

smc.ES

Los retos que nos plantean los embriones humanos sintéticos

Este último episodio de competición entre grupos de investigación interesados en el mismo tema, muy habitual en ciencia, no nos debería alejar de lo verdaderamente relevante que se ha conseguido: la obtención de embriones humanos sintéticos, en el laboratorio, a partir de células troncales, hasta una fase posterior a la implantación en el útero. Ahora bien, debemos decidir qué condición o estatus les concederemos a estos embriones sintéticos. De nuevo la ciencia se adelanta y pone en jaque a la legislación, planteando nuevos retos éticos que deberemos resolver.

Lluís Montoliu (Investigador en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) y en el CIBERER-ISCI) 16/06/2023 - 11:00 CEST

Actualizado el 16/06/2023 - 10:15 CEST Añadido enlace y comentarios por la publicación del preprint del equipo de Zernicka-Goetz.

El desarrollo inicial de los embriones de mamíferos, como nosotros, los seres humanos, lo conocemos relativamente bien hasta el momento de la implantación en el útero. El embrión de una célula se va dividiendo hasta formar un blastocisto, una bola de células con una cavidad interna y un botón celular situado asimétricamente que dará origen posteriormente al feto. Este proceso, anterior a la implantación, puede reproducirse y observarse en el laboratorio, bajo el microscopio.

Pero una vez el blastocisto se implanta en la pared muscular del útero, el desarrollo posterior a la implantación ocurre sin que tengamos posibilidad de verlo, a no ser que usemos sistemas de imágenes no invasivas o procedamos a realizar estudios histológicos. Y durante unos días, los más importantes en el desarrollo, en los que ocurre la gastrulación, que representa la aparición de los tres tipos de linajes celulares (ectodermo, mesodermo y endodermo) que darán origen a todo el embrión y posteriormente al feto, no somos testigos de lo que acontece. No sucede así con los embriones de peces, situados dentro de unos huevos transparentes que permiten ver perfectamente todos los pasos del desarrollo embrionario, incluida la gastrulación y la organogénesis posterior.

Estas primeras semanas de desarrollo de un embrión son esenciales para determinar el éxito o fracaso de la gestación

Adicionalmente la legislación que aplica en la mayor parte de los países sobre investigación con embriones humanos impide cultivarlos en el laboratorio más allá de las dos semanas (14 días), por lo que no llega este plazo a las tres semanas, que es

cuando se inicia la gastrulación en humanos. Estas primeras semanas de desarrollo de un embrión son esenciales para determinar el éxito o fracaso de la gestación. Y, dado que no podemos investigar sobre ellas, bien porque no tenemos acceso en el útero gestante, bien porque no podemos extender el tiempo necesario de cultivo en el laboratorio, seguimos sin entender por qué fracasan muchos embarazos en estas fases iniciales.

Tradicionalmente hemos usado nuestro conocimiento del desarrollo de embriones de especies similares (como el ratón) para extrapolar lo que debe estar pasando en el embrión humano. Pero Kathy Niakan [nos demostró en 2017](#), inactivando con las herramientas CRISPR de edición genética el mismo gen, OCT4, en embriones humanos y de ratón, que las consecuencias eran diametralmente opuestas, y que, por ello, la supuesta equivalencia entre ratones y humanos no era tal.

Estudios previos con células de ratones y macacos

Una posible solución surgió de [los experimentos pioneros conocidos el mes de agosto del año pasado](#), aportados por los investigadores Jacob Hanna y Magdalena Zernicka-Goetz. Ambos laboratorios, de forma independiente, mezclaron varios tipos de células troncales embrionarias pluripotentes de ratón en un medio de cultivo determinado y con un dispositivo que las movía cuidadosamente, hasta conseguir que, en muy pocas ocasiones, se organizaran espontáneamente en estructuras multicelulares parecidas a un embrión de ratón que seguía desarrollándose hasta una fase posterior a la implantación, aunque en el laboratorio, en una placa de cultivo, fuera del útero.

Estos embriones de ratón producidos y crecidos en el laboratorio, extraordinariamente parecidos a los naturales, recibieron el nombre de embriones sintéticos

Estos resultados obviamente suscitaron el interés de la comunidad científica, por lo que representaban de reproducir fases del desarrollo de un embrión de mamífero posteriores a la implantación en el laboratorio, sin partir de un embrión natural (producto de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide), algo que no se había podido lograr hasta ese momento. Estos embriones de ratón producidos y crecidos en el laboratorio, extraordinariamente parecidos a los naturales, recibieron el nombre de embriones sintéticos. Y naturalmente permitían augurar los dilemas éticos que surgirían cuando estos mismos experimentos se abordaran con embriones humanos, y también sintéticos.

En el mes de abril de este año, un grupo de científicos chinos liderados por el investigador Zhen Liu [consiguió que embriones sintéticos de macaco iniciaran tímidamente la gestación](#) al ser implantados en el útero de hembras receptoras, aunque

rápidamente degeneraron. En el laboratorio, de forma similar a lo ya observado en ratones, también conseguían superar la fase importante de la gastrulación.

Competición entre laboratorios por los embriones humanos

Esta semana hemos conocido dos noticias relativas a la obtención de embriones sintéticos humanos, en el laboratorio, siguiendo protocolos parecidos a los ya descritos en ratones y macacos. En primer lugar, [según el diario británico *The Guardian*](#) la investigadora Magdalena Zernicka-Goetz anunció en un congreso en Boston (EEUU) que había obtenido [dichos embriones](#). La noticia la conocimos no directamente, sino a través de los comentarios aparecidos en este periódico e, inicialmente, no venía respaldada todavía por ninguna publicación ni por depósito de manuscrito alguno en los servidores de prepublicaciones (*preprints*). Posteriormente Zernicka-Goetz [indicó en Twitter](#) que la investigación está pendiente de publicarse en una revista científica y que se trata de modelos de embriones, embrioides, no de embriones sintéticos, cuyo fin “no es crear vida sino salvarla”. Finalmente su manuscrito también [ha sido depositado en bioRxiv](#), en el que puede constatarse la obtención de embrioides humanos a partir de células troncales pluripotentes modificadas genéticamente que muestran características de los embriones naturales inmediatamente después de la fase de implantación.

La respuesta del investigador palestino Jacob Hanna no se ha hecho esperar y en menos de 24 horas del anuncio en medios su laboratorio [depositaba un manuscrito en bioRxiv](#) con resultados que demuestran que ellos sí han conseguido obtener embriones humanos sintéticos a partir de células troncales pluripotentes y que dichos embriones de laboratorio se asemejan mucho a embriones humanos naturales con unos 14 días de desarrollo.

Este episodio de competición entre grupos interesados en el mismo tema, muy habituales en ciencia, no nos debería alejar de lo verdaderamente relevante que se ha conseguido: la obtención de embriones humanos sintéticos

Este episodio de competición entre grupos interesados en el mismo tema, muy habituales por otro lado en ciencia, no nos debería alejar de lo verdaderamente relevante que se ha conseguido: la obtención de embriones humanos sintéticos, en el laboratorio, a partir de células troncales, hasta una fase posterior a la implantación en el útero. Por lo tanto, unos embriones sobre los que ahora se pueden investigar todas aquellas preguntas biológicas de estas fases iniciales del desarrollo embrionario que anteriormente estaban ocultas a los investigadores.

¿Qué protección le damos a los embriones sintéticos?

Ahora bien, debemos decidir qué condición o estatus les concederemos a estos embriones sintéticos. ¿Les concederemos la misma protección que a los embriones

naturales? ¿O los consideraremos una agrupación celular que se asemeja a un embrión sin serlo? La biología debería darnos la respuesta. Deberíamos saber en detalle cuánto se parecen estos embriones humanos sintéticos a sus equivalentes naturales, tanto desde el punto de vista genético, celular, morfológico y de activación de los diversos programas de diferenciación.

Deberíamos saber en detalle cuánto se parecen estos embriones humanos sintéticos a sus equivalentes naturales

Si no somos capaces de ver diferencias significativas, yo no tendría argumentos para no considerar a los embriones humanos sintéticos éticamente equivalentes a los naturales. Si las hay y queda claro que la potencialidad, la posibilidad de que dichos embriones sintéticos progresen y pudieran dar lugar a bebés, en caso de ser implantados, es prácticamente nula, entonces deberíamos considerarlos de forma similar a como tratamos a los organoides o a cualquier otra agrupación de células humanas en cultivo.

En España, la investigación con embriones humanos naturales está estrictamente regulada, y limitada a los 14 días de cultivo en el laboratorio. La investigación con embriones humanos naturales (preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida) tienen la protección de diversas normativas ([Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida](#), y [Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica](#)) que exigen, además, una argumentación convincente de los potenciales beneficios del proyecto científico a realizar, el consentimiento escrito de la pareja o de la madre, la realización de los experimentos en centros autorizados y por personal competente, y la autorización de las autoridades sanitarias previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que depende del Ministerio de Sanidad.

Ahora bien, todo lo anterior afecta a los embriones humanos naturales y, por el momento, no aplica a estos nuevos embriones humanos sintéticos. De nuevo la ciencia se adelanta y pone en jaque a la legislación planteando nuevos retos éticos que deberemos resolver. Habrá que integrar estos nuevos avances tecnológicos en nuestros procedimientos de revisión de proyectos, tanto desde el punto de vista científico como ético. Queda mucho trabajo por hacer, a todos los niveles: científico, legislativo y ético.