken för missfall samt för att upptäcka och testa nya läkemedelskandidater.<sup>17</sup>

Den första tiden efter implantationen är en särskilt svårstuderad period under embryoutvecklingen, eftersom embryot fortfarande är mycket litet samtidigt som det ligger inbäddat i livmodervävnaden. Mänskliga embryomodeller som efterliknar olika stadier och skeenden i perioden efter implantationen och kan odlas utan för livmodern (*in vitro*) skulle kunna bidra till att ge insikter i denna viktiga period i embryoutvecklingen.<sup>18</sup>

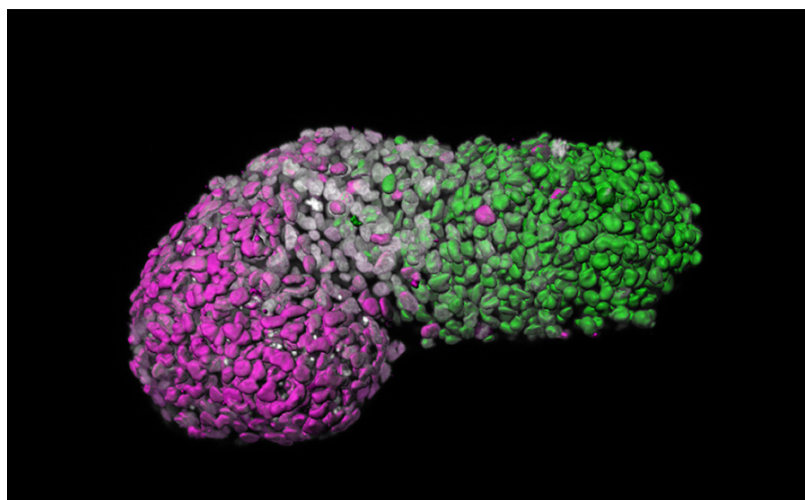
### Det mänskliga embryots moraliska status

Att någon eller något har moralisk status innebär att vi är skyldiga att beakta dess intressen, inte för att det gagnar någon annan, utan för att dessa intressen har en moralisk tyngd i sig själva.<sup>19</sup> En del betraktar moralisk status som något man har fullt ut eller inte alls, medan andra menar att olika entiteter kan ha moralisk status i högre eller lägre grad.<sup>20</sup>

Det finns olika uppfattningar kring huruvida det tidiga mänskliga embryot har moralisk status, hur denna status eventuellt förändras i takt med embryots utveckling och vad det är för egenskap(er) hos embryot som ligger till grund för den moraliska statusen.<sup>21</sup> Även de som anser att mänskliga embryon har moralisk status kan ha olika uppfattningar om vad som är deras intressen, och därmed hur de får behandlas, i olika skeden av utvecklingen.

Även om synen på det mänskliga embryots moraliska status varierar, finns det en utbredd uppfattning om att det mänskliga embryot i sin egenskap av det mänskliga livets ursprung har ett särskilt skyddsvärde som måste vägas mot värdet av kunskap om det mänskliga livets tidiga utveckling. Det innebär att forskning på mänskliga embryon behöver omgärdas av begränsningar som inte gäller för annat biologiskt material av mänskligt ursprung.

Förutom att utgöra ett alternativ till mänskliga embryon vid forskning kring människans tidiga utveckling finns också tankar om att avancerade embryomodeller på sikt skulle kunna användas för att framställa celler och vävnader för transplantation.<sup>22</sup>



Mänsklig gastruloid

## Etiska aspekter

Minskat behov av forskning på mänskliga embryon

Det finns förhoppningar om att embryomodeller till viss del kommer att kunna ersätta mänskliga embryon i forskningen kring människans tidiga utveckling och bli ett alternativ som undviker de etiska, juridiska och sociala frågor som uppstår vid forskning på mänskliga embryon. Inte minst finns förhoppningar om att embryomodeller ska öppna nya möjligheter att forska kring utvecklingen efter dag 14, då forskning på mänskliga embryon i många länder inte är tillåten.<sup>23</sup>

Embryomodeller kan dock inte helt ersätta mänskliga embryon i forskningen eftersom modellerna behöver jämföras med mänskliga embryon för att säkerställa att de ger tillförlitliga resultat.<sup>24</sup> Detta gäller även modeller som efterliknar utvecklingsstadier som inträffar senare än dag 14. Behovet av att kunna validera sådana sena embryomodeller är ett av flera argument som framförts för att det ska bli tillåtet att forska på mänskliga embryon längre än 14 dagar, nu när detta förefaller kunna vara tekniskt möjligt (se faktaruta).<sup>25</sup>

Minskat behov av djurförsök

Ett alternativ till forskning på mänskliga embryon kan vara forskning på djurembryon, särskilt embryon från icke-mänskliga primater. Sådan forskning väcker dock egna etiska frågor relaterade till välfärden hos de försöksdjur som embryona härstammar från. Genom möjligheten att i stället forska på mänskliga embryomodeller kan behovet av försök på djur minska.

Skyddsvärde hos embryomodeller

Det finns en förväntan om att mänskliga embryomodeller, som inte utvecklas ur befruktade ägg utan skapats

### 14-dagarsregeln

Den så kallade 14-dagarsregeln innebär att forskning på mänskliga embryon får pågå maximalt upp till 14 dagar efter befruktningen, eller till framträdandet av den så kallade primitiva strimman, beroende på vad som inträffar först. Den formulerades första gången 1979 och har sedan dess inkluderats i många länders lagstiftning.<sup>26</sup>

Den så kallade primitiva strimman, som börjar bildas efter ca 14 dagar, är det första steget i grundläggandet av de olika organen, inklusive nervsystemet. Ett argument för att sätta gränsen vid 14 dagar var att man därmed kunde utesluta risken att orsaka smärta hos embryot. Ett annat argument var att efter den primitiva strimmans uppkomst kan embryot inte längre dela sig och forma enäggstvillingar. Först vid denna punkt kan embryot därmed anses utgöra en distinkt individ.<sup>27</sup>

De flesta menar att regeln ska ses som en pragmatisk kompromiss mellan motstridiga moraliska synsätt, snarare än ett uttryck för uppfattningen att embryot vid just 14 dagar erhåller moralisk status. Syftet med regeln har varit att möjliggöra viktig forskning och samtidigt visa respekt för att det finns olika moraliska uppfattningar kring livets ursprung.<sup>28</sup>

Regeln har länge haft begränsad praktisk betydelse, då det inte varit möjligt att odla mänskliga embryon så länge som två veckor. På senare tid har metoder dock utvecklats som möjliggör odling fram till åtminstone dag 13/14, då studierna avbrutits.<sup>29</sup>

från omprogrammerade stamceller, ska göra det möjligt att studera människans tidiga utveckling utan att behöva ta hänsyn till de etiska och juridiska begränsningar som gäller för mänskliga embryon. Här finns emellertid en inbyggd spänning. Å ena sidan antas embryomodeller vara tillräckligt olika mänskliga embryon i väsentliga avseenden för att inte beröras av de begränsningar som gäller för de senare. Å andra sidan behöver de vara tillräckligt lika mänskliga embryon för att kunna generera resultat som är giltiga även för dessa.<sup>30</sup> I takt med att alltmer avancerade mänskliga embryomodeller utvecklas kan det bli allt svårare att undvika de etiska frågor som forskning på (naturliga) mänskliga embryon väcker. Vissa embryomo-

”Embryomodeller behöver jämföras med mänskliga embryon för att säkerställa att de ger tillförlitliga resultat.”

deller skulle kunna uppvisa egenskaper som ger dem ett skyddsvärde liknande det som mänskliga embryon har. I så fall kan det behöva regleras hur de får bevaras och beforskas.

### **14-dagarsregeln är inte anpassad för embryomodeller**

För mänskliga embryon reglerar 14-dagarsregeln vilken forskning som är tillåten. I många lagstiftningar utgår regleringen från befruktade ägg\* och embryomodeller faller därför definitionsmässigt utanför regelns tillämpningsområde.<sup>31</sup> Regeln är dessutom svår att tillämpa på embryomodeller. En embryomodell är skapad direkt för att efterlikna ett visst utvecklingssteg, och en modell som är yngre än 14 dagar kan efterlikna ett stadium som hos ett embryo infaller senare än vid 14 dagar. Inte heller regler som säger att vissa utvecklingssteg inte får passeras – såsom uppkomsten av den primitiva strimman – fungerar för embryomodeller, då modeller som skapas för att efterlikna senare utvecklingssteg kan ”hoppa över” de tidigare stegen.<sup>32</sup>

### **Alternativa gränser**

Svårigheterna med att tillämpa 14-dagarsregeln på embryomodeller har gjort att somliga efterlyser ett regelverk för embryomodeller som inte utgår från ålder, utan direkt tar fasta på de egenskaper som anses moraliskt relevanta och kan ge vissa embryomodeller ett skyddsvärde. Nästa steg blir då att fastställa vilka biologiska strukturer som lägger grunden för dessa egenskaper och se till att forskning på modeller som uppvisar dessa biologiska drag regleras på lämpligt sätt.<sup>33</sup>

Enligt en uppfattning är det dess potential att utvecklas till en ny människa som ger det mänskliga embryot en särställning jämfört med andra mänskliga celler och vävnader.<sup>34</sup> För många är det just möjligheten att

vissa embryomodeller kan ha förmåga att genomgå vidareutveckling som ger upphov till oro.<sup>35</sup> ISSCR menar att forskning på integrerade embryomodeller, som kan ha förmåga till vidareutveckling, bör granskas i en särskild prövningsprocess (se faktaruta). Det har dock påpekats att det är svårt att definitivt avgöra en embryomodells utvecklingspotential utan att implantera den i en livmoder, något som de flesta anser uteslutet av etiska skäl.<sup>36</sup>

Vid sidan av utvecklingspotential anses en viktig grund för moralisk status ofta vara förmågan att uppleva smärta och välbefinnande. Ett argument för att sätta gränsen för forskning på mänskliga embryon vid 14 dagar har varit att utesluta möjligheten att embryot skulle kunna känna smärta, då utvecklingen av nervsystemet inte inletts vid denna tidpunkt.<sup>37</sup> Det har framhållits att det snart kan bli möjligt att framställa mänskliga embryomodeller som utvecklar nervsystem. Eftersom sådana embryomodeller potentiellt skulle kunna ha förmåga att uppleva smärta, kan forskning på dem väcka liknande etiska frågor som forskning på mänskliga embryon och därmed aktualisera behovet av reglering.<sup>38</sup>

”För många är det just möjligheten att vissa embryomodeller kan ha förmåga att genomgå vidareutveckling som ger upphov till oro.”

\* Så är fallet i den svenska lagstiftningen.

### **Riktlinjer för forskning på embryomodeller från ISSCR**

International Society for Stem Cell Research (ISSCR) har nyligen uppdaterat sina riktlinjer för stamcells forskning, inklusive forskning på olika typer embryomodeller.<sup>39</sup> Forskning på icke-integrerade embryomodeller kräver enligt riktlinjerna ingen särskild etisk granskning utöver sedvanlig etikprövning. Forskning på integrerade embryomodeller bör däremot granskas i en särskild vetenskaplig och etisk prövningsprocess. Enligt ISSCR bör integrerade embryomodeller endast odlas så länge det är nödvändigt för att uppnå det vetenskapliga syftet. Att implantera mänskliga embryomodeller i livmodern hos djur eller människa bör enligt riktlinjerna inte tillåtas alls, då det saknar vetenskapligt värde och det finns en bred internationell samsyn om att det är oetiskt.

Enligt ett annat synsätt bestäms moralisk status inte endast av inneboende egenskaper såsom utvecklingspotential och möjlighet att förnimma smärta, utan även av biologiska och sociala relationer till omgivningen. Ett embryo som blivit över från IVF, som aldrig kommer att bli en person och så småningom kommer att destrueras, har andra relationella egenskaper än ett embryo som är avsett att implanteras och ge upphov till en graviditet. Det förstnämnda embryots moraliska status kan av det skälet vara lägre.<sup>40</sup> På motsvarande sätt kan en embryomodell, vars enda syfte är att användas i forskning, uppfattas ha lägre skyddsvärde än ett mänskligt embryo som har samma inneboende egenskaper.

### Människosyn

Ett sätt att undvika de etiska svårigheterna skulle kunna vara att utveckla embryomodeller som saknar just de egenskaper som kan ge dem ett skyddsvärde. Det skulle kunna handla om modeller som har alla organsystem utom hjärna och nervsystem, och som sålunda varken kan känna smärta eller utveckla medvetande. En tänkbar invändning skulle kunna vara att det vore ett oacceptabelt förtingligande av det mänskliga. Problemet är här inte i första hand effekterna för embryomodellerna, utan hur det vi gör med dem påverkar människosynen och därmed oss själva.<sup>41</sup> Denna invändning skulle också kunna resas i relation till tankarna på att använda embryomodeller som källa till celler och vävnader för transplantation.

### Förtroende för forskningen

Forskning på mänskliga embryon rymmer en konflikt mellan värdet av kunskap om människans tidiga utveckling och värnandet av det skyddsvärde som många anser att det mänskliga embryot besitter. 14-dagarsregeln anses ha varit viktig för att balansera dessa intressen och möjliggöra forskning kring det mänskliga livet uppkomst samtidigt som allmänhetens förtroende för forskningen bevaras.<sup>42</sup> Om mänskliga embryomodeller uppvisar egenskaper som ur ett etiskt perspektiv gör dem jämförbara med mänskliga embryon utan att det finns ett regelverk som på lämpligt sätt tillvaratar deras skyddsvärde kan förtroendet för forskningen undergrävas.

### Slutord

Mänskliga embryomodeller erbjuder en möjlighet att vinna kunskap om människans tidiga utveckling som kan ha stor betydelse för människors hälsa och välbefinnande, och samtidigt undvika de etiska svårigheter som forskning på mänskliga embryon medför. Embryomodeller öppnar också upp för nya typer av studier som inte kan utföras på mänskliga embryon. I takt med att alltmer avancerade embryomodeller utvecklas kan frågan dock behöva ställas om vissa mänskliga embryomodeller kan ha ett skyddsvärde som liknar det som mänskliga embryon har. Detta väcker i sin tur frågan hur ett regelverk kan se ut som balanserar olika intressen som behovet av kunskap, respekten för olika moraliska uppfattningar kring livets ursprung och bevarandet av allmänhetens förtroende för forskningen.



Statens medicinsk-etiska råd  
(S 1985:A)  
smer@regeringskansliet.se  
08-405 10 00  
@smer\_nyheter  
www.smer.se

Beslut om denna publikation har fattats av Statens medicinsk-etiska råd (Smer) vid rådets sammanträde den 30 mars 2023. Publikationen har beretts av Smers sekretariat.

Smer vill rikta ett tack till Fredrik Lanner (Karolinska institutet) för att han lämnat synpunkter på ett utkast till texten.

## Läs mer

Aach, J. m.fl. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *eLife*, 6, e20674.

Bioteknologirådet. (2022). *Nye muligheter innen forskning på befruktade egg og stamcellebaserte embryo-modeller; Behov for oppdatert regulering?*

ISSCR (International Society for Stem Cell Research). (2021). *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. Version 1.0, May 2021.

## Noter

- ISSCR (International Society for Stem Cell Research). (2021). *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. Version 1.0, May 2021.
- Lovell-Badge, R. m.fl. (2021). ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports*, 16:1398–1408.
- Se exempelvis Moris, N. m.fl. (2020). An in vitro model of early anteroposterior organization during human development. *Nature*, 582(7812), 410–415 samt Olmsted Z. T. & Paluh, J. L. (2022). A combined human gastruloid model of cardiogenesis and neurogenesis. *iScience*. 2022 May 30;25(6):104486.
- Haremakei, T. m.fl. (2019). Self-organizing neuruloids model developmental aspects of Huntington's disease in the ectodermal compartment. *Nature biotechnology*, 37(10), 1198–1208.
- Shao, Y. m.fl. (2017). A pluripotent stem cell-based model for post-implantation human amniotic sac development. *Nature communications*, 8(1), 208.
- Clark, A.T. m.fl. (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.
- Clark, A.T. m.fl. (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.
- Rivron, N. C. m.fl. (2018). Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature*, 557(7703), 106–111; Liu, X. m.fl. (2021). Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids. *Nature*, 591: 627–632; Yu, L. m.fl. (2021). Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature*, 591(7851), 620–626; Yanagida, A. m.fl. (2021). Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation. *Cell stem cell*, 28(6), 1016–1022.e4; Li, J. m.fl. (2023). Cynomolgus monkey embryo model captures gastrulation and early pregnancy. *Cell stem cell*, 30(4), 362–377.e7.
- Amadei, G. m.fl. (2022). Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*, 610(7930), 143–153; Tarazi, S. m.fl. (2022). Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell*, 185(18), 3290–3306.e25; Dupont, C. m.fl. (2023). Efficient generation of ETX embryoids that recapitulate the entire window of murine egg cylinder development. *Science advances*, 9(3), eadd2913. Se även Collins, S. & Garget, J. (2022, 25 augusti). 'Synthetic' embryo with brain and beating heart grown from stem cells by Cambridge scientists. [webbsida]. University of Cambridge.
- Clark, A.T. m.fl. (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.
- Rivron, N. m.fl. (2018). Debate ethics of embryo models from stem cells. *Nature*, 564(7735), 183–185; 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.
- Li, R. m.fl. (2019). Generation of Blastocyst-like Structures from Mouse Embryonic and Adult Cell Cultures. *Cell*, 687–702.e18; Li, J. m.fl. (2023). Cynomolgus monkey embryo model captures

Matthews, K.R.W. & Morali, D. (2020) National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries. *Regenerative Medicine*, 15:1905–1917.

Matthews, K.R.W. m.fl. (2021). Rethinking Human Embryo Research Policies. *The Hastings Center report*, 51(1), 47–51.

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*.



- gastrulation and early pregnancy. *Cell stem cell*, 30(4), 362–377.e7.
13. Kagawa, H. m.fl. (2022). Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature*, 601(7894), 600–605.
  14. Pereira Daoud, A.M. m.fl. (2020). Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. *Human Reproduction Update*, 26(6):779–798; Clark, A.T. m.fl. (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; Gerri, C. m.fl. (2020). Human embryogenesis: a comparative perspective. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 36, 411–440.
  15. Matthews, K.R.W. & Moralí, D. (2020) National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries. *Regenerative Medicine*, 15:1905–1917; Clark, A.T. m.fl. (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.
  16. För en översikt av potentiella tillämpningar, se Moris, N. m.fl. (2021). Biomedical and societal impacts of in vitro embryo models of mammalian development. *Stem cell reports*, 16(5), 1021–1030.
  17. Clark, A.T. m.fl. (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; Moris, N. m.fl. (2021). Biomedical and societal impacts of in vitro embryo models of mammalian development. *Stem cell reports*, 16(5), 1021–1030.
  18. Rossant, J. & Tam, P. P. L. (2021). Opportunities and challenges with stem cell-based embryo models. *Stem cell reports*, 16(5), 1031–1038.
  19. Warren, M. A. (1997). Moral status: obligations to persons and other living things. Clarendon Press. Citerad i Nuffield Council on Bioethics. (2017). *Human Embryo Culture*, s. 17.
  20. Jaworska, A. & Tannenbaum, J. (2021). The Grounds of Moral Status. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2021 Edition).
  21. Jaworska, A. & Tannenbaum, J. (2021). The Grounds of Moral Status. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2021 Edition).
  22. Relagado, A. (2022, 4 augusti). This startup wants to copy you into an embryo for organ harvesting. *MIT Technology Review*; Tarazi, S. m.fl. (2022). Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell*, 185(18), 3290–3306.e25; Collins, S. & Garget, J. (2022, 25 augusti). ‘*Synthetic embryo with brain and beating heart grown from stem cells by Cambridge scientists*. [webbsida].
  23. Aach, J. m.fl. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *eLife*, 6, e20674.
  24. Lovell-Badge, R. m.fl. (2021). ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports*, 16:1398–1408. Se även Clark, A.T. m.fl. (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.
  25. McCully S. (2021). The time has come to extend the 14-day limit. *Journal of medical ethics*, medethics-2020-106406. Advance online publication; 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; Lovell-Badge, R. m.fl. (2021). ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports*, 16:1398–1408.
  26. Matthews, K.R.W. & Moralí, D. (2020) National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries. *Regenerative Medicine*, 15:1905–1917.
  27. Department of Health and Social Security. (1984). *Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology*, Kapitel 11; National Institutes of Health. (1994). *Report of the Human Embryo Research Panel, Volume I*, Kapitel 3.
  28. Cavaliere, G. (2017). A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research. *BMC medical ethics*, 18(1), 38.
  29. Deglincerti, A. m.fl. (2016). Self-organization of the in vitro attached human embryo. *Nature*, 533(7602), 251–254; Shahbazi, M. N. m.fl. (2016). Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues. *Nature cell biology*, 18(6), 700–708.
  30. Pereira Daoud, A.M. m.fl. (2020). Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. *Human Reproduction Update*, 26(6):779–798.
  31. Matthews, K.R.W. & Moralí, D. (2020) National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries. *Regenerative Medicine*, 15:1905–1917.
  32. Aach, J. m.fl. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *eLife*, 6, e20674.

33. Aach, J. m.fl. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *eLife*, 6, e20674; Pereira Daoud, A.M. m.fl. (2020). Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. *Human Reproduction Update*, 26(6):779–798.
34. Se eksempelvis Stier, M. & Schoene-Seifert, B. (2013). The argument from potentiality in the embryo protection debate: finally “depotentialized”? *The American journal of bioethics*, 13(1), 19–27.
35. ISSCR (International Society for Stem Cell Research). (2021). *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. Version 1.0, May 2021.; Germani, F. & Biller-Andorno, N. (2022, 3 mars). Paths to address the ethical challenges of human embryoid research. *Swiss Medical Weekly*.
36. 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; Hyun, I. m.fl. (2020). Toward Guidelines for Research on Human Embryo Models Formed from Stem Cells. *Stem cell reports*, 14(2), 169–174; Pereira Daoud, A.M. m.fl. (2020). Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. *Human Reproduction Update*, 26(6), 779–798.
37. Department of Health and Social Security. (1984). *Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology*, Kapitel 11.
38. Aach, J. m.fl. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *eLife*, 6, e20674.
39. Baertschi, B. & Mauron, A. (2010). Moral status revisited: the challenge of reversed potency. *Bioethics*, 24:96–103.
40. ISSCR (International Society for Stem Cell Research). (2021). *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. Version 1.0, May 2021.
41. The Norwegian Biotechnology Advisory Board. (2018). *Forskning på syntetiske menneskelige enheter med embryolignende trekk (sheefs)*.
42. Cavaliere, G. (2017). A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research. *BMC medical ethics*, 18(1), 38; Clark, A.T. m.fl. (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.