

2024-04-05

Dnr Komm2024/00132/S 1985:A

Socialdepartementet
Utbildningsdepartementet

Embryon och embryomodeller – behovet av ett uppdaterat regelverk för forskning om det mänskliga livets tidiga utveckling

Sammanfattning

Forskning om den tidiga embryoutvecklingen hos människa kan ge viktig kunskap som bland annat kan ge ökade möjligheter att behandla infertilitet och förebygga medfödda sjukdomar. Samtidigt som forskning på mänskliga embryon har en tydlig vetenskaplig och klinisk nytta är den etiskt känslig. Flera länder, inklusive Sverige, tillämpar den så kallade 14-dagarsregeln, enligt vilken forskning på embryon får pågå i maximalt två veckor efter befruktningen.

Till skillnad från tidigare är det numera tekniskt möjligt att odla mänskliga embryon utanför kroppen längre än 14 dagar. Forskning i denna period kan ge värdefulla insikter i en relativt outforskad period av den embryonala utvecklingen hos människa. Samtidigt har en ny teknik utvecklats där stamceller används för att skapa modeller som efterliknar den embryonala utvecklingen. Dessa så kallade embryomodeller kan i vissa fall utgöra ett alternativ till mänskliga embryon i forskningen, men ger också upphov till etiska frågor.

I denna skrivelse analyserar Statens medicinsk-etiska råd, Smer, etiska frågor som aktualiseras av de senaste årens tekniska utveckling inom embryo- och stamcellsforskning. Utifrån denna analys rekommenderar Smer regeringen att utreda:

- en förlängning av den tid som forskning på mänskliga embryon är tillåten enligt LGI 5:3 i syfte att möjliggöra forskning i en viktig period av embryoutvecklingen där mycket fortfarande är okänt,
- krav på etikprövning enligt särskilda kriterier av forskning på mänskliga embryon,
- krav på etikprövning enligt särskilda kriterier av forskning på mänskliga stamcellsbaserade embryomodeller som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet,
- en begränsning av hur långt det ska vara tillåtet för mänskliga stamcellsbaserade embryomodeller som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet att utvecklas,

- krav på etikprövning av sådan forskning på mänskliga embryomodeller som inte representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet som väcker särskilda etiska frågor,
- en utvidgning av nuvarande förbud mot implantation till att omfatta stamcellsbaserade embryomodeller, samt
- ett explicit förbud mot reproduktiv kloning.

1. Inledning

Forskning om den tidiga embryoutvecklingen hos människa kan ge viktig kunskap som bland annat kan ge ökade möjligheter att behandla infertilitet och förebygga medfödda sjukdomar. Forskning på mänskliga embryon är dock etiskt känslig. Det finns en utbredd uppfattning att det mänskliga embryot har ett skyddsvärde i sin egenskap av det mänskliga livets ursprung. Den vetenskapliga nyttan av forskning på mänskliga embryon behöver därför balanseras mot embryots skyddsvärde och acceptansen för forskningen i samhället. Sverige och många andra länder tillämpar den så kallade *14-dagarsregeln*, enligt vilken forskning på mänskliga embryon som längst får ske till 14 dagar efter befruktningen.

När 14-dagarsregeln formulerades på 1970- och 80-talen var det inte tekniskt möjligt att odla embryon så länge som två veckor. På senare tid har tekniker utvecklats som sannolikt skulle göra det möjligt att odla mänskliga embryon längre än 14 dagar. Samtidigt har forskningsmetoderna förfinats, och vi har idag helt andra förutsättningar för att utvinna genetisk och annan kunskap ur biologiskt material än när regeln kom till.

Parallellt har en ny teknik vuxit fram där stamceller används för att bygga strukturer som efterliknar olika stadier i den embryonala utvecklingen. Dessa så kallade *embryomodeller* kan vara ett alternativ eller komplement till embryon för att få kunskap om olika skeenden i embryoutvecklingen. Redan idag är några embryomodeller slående lika embryon och har förmåga att genomgå flera av de utvecklingssteg som ett embryo genomgår. Inom en snar framtid förväntas modeller som uppvisar än större likhet med embryon skapas. Trots likheten med embryon faller mänskliga embryomodeller i de flesta länder, inklusive Sverige, utanför regelverket för embryoforskning och regleras inte på annat sätt än forskning på andra mänskliga celler och vävnader.

Den tekniska utvecklingen inom embryo- och stamcellsforskning väcker frågan om huruvida nuvarande regelverk för forskning kring det mänskliga livets tidiga utveckling är ändamålsenligt och utgör en rimlig avvägning mellan forskningsnyttan och andra viktiga värden. Statens medicinsk-etiska råd, Smer, analyserar i denna skrivelse de etiska frågor som den biotekniska utvecklingen reser och lämnar ett antal rekommendationer till regeringen avseende behovet av att se över nuvarande regelverk för forskning kring det mänskliga livets tidiga utveckling.

2. Terminologi

I vetenskaplig litteratur och massmedia förekommer en rad olika termer för att beteckna de stamcellsbaserade embryolika strukturer som behandlas i denna skrivelse. Förutom embryomodeller förekommer benämningar som embryoider, syntetiska embryon, artificiella embryon, icke-konventionella embryon, syntetiska embryosystem (SES), embryolika strukturer (ELS) samt syntetiska mänskliga entiteter med embryolika drag (SHEEF).

Olika termer kan styra tanken i olika riktningar, och valet av term är därför inte en oviktig fråga. Att kalla de aktuella entiteterna¹ för syntetiska eller artificiella embryon antyder att de utgör en form av embryon, vilket i sin tur kan leda till slutsatsen att de etiskt bör jämföras med ”naturliga” embryon och behandlas på samma sätt som dessa. Benämningar som embryomodeller eller embryolika strukturer signalerar tvärtom att de skiljer sig från embryon, vilket skulle kunna motivera att de också behandlas annorlunda.

Smer har i denna skrivelse valt den term som International Society for Stem Cell Research (ISSCR) använder, embryomodeller. Detta motiveras av rent pragmatiska skäl och ska inte uppfattas som att rådet föregriper frågan om deras moraliska status. En entitet som uppvisar etiskt relevanta egenskaper ska behandlas på adekvat sätt oavsett vad den kallas.

En annan terminologisk fråga rör termen embryo. I debatten kring embryomodeller har det framförts att en entitet som har samma förmåga att utvecklas till en individ som ett befruktat ägg är ett embryo och bör kallas för ett embryo, oavsett hur den blivit till. En sådan definition innebär att man ibland kan behöva precisera huruvida man talar om ”naturliga” eller andra embryon. Då denna skrivelse till stor del handlar specifikt om forskning på embryon som utvecklats ur befruktade ägg, reserveras för enkelhetens skull termen embryo för sådana entiteter.

3. Från befruktning till foster

Den embryonala utvecklingen inleds med att en spermie och en *oocyt* (obefruktad äggcell) förenas och bildar ett befruktat ägg, en *zygot*. Efter någon dag börjar zygoten genomgå upprepade celldelningar och bildar efter tre till fyra dagar en kompakt cellmassa kallad *morula*.

Efter ytterligare någon dag bildas ett hålrum i cellmassan och morulan övergår till en *blastocyst*. Blastocysten består av en omgivande yttre cellmassa, som ger upphov till *extraembryonala* strukturer² som moderkaka och fosterhinnor, och en inre cellmassa som är samlad i ena änden av hålrummet och ger upphov till fostret samt andra extraembryonala strukturer. Blastocysten är det sista stadiet före *implantationen*, den process då embryot fäster och bäddas in i livmodern.

¹ Entitet” används i det följande som en generell term för att beteckna något existerande, vare sig det handlar om ett dött för emål, en cellklump eller en människa.

² Trots att dessa strukturer kallas för extraembryonala utgör de i realiteten en del av embryot. De har utvecklats ur det befruktade ägget och har samma genuppsättning som det blivande fostret.

Implantation är bara möjlig under ett begränsat tidsfönster som hos människa inleds cirka sex dagar efter befruktningen.

Efter implantationen fortsätter blastocysten att differentieras³. Cellerna i den inre cellmassan bildar en rund skiva. När embryot är cirka 14 dagar bildas den så kallade *primitiva strimman* på skivans yta, varmed kroppens axlar definieras. Den primitiva strimman är det första steget i *gastruleringen*, den process där de tre grundläggande cellagren (de så kallade groddbladen) bildas. Ur groddbladen utvecklas alla kroppens organ under den så kallade *organogenesen*. Efter cirka åtta veckor har alla organ bildats, embryot är fullt utvecklat och fosterperioden tar vid fram till födseln.

4. Forskning på mänskliga embryon

De potentiella nyttorna med kunskap om människans embryonala utveckling är många. Människan har en ovanligt hög nivå av tidiga missfall jämfört med andra däggdjur.⁴ Kunskap om embryots tidiga utveckling kan ge insikter om orsaker till missfall och fertilitetsproblem och på sikt bidra till utvecklingen av nya eller förbättrade behandlingsmetoder mot infertilitet. Många medfödda sjukdomar, och även en del sjukdomar som uppträder senare i livet, har sin grund i störningar i den tidiga utvecklingen.⁵ Mer kunskap om genetiska och miljörelaterade orsaker till störningar i den tidiga embryoutvecklingen kan bidra till utvecklingen av nya behandlingar, både förebyggande och terapeutiska. Ett annat tillämpningsområde för kunskap om den tidiga utvecklingen är framtagandet av metoder för assisterad befruktning och nya preventivmetoder. 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 tillverkning av organ för transplantation.

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.⁶ Det innebär att djurstudier inte helt kan ersätta studier på mänskliga embryon. För att fullt ut kunna realisera de vetenskapliga och kliniska nyttorna är därför studier på embryon från människa nödvändiga.

Samtidigt väcker forskning på mänskliga embryon etiska frågor, framför allt kopplade till frågan om deras moraliska status.⁷ 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

³ Celldifferentiering är den process där en cell övergår från en celltyp till en annan celltyp. Differentieringen innebär en fortskridande begränsning av cellernas utvecklingsförmåga och en tilltagande specialisering av funktioner.

⁴ Jarvis 2017.

⁵ Pera 2017.

⁶ Pereira Daoud m.fl. 2020; Clark m.fl. 2021; Gerri m.fl. 2020.

⁷ Att någon eller något har moralisk status innebär att vi är skyldiga att beakta dess intressen, inte för att det gynnar någon annan, utan för att dessa intressen har en moralisk tyngd i sig själva. 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.

statusen.⁸ Även om synen på det mänskliga embryots moraliska status varierar, finns det en utbredd uppfattning 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.⁹ Många länder som tillåter forskning på mänskliga embryon tillämpar den så kallade *14-dagarsregeln*.¹⁰ Regeln, som formulerades första gången 1979, innebär att forskning på mänskliga embryon får pågå maximalt upp till 14 dagar efter befruktningen. Ett argument för gränsen var att den sammanfaller med framträdandet av den primitiva strimman, som är det första steget mot grundläggandet av de olika organen inklusive nervsystemet. Genom att förbjuda forskning efter denna punkt kunde risken att orsaka smärta hos embryot uteslutas. 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 därför anses ha påbörjat utvecklingen mot en distinkt individ.

Även om etiska argument av detta slag framförts för 14-dagarsgränsen, betraktar de flesta inte regeln som ett uttryck för uppfattningen att embryot vid just 14 dagar erhåller moralisk status. Regeln ska snarare ses som en pragmatisk kompromiss, med syfte att möjliggöra viktig forskning och samtidigt visa respekt för att det finns olika moraliska uppfattningar kring livets ursprung.¹¹

14-dagarsregeln har länge haft begränsad praktisk betydelse för vilken forskning som genomförts, då det inte funnits tekniska möjligheter att odla mänskliga embryon så länge som två veckor. På senare tid har metoder dock utvecklats som möjliggör odling fram till åtminstone dag 13 eller 14 (studierna avbröts när embryona nått denna ålder för att inte bryta mot regelverket).¹² Nyligen har två forskargrupper i Kina rapporterat att man lyckats odla embryon från apor, som inte omfattas av 14-dagarsregeln, utanför livmodern i 25 dagar.¹³ Framstegen innebär att det finns anledning att förmoda att det i dag skulle vara praktiskt möjligt att odla mänskliga embryon längre än de 14 dagar som är tillåtna.

5. Stamcellsbaseerade embryomodeller

Så kallade embryomodeller är en ny teknologi under snabb utveckling. En embryomodell är en två- eller tre-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, kombinera och arrangera stamceller *in vitro*¹⁴. De stamceller som bygger upp en embryomodell kan komma från ett embryo (embryonala

⁸ 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.

⁹ Jmf SOU 2002:119, s. 62

¹⁰ Matthews & Moralí 2020.

¹¹ Cavaliere 2017.

¹² Deglincerti m.fl. 2016; Shahbazi m.fl. 2016.

¹³ Gong m.fl. 2023; Zhai m.fl. 2023. Embryona genomgick gastrulering, bildandet av de tre ursprungliga cellskikten och fortsatt differentiering inklusive bildandet av de primordiala könscellerna.

¹⁴ Termen *in vitro* ("i glas") avser celler, mikroorganismer eller biomolekyler som befinner sig utanför sin normala biologiska kontext, oftast i laboratoriemiljö

stamceller) eller från en utvecklad individ (inducerade stamceller). För närvarande är de mest avancerade embryomodellerna baserade på celler från möss, men alltmer komplexa embryomodeller utvecklas också från mänskliga celler.

5.1 Typer av embryomodeller

Olika 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. Enligt International Society for Stem Cell Research (ISSCR) är en grundläggande distinktion den mellan icke-integrerade och integrerade embryomodeller.

5.1.1 Icke-integrerade embryomodeller

Icke-integrerade embryomodeller efterliknar vissa, men inte alla, aspekter hos det tidiga embryot. De saknar som regel så kallade extraembryonala celler, vilka inte ger upphov till fostret men är nödvändiga för embryots fortsatta utveckling. Icke-integrerade embryomodeller har därför inte förmåga till vidareutveckling. Exempel på icke-integrerade embryomodeller som utvecklats ur mänskliga celler är gastruloider, som syftar till att efterlikna olika aspekter av gastruleringen. Mänskliga gastruloider har framställts som efterliknar utvecklingen fram till tidig organogenes, inklusive de första stegen i bildandet av nervsystemet.¹⁵ Andra typer av icke-integrerade embryomodeller är neuruloider, som specifikt efterliknar de första stegen i bildandet av hjärnan och nervsystemet, modeller som efterliknar skeenden kopplade till utvecklingen av fostersäcken samt modeller som efterliknar den tidiga blodbildningen.¹⁶ Inom en snar framtid väntas många fler typer av icke-integrerade mänskliga embryomodeller utvecklas som representerar en rad olika skeenden under de första månaderna i människans utveckling.¹⁷

5.1.2 Integrerade embryomodeller

Integrerade embryomodeller syftar till att efterlikna embryoutvecklingen i sin helhet. De innefattar extraembryonala celler och kan bli så komplexa att de har förmåga till vidareutveckling. En typ av integrerade embryomodeller är så kallade blastoider, som efterliknar blastocysten, det sista stadiet före implantationen. Blastoider har hittills utvecklats för mus, apa och människa. Nyligen har flera forskargrupper rapporterat hur de lyckats få mänskliga blastoider som odlats *in vitro* att efterlikna utvecklingen fram till gastruleringen.¹⁸ Hos möss och apor har man fått blastoider att fästa i livmodern (de saknade dock förmåga att utvecklas vidare).¹⁹ Mänskliga blastoider har visats kunna fästa till celler från livmoderslemhinna *in vitro*.²⁰

Andra integrerade modeller hoppar över blastocyststadiet och efterliknar redan i utgångsskedet embryot efter implantationen. För mus har så kallade ”post-implantatoriska” integrerade

¹⁵ Liu m.fl. 2023.

¹⁶ Harekaki m.fl. 2019; Shao m.fl. 2017; Hislop m.fl. 2024.

¹⁷ Clark m.fl. 2021.

¹⁸ Karvas m.fl. 2023; Imamura. m.fl. 2023; De Santis m.fl. 2024.

¹⁹ Li m.fl. 2019; Li m.fl. 2023.

²⁰ Kagawa m.fl. 2022.

embryomodeller utvecklats som återger en rad utvecklingssteg efter implantationen, inklusive gastruleringen samt grundläggandet av olika organsystem som hjärta, hjärna/nervsystem och magtarmkanal.²¹ Under 2023 har en rad laboratorier rapporterat att de framställt integrerade mänskliga embryomodeller som utvecklats upp till eller strax förbi de första stadierna av gastruleringen.²²

En central fråga är om integrerade embryomodeller i framtiden skulle kunna skapas som har potential att ge upphov till livskraftiga embryon med förmåga att vidareutvecklas till en individ. Klart är att för att nå dit måste en rad tekniska och biologiska hinder övervinnas. På sikt förutspås likväl att det kan bli möjligt att framställa integrerade embryomodeller med potential att vidareutvecklas till senare utvecklingsstadier.²³

5.2 Mänskliga embryomodeller i forskning, utveckling och behandling

Embryomodeller som efterliknar olika skeden i den tidiga utvecklingen kan bidra till kunskap om mekanismerna bakom embryots utveckling, differentieringen av olika celltyper och utvecklingen av vävnader och organ. De kan ge kunskap om orsaker till sjukdom och infertilitet och bidra till utvecklingen av nya eller förbättrade metoder för behandling av infertilitet och medfödda sjukdomar samt av nya preventivmedel. De kan användas för att studera hur läkemedel påverkar embryoutvecklingen. Det finns förhoppningar om att mänskliga embryomodeller till viss del kommer att kunna ersätta mänskliga embryon i forskningen kring det mänskliga livets tidiga utveckling och bli ett alternativ som undviker de etiska och juridiska frågor som uppstår vid forskning på mänskliga embryon.

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.

Embryomodeller har också metodologiska fördelar. De kan till skillnad från embryon framställas i stor skala. Om de framställs med celler från samma stamcellslinje blir de genetiskt identiska, medan ett embryo har ett unikt DNA. Embryomodeller kan vidare 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 faktorer eller miljöfaktorer påverkar embryoutvecklingen och risken för missfall samt för att upptäcka och testa nya läkemedelskandidater.²⁴

Det finns också tankar om att avancerade embryomodeller på sikt skulle kunna användas för att framställa celler och vävnader för transplantation. Om embryomodellen framställs från

²¹ Amadei m.fl. 2022; Tarazi m.fl. 2022; Dupont m.fl. 2023.

²² Weatherbee m.fl. 2023; Oldak m.fl. 2023; Pedroza m.fl. 2023; Liu m.fl. 2023.

²³ Rivron m.fl. 2018; Nicolas, Etoc, & Brivanlou 2021; Sawai m.fl. 2020.

²⁴ Clark m.fl. 2021; Moris m.fl. 2021).

stamceller från den individ som ska behandlas skulle transplanterat kunna framställas som inte riskeras att stötas bort av mottagarens immunförsvar.²⁵

6. Gällande regelverk

6.1 Nationell reglering

6.1.1 14-dagarsregeln

År 1991 införlivades 14-dagarsregeln i svensk lagstiftning genom lagen (1991:115) om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med ägg från människa, som innehöll en bestämmelse om att försök på befruktade ägg får göras längst till och med fjortonde dagen efter befruktningen. I förarbetena bedömde det ansvariga statsrådet att bestämmelsen medförde att angelägen kunskap kan vinnas utan att verksamheten kommer i konflikt med den humanistiska människosynen.²⁶

År 2005 reviderades lagen om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med ägg från människa. Vid denna tid hade de första klonade däggdjuren sett dagens ljus. Den teknik som används för kloning är så kallad cellkärnöverföring, där en kärna hos en obefruktad äggcell ersätts med kärnan och därmed det genetiska materialet från en annan cell. Förutom att skapa klonade individer (så kallad reproduktiv kloning) kan tekniken även potentiellt användas för att producera celler för cellterapi (så kallad terapeutisk kloning eller somatisk cellkärnöverföring).²⁷ Ett embryo som utvecklas ur ett ägg som varit föremål för cellkärnöverföring har inte sitt upphov i ett befruktat ägg. Forskning på sådana embryon omfattades därför inte av 14-dagarsregeln såsom lagstiftningen då var formulerad. I samband med revisionen av lagen om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med ägg från människa (1991:115) utvidgades 14-dagarsregeln till att även omfatta ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring. Syftet var att garantera att forskning på mänskliga ägg endast sker för angelägna syften och under etiskt tryggt former.²⁸

Lagen om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med ägg från människa upphörde att gälla 2006 och 14-dagarsregeln fördes över till lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. Lagen anger att försök i forsknings- eller behandlingssyfte på befruktade ägg och på ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring får göras längst till och med fjortonde dagen efter befruktningen respektive cellkärnöverföringen. Om ett befruktat ägg eller ett ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring har varit föremål för ett sådant försök, skall det utan dröjsmål förstöras när åtgärden genomförts (5 kap. 3 §). Den tid då ägget har varit fryst räknas inte in i den tid under vilken försök får ske (5 kap. 4 §).

²⁵ Rivron m.fl. 2018; Relagado 2022; Agence France-Presse 2022.

²⁶ Prop. 1990/91:52, s.33

²⁷ Cellterapi som baseras på somatisk cellkärnöverföring skulle kunna undvika problemet med avstötning.

²⁸ Prop. 2003/04:148, s. 46.

6.1.2 Förbudet mot implantation av ägg som varit föremål för försök mm

Utöver förbudet mot att utföra försök på befruktade ägg i mer än 14 dagar innehöll lagen (1991:115) om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med ägg från människa även ett förbud mot att föra in ett befruktat ägg som varit föremål för försök i en kvinnas kropp. Detsamma gällde om ägget före befruktningen eller de spermier som använts vid befruktningen har varit föremål för försök. Syftet var att undvika risken att genetiska förändringar som kunnat uppstå vid forskningen förs vidare och leder till oförutsedda konsekvenser för det blivande barnet.²⁹

I samband med översynen av lagen 2005 utvidgades implantationsförbudet till att omfatta även ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring. Syftet var att förbjuda reproduktiv kloning.³⁰ Även i detta fall pekade lagstiftaren på de medicinska riskerna, men anförde också att ett förfarande varigenom en människa skulle framställas på artificiell väg som en genetisk kopia av en annan individ skulle väcka moraliska betänkligheter.³¹ Förbudet mot att implantera ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring gäller oavsett om äggen varit föremål för försök eller inte.

Även denna bestämmelse fördes 2006 över till lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. Om ett befruktat ägg har varit föremål för försök i forsknings- eller behandlingssyfte, får ägget inte föras in i en kvinnas kropp. Detsamma gäller om ägget före befruktningen eller de spermier som använts vid befruktningen har varit föremål för ett sådant försök eller om ägget har varit föremål för somatisk cellkärnöverföring (5 kap. 5 §).

6.1.3 Etikprövningslagen

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) syftar till att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning. Lagen omfattar bland annat forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson (4 § 1) och forskning som avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas till denna människa (4 § 3).³²

Forskning som omfattas av etikprövningslagen får inte utföras om den inte har godkänts vid en etikprövning av Etikprövningsmyndigheten (6 §). Lagen anger ett antal allmänna utgångspunkter för bedömningen. Forskning får bara godkännas om den kan utföras med respekt för människovärdet (7 §). Mänskliga rättigheter och grundläggande rättigheter ska alltid beaktas samtidigt som hänsyn ska tas till intresset av att ny kunskap kan utvecklas genom forskning. Människors välfärd ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov (8 §). Forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde (9 §). Forskning får inte

²⁹ Prop. 1990/91:52, s. 34.

³⁰ Prop. 2003/04:148, s. 46.

³¹ Prop. 2003/04:148 s 47–48.

³² 4 § etikprövningslagen

godkännas, om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet (10 §). Slutligen får forskning godkännas bara om den ska utföras av eller under överinseende av en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs (11 §).

Etikprövningslagens tillämpning på forskning på embryon och embryomodeller

Forskning på donerade embryon samt på celler som härrör från sådana (embryonala stamceller) omfattas av kravet på etikprövning enligt 4 § 3. Detta gäller även om befruktningen skett utanför kvinnan kropp, då könscellerna som givit upphov till embryot tagits från mannen respektive kvinnan.³³ Kravet på etikprövning enligt 4 § 3 gäller också forskning på embryomodeller som använder inducerade stamceller. Förutsättningen är att cellerna går att härleda till den eller de som donerat dem. Forskning på celler där ingen individanknytning längre finns kvar omfattas inte av kravet på etikprövning.³⁴ I vissa lägen kan även 4 § 1 aktualiseras, exempelvis om en kvinna genomgår behandling i syfte att ta fram äggceller för att framställa embryon för forskning, eller när celler tas från en människa för framställning av inducerade stamceller.

6.2 Internationell rätt

6.2.1 Oviedokonventionen

Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin, den så kallade Oviedokonventionen, är den enda juridiskt bindande rättskällan som specifikt behandlar forskning på embryon *in vitro*. Enligt konventionens artikel 18.1 ska länder där forskning på embryon är tillåten genom lag garantera embryot ett adekvat skydd. Enligt artikel 18.2 är framställning av embryon för forskningssyfte uttryckligen förbjudet.

Sverige har undertecknat men inte ratificerat Oviedokonventionen.³⁵ Ett skäl till detta är att man inte velat förbjuda framställning av embryon för forskning.³⁶

6.2.2 Europadomstolen

Oviedokonventionen används som en av källorna när frågor om biologi och medicin avgörs av Europadomstolen inom ramen för Europeiska konventionen för skydd om de mänskliga rättigheterna. På så sätt kan Oviedokonventionen ha betydelse för Sverige, trots att landet inte ratificerat konventionen.

Europadomstolens generella linje är att på områden där det råder en betydande oenighet mellan medlemsländerna finns det ett större utrymme för de nationella rättsordningarna att besluta om hur man ska balansera olika konkurrerande intressen. Domstolen har slagit fast att frågan

³³ Prop. 2002/03: 50 s. 108.

³⁴ Prop. 2002/03: 50 s. 108.

³⁵ Att Sverige inte ratificerat konventionen gör att landet inte är rättsligt bunden av den. Genom undertecknandet av konventionen har Sverige dock åtagit sig att inte agera i strid med konventionens syfte, se Zillén, Mattsson & Slokenberga 2020.

³⁶ Prop. 2003/04:148; SOU 2004:20, s. 350–351.

om vilket skydd embryon har rätt till är en sådan fråga.³⁷ På motsvarande sätt har domstolen konstaterat att forskning på embryon är ett område där det saknas samsyn kring känsliga etiska frågor och där stater därmed måste ges ett stort bedömningsutrymme.³⁸

7. Utmaningar för nuvarande regelverk

Den tekniska utvecklingen inom embryo- och stamcellsforskning har väckt frågan om huruvida nuvarande regelverk för forskning kring det mänskliga livets tidiga utveckling är ändamålsenligt, eller behöver anpassas till de nya möjligheter som teknikutvecklingen öppnat. Två frågor står i fokus för diskussionen. Den första gäller huruvida 14-dagarsgränsen för forskning på mänskliga embryon bör förlängas för att möjliggöra forskning som kan leda till nya upptäckter med tydlig potentiell patientnytta. Den andra rör behovet av att reglera forskningen på mänskliga embryomodeller. I detta avsnitt redovisas de huvudargument som förts fram i den pågående debatten samt några av de ställningstaganden som gjorts av andra aktörer.

7.1 Förlängning av 14-dagarsregeln för forskning på mänskliga embryon

14-dagarsregeln har länge haft begränsad praktisk betydelse för vilken forskning som genomförts, då det inte funnits tekniska möjligheter att odla mänskliga embryon så länge som två veckor. Tekniska framsteg gör att det i dag sannolikt skulle vara möjligt att odla mänskliga embryon längre än de 14 dagar som är tillåtna. Detta har gett upphov till en debatt om huruvida det finns skäl att se över regeln och tillåta forskning på mänskliga embryon längre tid än 14 dagar.

7.1.1 Argument för en förlängning

De argument som förs fram för en förlängning av den tillåtna tiden för forskning på mänskliga embryon fokuserar på möjligheten till ny kunskap och den nytta som kunskapen skulle kunna generera. Ett argument handlar om möjligheten att få kunskap om embryoutvecklingen efter dag 14, en kritisk period under den embryonala utvecklingen som bland annat omfattar gastruleringen och grundläggandet av de viktigaste organsystemen. Det är en period då embryot är särskilt sårbart för genetiska och miljömässiga faktorer som kan störa utvecklingen och leda till ohälsa, utvecklingsstörning eller missfall. Kunskapsmässigt beskrivs denna viktiga period ofta som en ”svart låda”. Studier *in vitro* är förbjudna i denna period och det är endast möjligt att följa utvecklingen i livmodern, där embryot är svårstuderat på grund av sin ringa storlek och där experimentell forskning inte går att utföra av etiska skäl. Till skillnad från senare skeden finns det inte tillgång till aborterat material i denna period. Mycket av den nuvarande kunskapen om denna period bygger på djurstudier eller på den så kallade Carnegie-samlingen, en samling mänskliga embryon i olika utvecklingsstadier som samlades in för många år sedan. Detta

³⁷ Vo mot Frankrike (53924/00) 8/7/2004, p. 84.

³⁸ Parrillo mot Italien (46470/11) 27/8/2015, pp. 175–180.

material kan ge information om hur olika vävnader och organ utvecklas men ger inte möjlighet att studera mekanismerna bakom.³⁹

Att kunna odla och studera mänskliga embryon *in vitro* senare än 14 dagar skulle ge nya möjligheter att få kunskap om embryots utveckling i detta viktiga skede och hur celler differentierar till olika vävnader och organ.⁴⁰ Studier av embryoutvecklingen i perioden 14–28 dagar och hur den påverkas av exempelvis genetiska faktorer, kemikalier och läkemedel skulle också kunna leda till ökad förståelse av orsaker till missfall och utvecklingsstörningar och hur processer i den tidiga utvecklingen påverkar hälsan långsiktigt.⁴¹ Exempelvis skulle enskilda gener kunna slås ut med hjälp av Crispr-teknik och deras betydelse för embryoutvecklingen undersökas.⁴² På sikt kan kunskapen leda till nya strategier för att förebygga eller behandla sjukdom och infertilitet, nya metoder för assisterad befruktning och nya preventivmetoder. Mer kunskap om vilka substanser som påverkar embryoutvecklingen och vilka som inte gör det skulle kunna göra fler läkemedelsbehandlingar tillgängliga för gravida. Utöver dessa närliggande tillämpningar kan kunskapen, liksom annan grundläggande forskning, dessutom bana väg för andra tillämpningar som vi i dag inte kan förutse.

Att kunna testa nya metoder för assisterad befruktning är ett annat argument för en förlängning av 14-dagarsregeln. Det framhålls att en rad nya tekniker för assisterad befruktning är under utveckling, såsom mitokondriebyte, könsceller som utvecklats ur stamceller (artificiella könsceller) och tekniker som baseras på genredigering. Teknikerna skulle kunna hjälpa fler infertila att bli föräldrar. För andra blivande föräldrar kan de ge möjlighet till ett föräldraskap i enlighet med deras önskemål och värderingar. Exempelvis skulle samkönade par kunna få barn som är genetiskt besläktade med båda föräldrarna, och fler par som bär på anlag för allvarlig ärftlig sjukdom skulle kunna få genetiskt besläktade barn utan sjukdomsgenotypen.⁴³ Att kunna följa embryon *in vitro* längre än till dag 14 skulle innebära ökade möjligheter att säkerställa att nya metoder för assisterad befruktning är säkra och effektiva.⁴⁴ Redan existerande metoder skulle också kunna förbättras, exempelvis genom mer träffsäkra förutsägelser av vilka ägg eller embryon som har störst sannolikhet att leda till graviditet och födsel i samband med IVF.⁴⁵

Ett tredje argument handlar om att kunna kvalitetssäkra forskning med mänskliga embryomodeller (se avsnitt 5). Det finns förhoppningar om att embryomodeller ska kunna ersätta mänskliga embryon i forskningen om det mänskliga livets tidiga utveckling och bli ett alternativ som undviker de etiska och juridiska begränsningar som gäller för forskning på mänskliga embryon. Embryomodeller behöver dock jämföras med riktiga embryon för att säkerställa att de ger tillförlitliga resultat. Forskningsresultat från studier på embryomodeller kan också behöva

³⁹ Hurlbut m.fl. 2017.

⁴⁰ Chan 2018; Appleby & Bredenoord 2018.

⁴¹ Williams & Johnson 2020; Pera 2017.

⁴² Hurlbut m.fl. 2017.

⁴³ McCully 2021; Appleby & Bredenoord 2018.

⁴⁴ Appleby & Bredenoord 2018; Hurlbut m.fl. 2017.

⁴⁵ Hurlbut m.fl. 2017.

verifieras genom försök på ett mindre antal mänskliga embryon. Detta gäller även för modeller som efterliknar utvecklingsstadier som inträffar senare än dag 14. Behovet av att kunna validera sådana embryomodeller har framförts som ett argument för att senarelägga gränsen för forskning på mänskliga embryon.⁴⁶ Detta skulle på sikt kunna leda till att färre embryon och försöksdjur används i forskningen, samtidigt som det skapas ökade möjligheter att forska kring en kritisk och förhållandevis outforskad period i den tidiga utvecklingen.

Samtidigt som forskning på embryon som är äldre än 14 dagar kan ge värdefulla kunskaper menar en del att de argument som angavs för gränsen har försvagats. Ett skäl för att låta utvecklingen av den primitiva strimman, en process som föregår grundläggandet av de olika organsystemen, utgöra en gräns var att utesluta att embryot skulle kunna känna smärta. Forskning har dock visat att viktiga steg i utvecklingen av nervsystemet som är förutsättningar för att kunna uppleva smärta inträffar betydligt senare.⁴⁷

7.1.2 Argument mot en förlängning

En kritik mot 14-dagarsregeln som framförts både av de som inte vill se någon forskning alls på mänskliga embryon och av de som vill tillåta forskning under en längre period är att regeln är godtycklig. Det sker inget med embryot just efter 14 dagar som motiverar en förändring i dess moraliska status. En invändning mot denna kritik är att regeln inte syftar till att dra en etisk gräns, utan att möjliggöra forskning på embryon och samtidigt bevara allmänhetens förtroende. Regeln har från första början varit avsedd som en kompromiss som uttrycker respekt för att det finns olika moraliska uppfattningar kring det tidiga mänskliga livet. Givet att det fortfarande finns betydande skillnader i synen på embryots moraliska status kan vissa grupper i samhället uppfatta det som att deras uppfattningar inte respekteras om 14-dagarsregeln förlängs.⁴⁸

Andra pekar på att det kan finnas risker med att ändra en regel som tillämpats under många år och har en bred internationell förankring både politiskt och i forskarsamhället. Att ändra gränsen när det blivit möjligt att odla embryon en längre tid, och regeln för första gången fått praktisk betydelse, skulle riskera att undergräva allmänhetens förtroende för embryoforskningen och för samhällets förmåga att upprätthålla gränser kring etiskt känslig forskning.⁴⁹ Några varnar också för att en förlängning av 14-dagarsregeln kommer att ge de som hävdar att regeln riskerar att leda till ett sluttande plan argument för sin sak.⁵⁰

Förespråkare för en ändring instämmer i att 14-dagarsregeln varit ett lyckat exempel på internationell konsensus, men menar att regeln inte får bli en dogm. Att inte revidera regeln riskerar i själva verket att undergräva respekten för den, eftersom den inte kommer att uppfattas som

⁴⁶ McCully 2021; Appleby & Bredenoord 2018; Lovell-Badge m.fl. 2021.

⁴⁷ Castelyn 2020; Hurlbut m.fl. 2017.

⁴⁸ Cavaliere 2017.

⁴⁹ Matthews & Morali 2020.

⁵⁰ Warnock 2017; Cavaliere 2017.

ändamålsenlig. Det kommer att skicka en skadlig signal till de som arbetar med medicinsk forskning och utveckling och till de personer, i synnerhet blivande föräldrar, som skulle ha nytta av forskningen.⁵¹ Andra lyfter fram att ett samhälle måste kunna ompröva sina ställningstaganden i ljuset av nya fakta och förändrade värderingar. Det viktiga för att bevara förtroendet för forskningen och förhindra ett sluttande plan är att det finns ett robust regelverk och en effektiv tillsyn.

Medan många som motsätter sig en förlängning gör det på etiska och samhällseliga grunder finns det också kritiker som ifrågasätter den förmodade nyttan av en förändring. Det påpekas att nya teknologier ofta leder till uppblåsta förväntningar som inte alltid infrias. De som argumenterar för en förlängning bör göra det troligt att den potentiella nyttan är så stor att det rättfärdigar att en väl etablerad regel ändras.⁵² Andra framhåller att metoder för att odla embryon upp till 14 dagar *in vitro* bara funnits några år och att mycket ännu återstår att lära om perioden 7–14 dagar. Frågan om att kunna forska ytterligare en tid är därför för tidigt väckt.⁵³ Det har också framförts att laboratoriemiljön skiljer sig avsevärt från miljön i en livmoder, och att den information som forskningen skulle generera kan ha för litet praktiskt värde för att motivera den etiska kostnad som en förlängning innebär.⁵⁴

7.1.3 Ställningstaganden från andra aktörer

International Society for Stem Cell Research

International Society for Stem Cell Research (ISSCR), publicerar sedan 2006 etiska och vetenskapliga riktlinjer för forskning på embryon och stamceller. Riktlinjerna är inte bindande men uppställer en internationellt erkänd standard för ansvarsfull forskning på området. Många forskningsfinansiärer, forskningshuvudmän och vetenskapliga tidskrifter kräver att forskning som de finansierar eller publicerar följer riktlinjerna.

I samband med den senaste revisionen av riktlinjerna 2021 togs den tidigare absoluta gränsen för forskning på embryon vid 14 dagar bort. Under förutsättning att det finns en acceptans hos befolkningen och lagstiftningen tillåter det föreslår ISSCR att det ska kunna vara möjligt att odla embryon längre än 14 dagar efter en särskild vetenskaplig och etisk prövningsprocess. Processen bör syfta till att säkerställa att odling av embryon längre än 14 dagar är nödvändigt för att uppnå det aktuella vetenskapliga syftet, att inte fler embryon än nödvändigt används samt att de inte odlas längre tid än nödvändigt. De skäl som anges för ändringen är att studier i perioden efter 14 dagar kan ge bättre kunskap om och behandlingar mot infertilitet, missfall och fosterskada samt behovet av att kunna validera stamcellsbaseerade embryomodeller, vilka i

⁵¹ Appleby & Bredenoord 2018.

⁵² Bioteknologirådet 2022.

⁵³ Blackshaw & Rodger 2021; Warnock 2017; Matthews m.fl. 2021.

⁵⁴ Hurlbut m.fl. 2017.

framtiden skulle kunna utgöra ett mer praktiskt alternativ i forskningen om det mänskliga livets tidiga utveckling.⁵⁵

Nederländska hälsorådet

Det nederländska hälsorådet har på uppdrag av landets hälsominister tagit ställning till frågan om en förlängning av 14-dagarsregeln. Rådets bedömning är att det finns vetenskapliga skäl för att kunna forska på mänskliga embryon längre än idag, och att en förlängning är etiskt acceptabel förutsatt att forskningen sker för berättigade syften och att alternativ saknas. Mot den bakgrunden rekommenderar rådet en förlängning av gränsen till 28 dagar.⁵⁶

Norska bioteknologirådet

Det norska Bioteknologirådet uttalar sig i en skrivelse till den norska regeringen om embryoforskning och embryomodeller. Av rådets 15 medlemmarna anser 6 att det ska vara möjligt att efter en särskild ansökningsprocess få forska på mänskliga embryon till 21 eller 28 dagar, om forskningen syftar till ny kunskap om fosterutvecklingen i den period då organ och vävnader grundläggs. Av de övriga medlemmarna anser 6 att nuvarande regelverk är väl avvägt ur ett etiskt och vetenskapligt perspektiv medan 3 vill förbjuda all forskning på mänskliga embryon.⁵⁷

Franska Conseil d'orientation

Conseil d'orientation, ett rådgivande organ till den franska myndigheten Agence de la biomédecine, anser i ett uttalande att en förlängning av 14-dagarsregeln inte är nödvändig då embryomodeller finns som ett alternativ.⁵⁸

7.2 Reglering av forskning på mänskliga embryomodeller

Det finns en förväntan om att mänskliga embryomodeller ska göra det möjligt att studera det mänskliga livets tidiga utveckling utan att behöva ta hänsyn till de etiska och juridiska begränsningar som gäller för mänskliga embryon. Här finns emellertid en inbyggd motsättning. Å ena sidan antas embryomodeller vara tillräckligt olika mänskliga embryon för att inte beröras av de begränsningar som gäller för de senare. Å andra sidan behöver modellerna vara tillräckligt lika mänskliga embryon för att kunna generera resultat som är giltiga även för dessa. Det sker för närvarande en snabb utveckling där nya modeller tas fram som allt bättre och alltmer fullständigt representerar embryoutvecklingen. Flera har påpekat att när de biologiska skillnaderna minskar kan vissa mänskliga embryomodeller passera en punkt där det inte går att undvika de etiska frågor som forskning på mänskliga embryon väcker.⁵⁹

⁵⁵ ISSCR 2021.

⁵⁶ Health Council of the Netherlands 2023.

⁵⁷ Bioteknologirådet 2022.

⁵⁸ Bruno m.fl. 2023.

⁵⁹ Rivron m.fl. 2023; Germani & Biller-Andorno 2022; Aach m.fl. 2017; Pereira Daoud m.fl. 2020; Hyun m.fl. 2020.

Medan forskning på mänskliga embryon i de flesta länder omgärdas av särskilda regler⁶⁰ regleras forskning på mänskliga embryomodeller i många länder, inklusive Sverige, inte på annat sätt än forskning på andra mänskliga celler och vävnader. Den tekniska utvecklingen inom embryo- och stamcells forskning har lett till att krav rests på en översyn av regleringen kring embryoforskning.⁶¹ Det har varnats för att oreglerad forskning på alltmer sofistikerade mänskliga embryomodeller inte motsvarar befolkningens förväntningar. Om forskare börjar utnyttja ”luckor” i lagstiftningen inom ett så känsligt område som det mänskliga livets ursprung riskerar förtroendet för forskningen att skadas.⁶² Avsaknaden av ett regelverk riskerar också att hämma forskningen. De flesta forskare är måna om att den forskning de bedriver upplevs som etiskt acceptabel och bristen på reglering kan göra dem mer försiktiga än nödvändigt.⁶³ Precis som när det gäller forskning på mänskliga embryon behövs ett regelverk som på ett rimligt sätt balanserar olika delvis motstående intressen såsom skyddsvärde och vetenskapliga nytta, samtidigt som det är praktiskt tillämpbart och begripligt för forskare och allmänhet.⁶⁴

7.2.1 Vilka embryomodeller bör regleras?

Frågan om huruvida forskning på mänskliga embryomodeller bör regleras, vilka typer av modeller som i så fall bör omfattas och hur en lämplig reglering bör se ut hör nära samman med frågan om vad det är för egenskap(er) hos ett mänskligt embryo som ger det dess skyddsvärde. Huruvida mänskliga embryomodeller bör regleras beror på i vilken mån de delar dessa etiskt betydelsefulla egenskaper.

Ursprung

En tanke som framförts är att dess ursprung i det befruktade ägget ger embryot en särställning. Embryomodeller delar inte detta ursprung och kan därmed inte etiskt jämföras med embryon även om de skulle ha samma egenskaper.⁶⁵ Att ursprunget skulle vara avgörande för embryots skyddsvärde avvisas dock av andra.⁶⁶ I många länder omfattas dessutom ägg som varit föremål för cellkärnöverföring av 14-dagarsregeln, vilket kan uppfattas som att ursprunget i ett befruktat ägg inte ansetts vara avgörande för skyddsvärdet.⁶⁷

Utvecklingspotential

En annan uppfattning är att det är dess potential att utvecklas till en ny människa som ger det mänskliga embryot en särställning jämfört med andra mänskliga celler och vävnader. För många

⁶⁰ Förutom förbudet att odla embryon längre än 14 dagar har flera länder tillståndsprövning av forskning på mänskliga embryon enligt särskilda kriterier.

⁶¹ Se exempelvis Rivron m.fl. 2023; Germani & Biller-Andorno 2022; Blasimme & Sugarman 2023; Foreman m.fl. 2023; Science Media Centre 2023.

⁶² Blasimme & Sugarman 2023.

⁶³ Foreman m.fl. 2023.

⁶⁴ Blasimme & Sugarman 2023; Hyun m.fl. 2020; Foreman m.fl. 2023.

⁶⁵ Bruno m.fl. 2023.

⁶⁶ Blasimme & Sugarman 2023; Rivron m.fl. 2023; Health Council of the Netherlands 2023.

⁶⁷ Vid cellkärnöverföring används obefruktade ägg och någon befruktning äger inte rum.

är det just möjligheten att vissa embryomodeller kan ha förmåga att genomgå likande utveckling som ett embryo som aktualiserar behovet av reglering.⁶⁸

Utvecklingen av stamcellsbaseerade embryomodeller har fått somliga debattörer att efterlysa en anpassning av den juridiska definitionen av ett mänskligt embryo.⁶⁹ Genom att definiera embryot utifrån dess förmåga till utveckling, och inte som exempelvis i den svenska lagstiftningen utifrån dess ursprung, skulle vissa embryomodeller kunna omfattas av de begränsningar som gäller för forskning på mänskliga embryon.⁷⁰ Fördelen med en sådan lösning är att den är teknikneutral och även skulle kunna bli tillämplig om andra tekniker för att framställa entiteter med utvecklingsförmåga skulle utvecklas i framtiden. Ett problem är att det är svårt att definitivt bestämma utvecklingspotentialen hos en mänsklig embryomodell utan att implantera den i en livmoder, något som de flesta anser vara uteslutet av etiska skäl. Detta reser frågan om hur kunskapsosäkerheten bör hanteras. Bör en försiktighetsprincip tillämpas och alla mänskliga embryomodeller hos vilka utvecklingspotential inte kan uteslutas omfattas av regelverket? Eller, såsom föreslagits av vissa forskare, endast modeller som klarat någon form av test där utvecklingsförmågan bedömts?⁷¹ En annan invändning mot att definiera embryot utifrån utvecklingsförmåga är att vissa skyddsvärda entiteter skulle kunna falla utanför regelverket, exempelvis icke livsdugliga mänskliga embryon.⁷²

Ett alternativ är ett regelverk som tar fasta på konkreta egenskaper som är en förutsättning för utvecklingsförmåga, exempelvis förekomsten av samtliga celltyper som, hos ett embryo på motsvarande utvecklingsnivå, är nödvändiga för den fortsatta utvecklingen till en ny individ. Det skulle sannolikt vara enklare att avgöra om en entitet uppfyller ett sådant kriterium. Detta kriterium uppfylls dock redan av existerande integrerade mänskliga embryomodeller, vilka bedöms befinna sig långt från den punkt där vidareutveckling till en ny individ är möjlig. Det kan därmed finnas en risk att en sådan reglering träffar för brett och hämmar forskningen.

Upplevelseförmåga

Vid sidan av utvecklingspotential brukar en viktig grund för moralisk status anses vara medvetande och/eller förmågan att uppleva smärta och välbehag. Det har framhållits att det snart kan bli möjligt att framställa mänskliga embryomodeller som utvecklar nervsystem. Sådana embryomodeller skulle potentiellt kunna utveckla ett primitivt medvetande och förmåga att uppleva smärta, även om de skulle sakna potential till vidareutveckling. Forskning på sådana embryomodeller väcker också etiska frågor som aktualiserar behovet av reglering.⁷³

⁶⁸ Se exempelvis Health Council of the Netherlands 2023; Germani & Biller-Andorno 2022; ISSCR 2021; Rivron m.fl. 2023.

⁶⁹ Rivron m.fl. 2023; Blasimme & Sugarman 2023.

⁷⁰ Redan idag finns det ett antal länder som i sin lagstiftning definierar det mänskliga embryot utifrån dess utvecklingsförmåga och vars regelverk därmed i princip skulle kunna vara tillämpligt på embryomodeller, se Matthews & Moralí 2020.

⁷¹ Rivron m.fl. 2023.

⁷² Health Council of the Netherlands 2023.

⁷³ Aach m.fl. 2017; Germani & Biller-Andorno 2022.

7.2.2 Typer av reglering

Vid sidan av frågan om vilka embryomodeller som bör regleras är en annan fråga hur en lämplig reglering av forskning på mänskliga embryomodeller skulle kunna se ut. En möjlighet kan vara att införa strikta gränser likt 14-dagarsgränsen för embryon. Alternativt kan krav på tillståndsprövning ställas för forskning på (vissa) embryomodeller. En kombination av båda är också möjlig.

Några debattörer argumenterar för att krav på tillståndsprövning är att föredra, då förbud skulle kunna få negativa konsekvenser för möjligheterna att förverkliga de unika forskningsmöjligheter som tekniken erbjuder.⁷⁴ I stället föreslås att forskning på integrerade mänskliga embryomodeller endast bör vara tillåten efter tillstånd från en etikkommitté (samma krav föreslås för integrerade modeller som kombinerar mänskliga och icke-mänskliga celler). Annan forskning på mänskliga eller kombinerade embryomodeller föreslår man ska rapporteras till etikkommitté. Andra menar att det mot bakgrund av den snabba utvecklingen är bråttom att definiera trösklar som forskningen inte bör passera, främst avseende modeller som kan utvecklas till en ny individ eller har upplevelseförmåga.⁷⁵

Om målet är att embryomodeller som har utvecklingsförmåga inte ska tillåtas utvecklas förbi ett visst stadium kan en tanke vara att låta den begränsningsregel som gäller för embryon (för närvarande 14 dagar) även omfatta sådana modeller. Ett problem är att embryomodeller inte likt embryon utvecklas på ett regelbundet sätt där olika utvecklingssteg nås vid bestämda tidpunkter, utan är skapade direkt för att efterlikna ett visst utvecklingssteg. En modell som är yngre än 14 dagar kan efterlikna ett stadium som hos ett embryo infaller senare än 14 dagar. En begränsningsregel för embryomodeller behöver därför ha en annan utformning och mer direkt ta fasta på utvecklingsstadier som inte får passeras.⁷⁶

7.2.3 Ställningstaganden från andra aktörer

International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

I regleringen av mänskliga embryomodeller utgår ISSCR i sina riktlinjer från 2021 från graden av integration hos modellerna. Forskning på icke-integrerade embryomodeller, som endast efterliknar vissa aspekter av embryoutvecklingen, kräver enligt riktlinjerna ingen särskild etisk granskning utöver sedvanlig etikprövning. Forskning på integrerade embryomodeller, som efterliknar embryot i sin helhet, bör däremot granskas i en särskild vetenskaplig och etisk prövningsprocess som bland annat bedömer det vetenskapliga syftet och om det finns alternativa sätt att erhålla samma information. Enligt ISSCR bör integrerade embryomodeller endast odlas så länge det är nödvändigt för att uppnå det vetenskapliga syftet.

⁷⁴ Hyun m.fl. 2020.

⁷⁵ Germani & Biller-Andorno 2022.

⁷⁶ Aach m.fl. 2017.

ISSCR:s riktlinjer förbjuder implantation av mänskliga embryomodeller i livmodern hos djur eller människa, då detta enligt ISSCR saknar vetenskapligt värde och det finns en bred internationell samsyn om att det är oetiskt.

Nederländska hälsorådet

Det nederländska hälsorådet menar att så länge det är omöjligt att utesluta att en embryomodell kan utvecklas till en människa måste den ha samma skydd som ett ”klassiskt” embryo. Mänskliga embryomodeller som representerar embryot i sin helhet bör enligt rådet därför tillåtas att utvecklas till motsvarande utvecklingsnivå som hos ett 28 dagar gammalt mänskligt embryo. Även mänskliga embryomodeller som inte representerar embryot i sin helhet bör enligt rådet ges ett legalt skydd.⁷⁷

Norska bioteknologirådet

Samtliga medlemmar i norska Bioteknologirådet uppmanar den norska regeringen att uppdatera regelverket för embryoforskning och rekommenderar att ett regelverk för stamcellsbase-erade embryomodeller skiljer mellan icke-kompleta/icke-integrerade embryomodeller och kompletta integrerade embryomodeller med utvecklat nervsystem eller med teoretisk potential att vidareutvecklas till ett foster.⁷⁸

Franska Conseil d'orientation

Conseil d'orientation föreslår att forskning på integrerade embryomodeller, i synnerhet de mest kompletta, bör tillåtas till ett stadium motsvarande den 28:e dagen hos ett naturligt embryo.⁷⁹

8. Ställningstaganden och rekommendationer

8.1 14-dagarsregeln

8.1.1 Etisk analys

Forskning på mänskliga embryon innebär en målkonflikt mellan å ena sidan möjligheten att få ny kunskap med betydande potentiell patientnytta och å andra sidan det mänskliga embryots skyddsvärde. För att bevara förtroendet för forskningen är det viktigt med en tydlig reglering som anger under vilka villkor forskning kan ske. I det avseendet har 14-dagarsregeln fyllt en viktig funktion. Gränsen sattes dock i ett skede när den saknade praktisk betydelse och samhället därmed saknade skäl att i grunden reflektera över var gränsen ska gå. Det är först när det blivit tekniskt möjligt att odla embryon längre än 14 dagar, samtidigt som vi har fått kunskap som gör att vi kan värdera den potentiella vinsten av en förlängning, som vi kan bedöma fördelar och nackdelar med olika gränser. En ny etisk analys behöver enligt Smer göras i ljuset av

⁷⁷ Health Council of the Netherlands 2023.

⁷⁸ Bioteknologirådet 2022.

⁷⁹ Bruno m.fl.2023.

de nya fakta som uppkommit. Rådet analyserar i det följande frågan med utgångspunkt i tre aspekter: kunskapsvinster, embryots skyddsvärde och samhälleliga aspekter.

Kunskapsvinster

De första veckorna efter implantationen i livmodern är en central period i den tidiga embryoutvecklingen då embryot omvandlas från en blastocyst med endast ett fåtal celltyper till ett fullt utvecklat embryo med alla organsystem på plats. Det finns idag få reella alternativ till studier av mänskliga embryon *in vitro* för att få kunskap om mekanismerna bakom denna process. Embryot är svårstuderat i livmodern på grund av sin ringa storlek och experimentell forskning går av etiska skäl inte att utföra i livmodern. Studier av djurembryon kan ge viss kunskap men kan inte fullt ut ersätta forskning på mänskliga embryon på grund av de skillnader som finns mellan olika arter när det gäller den embryonala utvecklingen.

Att förlänga den period då forskning på mänskliga embryon *in vitro* är tillåten skulle ge ökade möjligheter att få kunskap om en viktig period i utvecklingen där mycket fortfarande är okänt. Att få svar på en sådan närmast existentiell fråga som hur en människa blir till skulle enligt Smer ha ett värde i sig. Kunskap om orsaker till störningar i utvecklingen skulle i förlängningen kunna leda till nya strategier för att förebygga eller behandla sjukdom och infertilitet. En annan potentiell nytta av forskningen är nya eller förbättrade metoder för assisterad befruktning och nya preventivmetoder. Mer kunskap om vilka substanser som påverkar embryoutvecklingen och vilka som inte gör det skulle kunna göra fler läkemedelsbehandlingar tillgängliga för gravida. Utöver dessa närliggande tillämpningar kan kunskap om det mänskliga livets tidiga utveckling liksom annan grundläggande forskning, dessutom bana väg för andra tillämpningar som vi i dag inte kan förutse.

Stamcellsbaseerade embryomodeller kan komma att minska behovet av mänskliga embryon i forskningen och möjliggöra nya forskningsupplägg som inte är möjliga med embryon. Inte minst finns förhoppningar om att modellerna ska bidra till ny kunskap om den hittills relativt outforskade perioden efter dag 14. För att säkerställa att embryomodeller ger tillförlitliga resultat behöver de emellertid valideras mot embryon på samma utvecklingsnivå. Att kunna tillvarata de forskningsmöjligheter som mänskliga embryomodeller öppnar är enligt Smer ytterligare ett skäl för att kunna forska på mänskliga embryon längre än 14 dagar.

Sedan 14-dagarsregeln formulerades på 1970-talet har kunskapen om utvecklingen i perioden direkt efter befruktningen ökat. Samtidigt har det skett stora metodologiska framsteg när det gäller exempelvis att kunna modifiera gener och mäta cellers genuttryck. Det innebär att det idag är mer motiverat rent vetenskapligt att gå vidare och forska på äldre embryon, då förutsättningarna för att generera nya forskningsresultat av god kvalitet är större.

Embryots skyddsvärde

Smers uppfattning, som de flesta i vårt land kan antas dela, är att det mänskliga embryot redan från befruktningsogonblicket kan tillmätas ett visst skyddsvärde, men att detta skyddsvärde inte

är obetingat. Andra intressen kan i vissa lägen väga över skyddsvärdet. I takt med att det utvecklas ökar embryots skyddsvärde, och starkare skäl krävs för att skyddsvärdet ska ge vika för andra intressen.

En grund för det mänskliga embryots skyddsvärde är dess potential att utvecklas till en (eller flera) framtida person(er). Embryon som är avsedda för forskning kommer dock att destrueras efter att försöket avslutats eller den tillåtna tidsgränsen uppnåtts. Att få ett embryo att utvecklas till en ny individ är idag inte möjligt när tidsfönstret för implantation i livmodern passerats. Med tanke på de medicinska risker det skulle innebära för den blivande individen är det vidare av etiska och legala skäl uteslutet att implantera ett embryo som varit föremål för försök. Frågan om embryots fortlevnad och möjlighet att utvecklas till en ny individ aktualiseras därmed inte vid forskning på embryon *in vitro*.

Oberoende av förutsättningarna att vidareutvecklas till en ny individ har en entitet som utvecklat ett grundläggande medvetande och förmåga att uppleva smärta ett skyddsvärde som måste anses väga tungt i relation till eventuell forskningsnytta. De biologiska strukturer som är en förutsättning för medvetande och upplevelseförmåga mognar dock långt senare under fosterutvecklingen och någon risk att ett embryo skulle kunna uppleva smärta i perioden 14–28 dagar finns inte.

En entitet kan förtjäna respektfull behandling inte endast i kraft av dess inneboende intressen, utan också för de grundläggande värden den representerar. En utbredd uppfattning, som Smer delar, är att det mänskliga embryot har en särställning jämfört med andra celler och vävnader i dess egenskap av det mänskliga livets ursprung. Att behandla mänskliga embryon med respekt är ett uttryck för den omsorg om det mänskliga som är grunden för människovärdet. Detta medför ett krav om att mänskliga embryon behandlas med respekt, även i de fall de aldrig kommer att utvecklas till nya individer. Mänskliga embryon bör inte användas för triviala syften eller exploateras kommersiellt. Försök på embryon bör endast utföras när det saknas fullgoda alternativ och där forskningen kan förväntas ge upphov till värdefull ny kunskap.

Det är enligt Smer rimligt att anse att embryots skyddsvärde även i detta avseende ökar i takt med att det utvecklas och får fler mänskliga drag. Att kunna odla embryon under lång tid utanför livmodern skulle riskera att leda till ett förtingligande av det mänskliga som inte är förenligt med respekten för människovärdet. I perioden 14–28 dagar är skyddsvärdet emellertid enligt rådets mening fortfarande begränsat. Förutsatt att forskningen sker för angelägna syften vore enligt Smer en förlängning av den tillåtna tiden för forskning på embryon med ett par veckor förenligt med respekten för embryots skyddsvärde.

Samhälleliga aspekter

Det faktum att det mänskliga embryot allmänt anses besitta ett skyddsvärde som skiljer det från andra mänskliga celler och vävnader gör forskning på mänskliga embryon känslig. För att inte

undergräva stödet för forskningen är det nödvändigt med en reglering som säkerställer att sådan forskning som många skulle uppfatta som oetisk inte utförs.

Givet att embryots skyddsvärde ökar successivt och kan balanseras mot andra angelägna intressen är det svårt att ange en exakt gräns bortom vilken forskning på mänskliga embryon inte är etiskt acceptabel⁸⁰. En fast legal gräns kan därför uppfattas som godtycklig. För att inte äventyra stödet för forskningen behöver det likväl enligt Smer även fortsatt finnas en tydlig legal gräns bortom vilken forskning på embryon inte får utföras. En tydlig gräns minskar också risken för en okontrollerad förskjutning av praxis när det gäller bedömningen av vilken forskning på mänskliga embryon som är etiskt acceptabel.

Ur ett demokratiskt perspektiv är det viktigt att regleringen speglar en avvägning mellan olika samhälleliga värden som uppfattas som legitim av medborgarna. Om gränsen för embryoforskning utvidgas längre än vad det finns stöd för i befolkningen riskerar också stödet och förtroendet för forskningen att undergrävas. En väsentlig fråga som måste ställas vid ett ställningstagande till en eventuell förlängning av 14-dagarsgränsen är i vilken grad en alternativ gräns skulle ha acceptans i befolkningen. Rådet konstaterar att vårt samhälle vilar på en grundläggande tro på kunskapens värde, både i sig och som grund för utveckling och välbefinnande. Uppfattningen att det är angeläget att kunna förhindra medfödda sjukdomar, motverka infertilitet och främja reproduktiv autonomi får anses ha ett brett stöd i samhället. Samtidigt delar de flesta synen på embryots skyddsvärde som gradvist ökande och möjligt att väga mot andra värden. Under förutsättning att forskningen uppfattas som angelägen och värdefull bedömer Smer att det bör finnas en acceptans i befolkningen för att förlänga den tillåtna tiden för forskning på embryon fram till dag 28, och att en sådan förlängning inte hotar förtroendet för forskningen.

8.1.2 Rådets ställningstaganden

En sammanvägning av de potentiella kunskapsvinsterna, frågor relaterade till embryots skyddsvärde och samhälleliga aspekter talar enligt Smer för att den tid som forskning på mänskliga embryon är tillåten bör förlängas till 28 dagar. Samtidigt behöver den etiska prövningen av forskning på mänskliga embryon bli mer ändamålsenlig. Forskning på mänskliga embryon bör vidare registreras i ett internationellt register. Skälen för detta är följande:

Rådet bedömer att det är i perioden upp till 28 dagar som forskning på embryon har störst förutsättningar att generera värdefull kunskap, samtidigt som det är den period där vi har minst tillgång till alternativ. En gräns vid 28 dagar infaller med betryggande marginal till den tidpunkt då ett fungerande nervsystem utvecklats. Det finns därmed ingen risk att forskningen sker på embryon/foster som har utvecklat ett primitivt medvetande och förmåga till att känna smärta.

Ett mänskligt embryo har ett skyddsvärde som skiljer det från andra mänskliga celler och vävnader. Flera andra länder uppställer särskilda villkor för att forskning på mänskliga embryon

⁸⁰ Ätminstone innan embryot utvecklat ett primitivt medvetande och förmåga att utveckla smärta.

ska beviljas.⁸¹ I Sverige prövas forskning på mänskliga embryon endast mot etikprövningslagens kriterier. Dessa är främst inriktade på att säkerställa att forskningspersoner inte utsätts för omotiverade risker. I övrigt finns en generell bestämmelse om att forskningen endast får godkännas om den kan utföras med respekt för människovärdet. Detta regelverk är enligt Smer mening inte anpassat till de särskilda etiska frågor som forskning på mänskliga embryon väcker. För att säkerställa att forskning på mänskliga embryon är motiverad utifrån det vetenskapliga värdet, att den sker för angelägna syften och att den sker under etiskt betryggande former bör forskning på mänskliga embryon enligt Smer prövas enligt särskilda kriterier. Exempel på kriterier som prövningen skulle kunna omfatta är att fullgoda alternativa metoder saknas, att den aktuella studien uppfyller rimliga krav på vetenskaplighet avseende frågeställning och metodval, att inte fler embryon än nödvändigt används och att de inte odlas längre än nödvändigt.

Som ett led i att värna förtroendet för forskningen och säkerställa att regelverket efterlevs anser Smer att insynen i den forskning som bedrivs bör öka. För att forskare, vårdpersonal och allmänhet ska kunna följa utvecklingen anser Smer att all forskning på mänskliga embryon bör registreras i ett öppet internationellt register på samma sätt som kliniska studier. Registret bör vara enkelt att söka i och innehålla uppgifter om studiers syfte och resultat.

8.2 Forskning på mänskliga embryomodeller

Embryomodeller som utvecklats ur mänskliga stamceller kan minska behovet av såväl mänskliga embryon som försöksdjur i forskningen kring det mänskliga livets tidiga utveckling. De kan också möjliggöra nya typer av forskningsupplägg som inte är möjliga att utföra med embryon. Forskningsfältet är relativt nytt och det återstår att se vilken betydelse stamcellsbaseerade embryomodeller kommer att få när det gäller att bidra till utvecklingen av ny kunskap och nya behandlingsmetoder. Smer bedömning är likväl att tekniken kan bli ett viktigt verktyg inom biomedicinsk forskning i framtiden.

Eftersom det vetenskapliga värdet hos embryomodeller ligger i deras förmåga att efterlikna processer hos verkliga embryon finns en stark drivkraft att göra dem så lika embryon som möjligt. Trots en ibland slående likhet rent utseendemässigt finns det fortfarande betydande skillnader på molekylär nivå mellan de integrerade embryomodeller som hittills utvecklats och verkliga embryon. Inga existerande modeller, varken mänskliga eller från någon annan art, har förmåga att utvecklas till en ny individ. Utvecklingen på området är dock mycket snabb och experter utesluter inte att det i framtiden skulle kunna utvecklas integrerade mänskliga embryomodeller som har förmåga till vidareutveckling till senare stadier *in vitro* eller i en livmoder. Det förutspås också kunna bli möjligt att framställa mänskliga embryomodeller som utvecklar nervsystem och som därmed potentiellt skulle kunna utveckla ett primitivt medvetande och förmåga att uppleva smärta.

⁸¹ Danmark, Norge, Storbritannien, Frankrike och Nederländerna är några av dessa länder. Exempel på krav som ställs i dessa länders regelverk är att forskningen sker för vissa specificerade syften, att forskningen ska kunna generera betydande kunskapsvinster, att metoden har förutsättningar att ge svar på forskningsfrågan samt att det saknas alternativa metoder för att uppnå det avsedda kunskapsmålet.

Nuvarande svensk lagstiftning gällande forskning på embryon omfattar befruktade ägg respektive ägg som varit föremål för cellkärnöverföring. Mänskliga embryomodeller har inte utvecklats ur befruktade ägg utan skapats från omprogrammerade stamceller och omfattas därför inte av regelverket. Forskning på mänskliga embryomodeller regleras därför inte på annat sätt än forskning på annat mänskligt biologiskt material. Om de celler som modellerna är uppbyggda av kan härledas till en levande eller avliden individ ska forskningen etikprövas enligt etiklagens kriterier. Kommer cellerna från anonymiserade cellinjer finns inga krav på prövning.

8.2.1 Rådets ställningstaganden

Hur en entitet blivit till är enligt Smer inte relevant för frågan om dess rätt till skydd. Det finns enligt rådet ingen grund för att behandla en mänsklig embryomodell, eller en annan embryoliknande entitet baserad på mänskliga celler, som kan utveckla ett primitivt medvetande och förmåga att uppleva smärta eller kan förmodas ha potential att utvecklas till en ny individ annorlunda än ett embryo med motsvarande förmågor. I syfte att undvika etiskt problematisk forskning på mänskliga embryomodeller och bevara förtroendet för forskningen kring det mänskliga livets ursprung bedömer Smer att det behövs en reglering av forskningen på mänskliga embryomodeller.

Mänskliga embryomodeller som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet

En förutsättning för att en embryomodell ska ha utvecklingsförmåga är att den representerar embryot i dess helhet, inklusive de extraembryonala strukturer som är nödvändiga för embryots vidareutveckling (alternativt kan odlas i en omgivning som fyller motsvarande funktioner som de extraembryonala strukturerna). Att en embryomodell har samtliga celltyper som ett embryo på motsvarande utvecklingsnivå innebär dock inte att den har utvecklingsförmåga. Det definitiva testet för att avgöra utvecklingspotentialen hos en mänsklig embryomodell vore att låta den utvecklas så långt det är möjligt i en livmoder eller *in vitro* för att se om den ger upphov till en ny individ. Ett sådant försök vore enligt Smers mening uteslutet med hänsyn till riskerna både för den blivande individen och (om det sker en implantation i en människas livmoder) för kvinnan.

I en situation där utvecklingsförmåga inte går att fastställa med säkerhet måste enligt Smers mening utgångspunkten vara försiktighet. Forskning på mänskliga embryomodeller som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet och vars utvecklingsförmåga inte kan uteslutas bör enligt Smer bli föremål för en forskningsetisk prövning motsvarande den som rådet föreslår för forskning på mänskliga embryon. Utgångspunkten för bedömningen bör vara att den vetenskapliga nyttan bör vara större ju längre tid en mänsklig embryomodell som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet utvecklas. Möjligheten att använda mindre kompletta modeller för att uppnå det vetenskapliga målet bör beaktas.

Smer menar vidare att det bör övervägas att införa en begränsning för hur långt det ska vara tillåtet att låta mänskliga embryomodeller som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet att utvecklas. En möjlighet skulle exempelvis kunna vara att låta den föreslagna gränsen

för embryon på 28 dagar även omfatta sådana embryomodeller.⁸² När det gäller den exakta utformningen av ett sådant regelverk är ett alternativ att definiera ett mänskligt embryo i lagstiftningen på ett sådant sätt att även andra embryolika entiteter som kan antas ha utvecklingsförmåga omfattas. Vissa embryomodeller skulle därmed omfattas av de begränsningar som i dag gäller för befruktade ägg. Fördelen med en sådan lösning är att den även skulle kunna omfatta andra typer av entiteter med utvecklingsförmåga om sådana skulle skapas. Beroende på utformningen kan ett problem vara att vissa entiteter med skyddsvärde skulle kunna falla utanför regelverket, exempelvis icke livsdugliga mänskliga embryon. Det kan också uppstå svårigheter att avgöra vilka entiteter som omfattas av bestämmelsen i fall där det råder osäkerhet kring utvecklingsförmågan.

Ett annat alternativ är att införa en bestämmelse som tar fasta på konkreta egenskaper som är en förutsättning för utvecklingsförmåga, exempelvis förekomsten av samtliga celltyper som är nödvändiga för den fortsatta utvecklingen till en ny individ. Det skulle sannolikt vara enklare att avgöra om en entitet omfattas av en sådan bestämmelse, samtidigt som den kan riskera att träffa för brett och begränsa forskningen mer än önskvärt.

Mänskliga embryomodeller som inte representerar embryot i sin helhet

När det gäller embryomodeller som endast efterliknar vissa aspekter av embryot och inte innehåller alla celltyper som är nödvändiga för vidareutveckling till en ny individ beror skyddsvärdet i huvudsak på vilka strukturer modellen efterliknar. Särskilt modeller som efterliknar olika aspekter av den framväxande hjärnan och nervsystemet skulle i vissa fall kunna ha ett skyddsvärde som måste vägas mot den vetenskapliga nyttan. För att säkerställa att forskning på mänskliga embryomodeller som inte representerar embryoutvecklingen i sin helhet sker på ett etiskt acceptabelt sätt bör krav på etikprövning även övervägas för forskning på sådana modeller. För att inte skapa mer administration än nödvändigt kan kravet eventuellt begränsas till att exempelvis endast omfatta forskning på modeller som representerar mer avancerade utvecklingsstadier.

För att göra det möjligt att följa utvecklingen och säkerställa att regelverket fungerar som avsett anser Smer att forskning på mänskliga embryomodeller bör registreras i ett öppet internationellt register, i likhet med vad råder föreslår för mänskliga embryon.

8.3 Förbudet mot implantation

Svensk lagstiftning förbjuder att ett befruktat ägg som har varit föremål för försök i forsknings- eller behandlingssyfte förs in i en kvinnas kropp. Detsamma gäller om ägget före befruktningen eller de spermier som använts vid befruktningen har varit föremål för ett sådant försök eller om ägget har varit föremål för somatisk cellkärnöverföring. Förbudet har tillkommit för inte utsätta den blivande individen för medicinska risker på grund av de förändringar som forskningen eller odlingen *in vitro* skulle kunna leda till. När det gäller ägg som varit föremål för

⁸² Eftersom ålder och utvecklingsnivå inte nödvändigtvis följs åt hos embryomodeller på samma sätt som hos embryon skulle det i praktiken innebära att de får utvecklas som längst till ett stadium motsvarande 28 dagar hos ett mänskligt embryo.

somatisk cellkärnöverföring handlar det även om de etiska betänkligheter som är förknippade med reproduktiv kloning.

Förbudet mot implantation omfattar inte att, i försöks- eller behandlingssyfte, implantera en embryomodell i en kvinnas livmoder, eftersom en sådan definitionsmässigt inte utvecklats ur ett befruktat ägg utan skapats från omprogrammerade stamceller. Det är inte heller otillåtet att införa en mänsklig embryomodell (eller ett mänskligt embryo) i livmodern hos ett djur.

Att dessa åtgärder inte är reglerade torde knappast bero på en medveten avsikt att de skulle vara tillåtna, utan på att embryomodeller är en ny teknik som inte kunde förutses när lagen skrevs. Att implantera en embryomodell i en kvinna skulle innebära ett stort risktagande med kvinnans hälsa. Skulle modellen visa sig livsduglig skulle även den blivande individen utsättas för avsevärda medicinska risker. Teoretiskt skulle embryomodeller dessutom kunna användas för att kringgå förbudet mot reproduktiv kloning. En individ som utvecklats ur embryomodell som framställs med hjälp av inducerade stamceller från en donator skulle vara en genetisk klon av donatorn, men den teknik som använts är inte cellkärnöverföring.

Det kan påpekas att förbudet mot implantation inte heller omfattar implantation av så kallade chimäriska embryon⁸³ eller andra entiteter med embryolika egenskaper. Även om de flesta bedömer att så kallad ektogenes ("artificiella livmodrar") ligger relativt långt i framtiden kan det vidare noteras att nuvarande lagstiftning inte utesluter att ett befruktat ägg som varit föremål för forskning eller för cellkärnöverföring utvecklas till en ny individ om det i framtiden skulle bli möjligt att låta detta ske utanför livmodern.

8.3.1 Rådets ställningstaganden

Starka etiska skäl kopplade till skyddet av både kvinnan och den framtida individen talar enligt Smer för att det nuvarande förbudet mot implantation även bör omfatta embryomodeller och andra entiteter med embryolika egenskaper. För att ytterligare stärka skyddet mot att framtida individer utsätts för oacceptabla risker är ett alternativ som bör övervägas en lagstiftning som omfattar även implantation hos exempelvis en icke-mänsklig primat eller i en artificiell livmoder.

Embryomodeller har också visat på brister i regleringen avseende reproduktiv kloning av människor. Regelverket syftar till att förhindra att det framställs genetiska kopior av människor. Det faktum att förbudet riktar in sig på en specifik teknik, cellkärnöverföring, gör det dock möjligt att kringgå det om andra tekniker för reproduktiv kloning skulle bli tillgängliga. Embryomodeller är exempel på en teknik som inte inbegriper cellkärnöverföring men som teoretiskt skulle kunna användas för reproduktiv kloning. Även andra alternativa tekniker skulle potentiellt

⁸³ Ett embryo bestående av celler från mer än en art.

kunna användas.⁸⁴ För att inte behöva justera lagstiftningen för varje ny teknik som utvecklas bör enligt Smer ett direkt förbud mot reproduktiv kloning införas.

8.4 Rekommendationer

Smer rekommenderar regeringen att utreda:

- en förlängning av den tid som forskning på mänskliga embryon är tillåten enligt LGI 5:3 i syfte att möjliggöra forskning i en viktig period av embryoutvecklingen där mycket fortfarande är okänt,
- krav på etikprövning enligt särskilda kriterier av forskning på mänskliga embryon,
- krav på etikprövning enligt särskilda kriterier av forskning på mänskliga stamcellsbaserade embryomodeller som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet,
- en begränsning av hur långt det ska vara tillåtet för mänskliga stamcellsbaserade embryomodeller som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet att utvecklas, och att i detta sammanhang överväga att
 - definiera ett embryo i LGI 5:3 så att även (vissa) mänskliga embryomodeller omfattas av de begränsningar som gäller för forskning på embryon, alternativt
 - införa en särskild bestämmelse för embryolika entiteter uppbyggda av mänskliga celler som representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet,
- krav på etikprövning av sådan forskning på mänskliga embryomodeller som inte representerar den embryonala utvecklingen i sin helhet som väcker särskilda etiska frågor,
- en utvidgning av nuvarande förbud mot implantation till att omfatta stamcellsbaserade embryomodeller, och att i det sammanhanget överväga
 - en lagstiftning som omfattar även andra entiteter med embryolika egenskaper,
 - en lagstiftning som omfattar även implantation hos exempelvis en icke-mänsklig primat eller i en artificiell livmoder, samt
- möjligheten att införa ett explicit förbud mot reproduktiv kloning.

Då forskning till sin natur är gränsöverskridande och ofta sker i form av internationella samarbeten bör, vid ställningstagandet till olika alternativ till reglering, värdet av en harmonisering av regelverket mellan olika länder beaktas.

Beslut om denna skrivelse fattades vid extra sammanträde den 21 mars 2024.

I beslutet har deltagit Sven-Eric Söder, ordförande, Yasmine Bladelius, Åsa Gyberg-Karlsson, Sofia Nilsson, Anton Nordquist, Thomas Ragnarsson, Per Ramhorn, Anna Starbrink, samtliga ledamöter i rådet. I beredningen av ärendet deltog även Lilas Ali, Erika Borgny, Anders Castor,

⁸⁴ En sådan teknik är så kallad tetraploid komplementering, se Deutscher Ethikrat 2014.

Göran Collste, Titti Mattsson, Kerstin Nilsson, Olle Olsson, Nils-Eric Sahlin och Mikael Sandlund, Marie Sten, samtliga sakkunniga i rådet.

Per Landgren, ledamot i rådet, har reserverat sig mot beslutet avseende rekommendationen till regeringen att utreda en förlängning av den tid som forskning på mänskliga embryon är tillåten enligt LGI 5:3.

En arbetsgrupp bestående av Anders Castor, Göran Collste, Åsa Gyberg-Karlsson, Per Landgren, Titti Mattsson och Kerstin Nilsson har bistått sekretariatet i beredningen av ärendet. Michael Lövtrup, utredningssekreterare har varit föredragande.

För rådet,

Sven-Eric Söder
Ordförande
Statens medicinsk-etiska råd

Reservation av Per Landgren (KD)

Jag reserverar mig mot den första rekommendationen till regeringen att utreda en förlängning av den tid som forskning på mänskliga embryon är tillåten enligt LGI 5:3.

Mina motiv till reservationen är följande:

- 1 Den medicinska etiken inklusive bioetik är ingen egen form av etik. Samma etiska åskådningar/teorier tillämpas som i andra mänskliga faser och sammanhang.
- 2 När forskning på mänskliga embryon blev aktuell under 1980-talet i Sverige gällde det metodforskning inom IVF (in vitro-fertilisering). Inriktningen var att hjälpa par vid ofrivillig barnlöshet, inte grundforskning. Se prop. 1987/88:160 *Om befruktning utanför kroppen*.
- 3 Vid hormonbehandling av kvinnan plockades det avsiktligt ut fler ägg och befruktades det fler ägg än vad som fördes in i livmodern. Överblivna befruktade ägg, som inte behövdes för behandlingen mot ofrivillig barnlöshet, frystes och blev tillgängliga för forskning.
- 4 I skrivelsens avsnitt 3. *Från befruktning till foster* används en rad tekniska termer inom embryologin som *zygot*, *morula* och *blastocyst*. Dessa tekniska termer beskriver verkligheten och betecknar här olika faser i det mänskliga livet likt andra senare och mer bekanta faser som betecknas med andra termer som *bebis*, *barn*, *tonåring*, *vuxen*. Enligt SOU 1984:88 *Genetisk integritet* sammanfattades de ovan nämnda tekniska termerna i svensk lagstiftning med beteckningen ”embryo”. Ordet *embryo* i klassisk grekiska motsvaras av ordet *fetus* på latin. Tidigare användes även ordet *pre-embryo* som beteckning på hela fasen från befruktning till implantation. När kvinnans äggcell har smält samman med mannens spermie bildas normalt en genetiskt unik mänsklig individ. Detta stadium av en individs liv kallar vi för ’zygot’, vilket är ett grekiskt ord med betydelsen ’sammanokad’. När det tidiga mänskliga livet delat sig till 16 celler kallas det för en ’morula’, vilket är ett ord på latin och betyder ’litet mullbär’. Efter fem till sex dagar utvecklas det mänskliga livet till en liten boll av celler, som kallas för ’blastocyst’, vilket är sammansatt ord av grekiskans ’blastos’ som betyder ’brodd’ eller ’knopp’ och ’kystis’ som betyder ’blåsa’. Dessa tekniska termer kan lätt skapa ett slags *Entfremdungseffekt*, det vill säga en distanserande effekt och främlingskap till det mänskliga hanteras därefter.
- 5 Dessa tekniska termer kan dölja det faktum att det mänskliga livet är en kontinuitet från den befruktade äggcellen, *zygot*, till exempelvis den äldre mannen, *senex*. På grund av denna kontinuitet av samma entitet utvecklas befruktade ägg som mänskliga entiteter, ej till mänskliga entiteter. (Se skrivelsens avsnitt *Embryots skyddsvärde*, stycke 2). De utvecklas som mänskliga individer, inte till individer. De utvecklas också enligt traditionellt språkbruk som personer, inte till personer. Om det skulle ske en tidig separation till enäggstvillingar eller fler, är det logiskt att värdet multipliceras med antalet individer och inte att det relativiseras.
- 6 Vi har alla en gång varit embryon, små cellklumpar, men vi är faktiskt cellklumpar fortfarande, stora cellklumpar. Ordet cellklump fångar här dock inte det mänskliga i vare sig den

lilla eller den stora cellklumpen. Om vi retrospektivt tillämpar likavärdesprincipen och likabehandlingsprincipen så borde vi inte utsätta någon mänsklig entitet/individ/person för forskning under sitt embryonala stadium eller under något annat senare stadium i livet, om det inte är i entitetens/individens/personens intresse. Ifrågavarande forskning är letal för individen, vilket också paradoxalt nog blir till ett krav för forskningen.

- 7 Skrivelsen betonar (avsnitt 4) – likt Gen-etikkommittén på sin tid (SOU 1984:88, s. 132) – att den åsyftade embryoforskningen ”kan ge viktig kunskap” för behandling av infertilitet och medfödda sjukdomar etc. Men den förordar kunskap på bekostnad av mänskligt liv. Det viktiga värdet kunskap prioriteras framför det grundläggande värdet liv. Utan liv existerar inga andra egenvärden, vilka är värden som motiverar till handling för sin egen skull. Skrivelsens resonemang är konsekvensetiskt, utilitaristiskt och kan naturligtvis användas för alla faser i det mänskliga livet. En potentiell nytta prioriteras framför det liv som det ska forskas på. Det mänskliga livet instrumentaliseras.
- 8 Men innan Smer går vidare och intecknar fler potentiella nyttor och kunskaper, borde väl 14-dagarsregeln utvärderas enligt samma konsekvensetiska argumentering? Vilka nyttor har den medfört? Borde inte Smer redovisa en sådan inventering först?
- 9 Det finns anledning att vända sig mot ett sådant nyttoetiskt resonemang där etiska gränser passeras och mänskligt liv offras för konsekvenser som vi egentligen inte vet så mycket om. Inte sällan får forskare också avstå från kunskap som hade kunnat vinnas genom forskning, eftersom forskning och ny kunskap kan ha etiskt/moraliskt förgiftade källor. Konsekvensen kan dessutom bli en massiv och inhuman odling av mänskliga embryon och embryodestruktion, som dessutom skulle kunna undvikas genom en klok hantering av icke-integrerade embryomodeller.
- 10 Precis som diagnostik (och forskning) görs i patientens intresse och regelmässig fosterdiagnostik (och forskning) görs i fostrets intresse så menar jag att det är logiskt och konsistent utifrån människovärdesprincipen att bedriva diagnostik (och forskning) i det mänskliga embryots intresse.
- 11 Människovärdesprincipen följer existensen, se HSL 3 kap. 1 § samt propositionen *Genetisk integritet m.m.* 2005/06:64 sidan 34, *inte olika funktioner*. I skrivelsens avsnitt 4 refereras frågan om status på den fas i människolivet som nu kallas embryo, men inget står där som fångar den uppfattning, som går tillbaka på det som kännetecknar människa till skillnad från andra arter av levande varelser, det arts specifika. Där handlar det om – med filosofen Aristoteles – det underliggande, ”upokeimenon”, substansen, det som inte är accidentellt. Det handlar inte om det som är gemensamt med andra levande varelser utan om det specifikt mänskliga, och detta följer människolivet, som potentialitet eller aktualitet, i alla livets faser. I den västerländska diskursen allt sedan den romerske statsmannen och filosofen Boethius (480–524) är det faktum att man är en person en konsekvens av existensen, inte av någon funktion. En jämförelse, *mutatis mutandis*, skulle kunna vara Mnemosynefjärilen. Den lär vara hotad till sin existens. Om en enda larv är kvar och någon människa dödar den. Vad utrotas

då? Larven eller fjärilen? På samma sätt kan man inte skilja på olika faser i människolivet. Det rör sig normalt om en och samma entitet, individ och person.

- 12 Det finns anledning att pröva Smers skrivelse utifrån begreppen *människovärde* och *skyddsvärde* där skyddsvärdet uppenbarligen ökar allt efter att olika funktioner tillkommer under människolivets utveckling tills dess cellklumpen/entiteten/individ/personen uppnått människovärde. Smer drar slutsatsen om människovärde på hemsidan enligt följande: ”Människovärdet är alltså inte bundet till egenskaper utan är knutet till varje enskild människa oberoende av prestationer”.⁸⁵

Syllogism 1.

1. Premiss från Smer: Människovärdet är inte bundet till egenskaper.
2. Premiss från Smers skrivelse: ”en entitet som utvecklat ett grundläggande medvetande och förmåga att uppleva smärta [har] ett skyddsvärde som måste anses väga tungt i relation till eventuell forskningsnytta.” (Se skrivelsens avsnitt *Embryots skyddsvärde*, st. 3.)
3. Premiss från Smers skrivelse: mänskliga embryon har inte egenskaperna medvetande och förmåga att uppleva smärta. (Se skrivelsens avsnitt *Embryots skyddsvärde*.)
4. Min slutsats utifrån Smers skrivelse: Människovärdet är bundet till egenskaper.

Syllogism 2.

1. Premiss från Smers skrivelse: Det är inte fel att forska på och döda mänskliga embryon/männskligt liv, om de ändå enligt lag måste destrueras
2. Premiss från Smers skrivelse: Mycken kunskap och nytta kan komma av forskning på embryon och på mänskligt liv fram till 28 dagar
3. Slutsats från Smers skrivelse: Det är försvarbart att embryon/männskligt liv odlas och förbrukas, om man använder dem för nyttig forskning.

Denna etiska argumentering utgår ifrån ett synsätt där man likt ett faderskap erkänner eller fränkänner ett föräldraskap. I detta fall fränkänner man det mänskliga embryo sitt människovärde inte för att embryot inte skulle vara mänskligt utan på grund av att det inte har ett antal egenskaper, som embryot i kraft av att vara mänskligt kommer att utveckla om det tillåts. Med samma liknelse skulle skrivelsen kunna hävdas utgå ifrån ett slags patriarkalisk maktposition som enväldigt fränkänner det mänskliga embryot sin mänsklighet och sitt människovärde. Detta synes mig dock orättvist mot det mänskliga embryot och dessutom äventyrligt. Smer låter inte det mänskliga embryots mänsklighet, dvs. embryots ontologiska hemvist ha någon större betydelse. Som syllogismen visar ovan är Smers argumentering funktionalistisk och motsägelsefull. Smers sätt att skilja på det mänskliga livets skyddsvärde utifrån funktion och det mänskliga livets människovärde skulle kunna få ohyggliga konsekvenser om det tillämpades på andra faser av människolivet när motsvarande funktioner fallerar.

⁸⁵ Se Några medicinsk-etiska begrepp: människovärde och människosyn. <https://smer.se/etik/nagra-medicinsk-etiska-begrepp/>

13 Bakgrunden till ändringsförslaget från 14 till 28 dagar är som läsaren kan förstå utifrån skrivelsens text (se skrivelsens avsnitt *Forskning på mänskliga embryon*):

a) Det finns bättre tekniska möjligheter idag att vidmakthålla och odla icke-implanterade embryon under en längre tidsperiod.

b) De forskningsmässiga fördelarna att även använda embryon och embryonala celler i senare skede, (dvs. efter 14 dagar) har blivit tydligare med utvecklad metodik.

Om båda dessa förutsättningar förbättras ytterligare och fler potentiellt terapeutiska möjligheter kan skönjas, då är en viktig fråga här följande: finns det några reella argument med utgångspunkt från Smers text att *inte* flytta fram den föreslagna 28-dagars gränsen ytterligare framåt för att odla, låta utveckla och forska på senare faser av mänskligt liv?

14 Detta leder fram till det så kallade Slippery slope-argumentet, det vill säga argumentet om det sluttande planet. Har man väl korsat Rubicon så går det inte att vända om. Det finns ingen logisk konsistens längre att stanna vid 28 dagar och det går inte så bra att etiskt argumentera mot ytterligare utvidgningar utför det ”sluttande planet”. Argumentet med den potentiella kunskapsvinsten är, trots dess imaginära karaktär, övertygande för många. Och än mer om det *inte* finns någon fast och logisk gräns. Forskare kommer alltid vilja gå längre. Jacob Hanna, en framstående forskare på området, har, enligt uppgift, redan i Israel ansökt om en 48 dagars gräns. Svenska forskare hamnar då på efterkälken. De som bedriver detta slags forskning och som vill förlänga en potentiell 28-dagars gräns får åka till länder där det är tillåtet.

15 Det nyss skrivna lyfter fram vikten av internationell konsensus, som vi fortfarande har om vi ser till lagstiftning i olika länder, men inte längre om vi ser till några i skrivelsen nämnda etiska kommittéer. Min förhoppning var att utkastet till skrivelse skulle röstas ned samt att Smer skulle stå fast och inte gå i bräschen för en lagändring. Att nå internationell konsensus kan vara en lång och mödosam politisk process. 14-dagarsregeln kan hävdas ha tjänat forskningen väl genom att undvika hausse och hype och att utifrån jämlika forskningsvillkor unisont i världen respektera människovärdesprincipen efter 14 dagar, samtidigt som infertilitetsforskning kunnat bedrivas. Nu rekommenderar Smer en brytning med denna internationella konsensus.

16 Enligt artikel 18.1 i *Oviedokonventionen*, Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och bioetik, ska länder där forskning på embryon är tillåten genom lag garantera embryot ett adekvat skydd. Ett undertecknande innebär ett åtagande att ratificera och att inte lagstifta emot konventionen inför ratificeringen. I not 34 i Smers skrivelse kan vi läsa följande: ”Att Sverige inte ratificerat konventionen gör att landet inte är rättsligt bunden av den. Genom undertecknandet av konventionen har Sverige dock åtagit sig att inte agera i strid med konventionens syfte, se Zillén, K., Mattsson, T., Slokenberga, S. (2020) Inledning. I: K. Zillén, T. Mattsson, S. Slokenberga (red.) *Medicinsk rätt*. Norstedts Juridik.”

Oviedokonventionen var ett försök att i tid tillämpa Människovärdesprincipen i linje med de i preambeln nämnda deklARATIONERNA om mänskliga rättigheter, men det blev inte en fullständig konsensus. Till exempel så ändrade sig vissa länder efter undertecknandet,

däribland Sverige. Frågan är nu om Smer uppmanar Sveriges regering och riksdag att ”agera i strid med konventionens syfte”.

- 17 Konsistens och koherens är logiska krav som regelbundet efterfrågas. Nu utmanas den ambitionen inom Smer av en konsekvensetik där handlingar inte längre bedöms utifrån deras karaktär och utifrån en given hierarki av grundläggande mänskliga värden, där värdet liv äger prioritet. Mänskligt liv ska nu, enligt Smer, kunna odlas och, med den tyske filosofen Robert Spaemanns ord, konsumeras för forskning. Det öppnar för en farlig logisk konsistens utifrån konsekvensetik med liknande argument för andra faser av människolivet.

Referenser

- Aach, J. m.fl. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *eLife*, 6, e20674.
- Agence France-Presse. (2022, 7 augusti). 'Synthetic Embryo' Breakthrough but Growing Human Organs Far Off. *Voice of America*.
- Amadei, G. m.fl. (2022). Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*, 610(7930), 143–153.
- 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.
- Bioteknologirådet. (2022). *Nye muligheter innen forskning på befruktede egg og stamcellebaserte embryo-modeller: Behov for oppdatert regulering?*
- Blackshaw, B. P., & Rodger, D. (2021). Why we should not extend the 14-day rule. *Journal of medical ethics*, 47(10), 712–714.
- Blasimme, A. & Sugarman, J. (2023). Human stem cell-derived embryo models: Toward ethically appropriate regulations and policies. *Cell stem cell*, 30(8), 1008–1012.
- Bruno, C. m.fl. (2023). *Opinion of the Conseil d'orientation: stem cell-based embryo models*. Agence de la Biomédecine.
- Castelyn, G. (2020). Embryo experimentation: is there a case for moving beyond the '14-day rule'. *Monash bioethics review*, 38(2).
- Cavaliere, G. (2017). A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research. *BMC medical ethics*, 18(1), 38.
- Chan, S. (2018). How and Why to Replace the 14-Day Rule. *Current stem cell reports*, 4(3), 228–234.
- 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.
- Deglincerti, A. m.fl. (2016). Self-organization of the in vitro attached human embryo. *Nature*, 533(7602), 251–254.
- De Santis, R. m.fl. (2024). The emergence of human gastrulation upon in vitro attachment. *Stem cell reports*, 19(1), 41–53.
- Deutscher Ethikrat. (2014). *Stem cell research – new challenges for the ban on cloning and treatment of artificially created germ cells?*
- 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.
- Foreman, A. L. m.fl. (2023). Human embryo models: the importance of national policy and governance review. *Current opinion in genetics & development*, 82, 102103.
- Germani, F. & Biller-Andorno, N. (2022, 3 mars). Paths to address the ethical challenges of human embryoid research. *Swiss Medical Weekly*.

- Gerri, C. m.fl. (2020). Human embryogenesis: a comparative perspective. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 36, 411–440.
- Gong, Y. m.fl. (2023). Ex utero monkey embryogenesis from blastocyst to early organogenesis. *Cell*, 186(10), 2092–2110.e23.
- Harembaki, T. m.fl. (2019). Self-organizing neuruloids model developmental aspects of Huntington’s disease in the ectodermal compartment. *Nature biotechnology*, 37(10), 1198–1208.
- Health Council of the Netherlands. (2023). *The 14-day rule in the Dutch Embryo Act Foreman*.
- Hislop, J. m.fl. (2024). Modelling post-implantation human development to yolk sac blood emergence. *Nature*, 626(7998), 367–376.
- Hurlbut, J. B. m.fl. (2017). Revisiting the Warnock rule. *Nature Biotechnology*, 35(11), 1029–1042.
- Hyun, I. m.fl. (2020). Toward Guidelines for Research on Human Embryo Models Formed from Stem Cells. *Stem cell reports*.
- Imamura, S. m.fl. (2023). Non-cell-adhesive hydrogel promotes formation of human blastoids from primed human pluripotent stem cells [preprint]. *BioRxiv*, 2022.06.23.497328.
- ISSCR (International Society for Stem Cell Research). (2021). *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. Version 1.0, May 2021.
- Jarvis, G. E. (2017). Early embryo mortality in natural human reproduction: What the data say [version 2; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research*, 5, 2765.
- Kagawa, H. m.fl. (2022). Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature*, 601(7894), 600–605.
- Karvas, R. M. m.fl. (2023). 3D-cultured blastoids model human embryogenesis from pre-implantation to early gastrulation stages. *Cell stem cell*, 30(9), 1148–1165.e7.
- Li, J. m.fl. (2023). Cynomolgus monkey embryo model captures gastrulation and early pregnancy. *Cell stem cell*, 30(4), 362–377.e7.
- Li, R. m.fl. (2019). Generation of Blastocyst-like Structures from Mouse Embryonic and Adult Cell Cultures. *Cell*, 687–702.e18.
- Liu, L. m.fl. (2023). Modeling post-implantation stages of human development into early organogenesis with stem-cell-derived peri-gastruloids. *Cell*, 186(18), 3776–3792.e16.
- Lovell-Badge, R. m.fl. (2021). ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports*, 16:1398–1408.
- 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.
- McCully S. (2021). The time has come to extend the 14-day limit. *Journal of medical ethics*, medethics-2020-106406. Advance online publication.
- Moris, N. m.fl. (2021). Biomedical and societal impacts of in vitro embryo models of mammalian development. *Stem cell reports*, 16(5), 1021–1030.

- 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.
- Oldak, B. m.fl. (2023). Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells. *Nature*, 622(7983).
- Pedroza, M. m.fl. (2023). Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages. *Nature*, 622(7983), 574–583.
- Pera, M. F. (2017). Human embryo research and the 14-day rule. *Development*, 144(11), 1923–1925.
- 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.
- Relagado, A. (2022, 4 augusti). This startup wants to copy you into an embryo for organ harvesting. *MIT Technology Review*.
- Rivron, N. m.fl. (2018). Debate ethics of embryo models from stem cells. *Nature*, 564(7735), 183–185.
- Rivron, N. C. m.fl. (2023). An ethical framework for human embryology with embryo models. *Cell*, 186(17), 3548–3557.
- Sawai, T. m.fl. (2020). The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters?: The moral status of human synthetic embryos. *EMBO reports*, 21(8), e50984.
- Science Media Centre*. (2023, 6 september). expert reaction to study on a model mimicking the structure of a post-implantation human embryo.
- Shahbazi, M. N. m.fl. (2016). Selforganization of the human embryo in the absence of maternal tissues. *Nature cell biology*, 18(6), 700–708.
- Shao, Y. m.fl. (2017). A pluripotent stem cell-based model for post-implantation human amniotic sac development. *Nature communications*, 8(1), 208
- Tarazi, S. m.fl. (2022). Postgastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell*, 185(18), 3290–3306.e25.
- Warnock, M. (2017). Should the 14-day limit on human embryo research be extended? *Bionews*, issue #883.
- Weatherbee, B.A.T. m.fl. (2023). Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo. *Nature*, 622(7983).
- Williams, K., & Johnson, M. H. (2020). Adapting the 14-day rule for embryo research to encompass evolving technologies. *Reproductive biomedicine & society online*, 10, 1–9.
- Zhai, J. m.fl. (2023). Neurulation of the cynomolgus monkey embryo achieved from 3D blastocyst culture. *Cell*, 186(10), 2078–2091.e18.
- Zillén, K., Mattsson, T. & Slokenberga, S. (2020) Inledning. I: K. Zillén, T. Mattsson, S. Slokenberga (red.) *Medicinsk rätt*. Norstedts Juridik.