

ESTATUTO BIOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

**JUSTO AZNAR
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA VIDA**

MARZO 2010

ESTATUTO ONTOLÓGICO Y NATURALEZA BIOLÓGICA

Para establecer la naturaleza ontológica del ser humano es necesario conocer su realidad biológica, antropológica, filosófica e incluso jurídica. De esta conjunción de realidades surge el conocimiento de la verdadera naturaleza del ser humano

ESTATUTO ONTOLÓGICO Y NATURALEZA BIOLÓGICA

**Pero a nuestro juicio, la realidad
antropológica, filosófica y
jurídica del embrión, base de sus
derechos humanos, hay que
construirla sobre su realidad
biológica**

IMPORTANCIA DE DETERMINAR CUÁNDO SE INICIA LA VIDA HUMANA

Consecuentemente, uno de los temas actualmente más debatidos en el área de la bioética es determinar cuándo se inicia la vida humana y sobre todo definir el estatuto biológico del embrión humano

NATURALEZA BIOLÓGICA DEL EMBRIÓN HUMANO

Pues dependiendo de cual sea su naturaleza biológica será la categoría ontológica que se le atribuya y la catalogación ética que su manipulación merezca

ESTATUTO ONTOLÓGICO Y NATURALEZA BIOLÓGICA

Por ello es necesario definir el estatuto biológico del embrión humano para poder realizar ulteriormente cualquier juicio ético de valor sobre su posible manipulación

POSTURAS SOBRE LA NATURALEZA DEL EMBRIÓN HUMANO

**Existen dos posturas bien definidas
Los que consideran que el embrión
humano es:**

**Un conglomerado celular sin estructura
biológica alguna**

**Un ser vivo de nuestra especie
perfectamente organizado**

POSTURAS SOBRE LA NATURALEZA DEL EMBRIÓN HUMANO

Independientemente de las dos posturas anteriores existen algunos investigadores que ni afirman ni niegan la identidad humana del embrión, manifestando que a ellos solamente les incumbe la vertiente científica y que discutir su valor ontológico no afecta a su quehacer investigador

POSTURAS SOBRE LA NATURALEZA DEL EMBRION HUMANO

Pero ¿puede un científico plantear sus experiencias biomédicas sin valorar sus consecuencias éticas?

Si se considera la investigación científica como un acto humano, no parece ilógico afirmar que un científico deba responder éticamente de las experiencias que lleva a cabo

NATURALEZA DEL EMBRIÓN HUMANO GENERADO POR VIA NATURAL O POR TRANSFERENCIA NUCLEAR SOMÁTICA

Al considerar la naturaleza humana del embrión, también hay que valorar la del que se obtiene por transferencia nuclear somática (clonación terapéutica), pues algunos consideran que éste es un ente biológico de naturaleza distinta al obtenido por reproducción sexuada, al que incluso definen con nombre propio y diferente, como puede ser nuclóvulo o clonote

CONSECUENCIAS ÉTICAS

Desde un punto de vista ético para los que defienden que el embrión humano es un conglomerado celular no habría dificultad para utilizarlo como material de experimentación

Para los que defienden que es un ser humano vivo cualquier manipulación del mismo sería éticamente inaceptable

NECESIDAD DE ESTABLECER LA NATURALEZA BIOLÓGICA DEL EMBRIÓN HUMANO

Por ello, establecer la naturaleza biológica del embrión humano es fundamental para profundizar en el debate ético relacionado con su utilización para fines biomédicos

IMPORTANCIA DE ESTABLECER LA NATURALEZA BIOLÓGICA DEL EMBRIÓN HUMANO

La cuestión relativa al estatuto del embrión humano, ¿persona? ¿cosa? ¿intermedio entre persona y cosa? es tal vez la más conflictiva en el debate bioético contemporáneo

Roberto Andorno (2004)

OBJETIVO

Por tanto, nuestro objetivo es tratar de establecer que el embrión humano temprano es un ser vivo de nuestra especie, un ser humano y por tanto digno del mayor respeto

ESTATUTO BIOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO



RAZONES QUE APOYAN QUE EL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO ES UN SER BIOLÓGICO VIVO ORGANIZADO

- I. El ser poseedor de identidad genética propia**
- II. La existencia en él de complejos mecanismos que regulan la emisión de su programa de desarrollo**
- III. El destacado papel que la fusión de las membranas celulares de ambos gametos, masculino y femenino, juega en la puesta en marcha de dicho proceso**

**RAZONES QUE APOYAN QUE EL EMBRIÓN
HUMANO PREIMPLANTADO ES UN SER BIOLÓGICO
VIVO ORGANIZADO**

- IV. La constatación de la función que diversos factores bioquímicos, especialmente los niveles intra y extracelulares de calcio, juegan en su desarrollo, fundamentalmente en la distribución espacial de células, tejidos y órganos.**
- V. Todo lo relativo a la denominada información de posición, es decir la información dependiente de las interrelaciones que se establecen entre sus propias células y de éstas con el nicho celular que las alberga.**

RAZONES QUE APOYAN QUE EL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO ES UN SER BIOLÓGICO VIVO ORGANIZADO

- VI. El control genético de la diferenciación celular del propio embrión.**
- VII. La constitución protéica del fenotipo-embrión, lo que se podría denominar proteómica embrionaria.**
- VIII. El mejor conocimiento de los procesos de implantación embrionaria, especialmente el sorprendente diálogo biológico que se establece entre el embrión y su madre.**



**IDENTIDAD GENÉTICA
DEL
EMBRIÓN HUMANO**

IDENTIDAD GENÉTICA DEL EMBRIÓN HUMANO

**En los mamíferos tras la fusión del
óvulo y el espermatozoide se
constituye el patrimonio biológico
del nuevo individuo**

**En ese momento se genera un
nuevo genoma que determina la
individualidad genética del
nuevo ser**

IDENTIDAD GENÉTICA DEL EMBRIÓN HUMANO

En el genoma del cigoto esta contenida toda la información genética necesaria para que el nuevo ser se desarrolle completamente hasta su condición de ser adulto vivo

IDENTIDAD GENÉTICA DEL EMBRIÓN HUMANO

La evolución del embrión es un proceso biológico continuo que va dando lugar a las distintas realidades fenotípicas de su desarrollo, dentro de la unidad vital que lo identifica como un ser humano vivo, desde la impregnación del óvulo por el espermatozoide hasta su muerte natural

IDENTIDAD GENÉTICA DEL EMBRIÓN HUMANO

Si nada orgánico externo modifica el contenido genómico de ese individuo biológico naciente, es difícil, por no decir imposible, establecer algún salto en su evolución vital que pueda suponer el inicio de una realidad genómica distinta a la anterior

IDENTIDAD GENÉTICA DEL EMBRIÓN HUMANO

El genoma del cigoto originado tras la fusión de los genomas paternos determina la identidad biológica de ese individuo y la pertenencia a una especie concreta, en este caso la humana

IDENTIDAD GENÉTICA E IDENTIDAD HUMANA

Sin embargo identificar la individualidad del ser humano con su genoma parece un concepto limitado

Cada día existen más argumentos biológicos para admitir que un individuo humano es algo más, seguramente bastante más, que su código genético

Cada vez se tiene más información sobre mecanismos no genéticos que influyen en el desarrollo del embrión

IDENTIDAD GENÉTICA E IDENTIDAD HUMANA

La identificación entre genoma e individuo es un concepto biológico erróneo: los cromosomas y genes que determinan las características de un individuo dentro de una especie no le hacen ser un individuo; no son más, ni tampoco menos, que lo que determina las características de ese ser y dirige su desarrollo; pero lo que define a un viviente como un individuo de su especie es el arranque de la emisión de su programa de desarrollo, programa que no está expresado en el genoma, sino que se va expresando paulatinamente, lo que se ha venido a denominar expresión epigenética. Cuando esto ocurre ha comenzado la vida de un nuevo ser humano



MECANISMOS EPIGENÉTICOS

MECANISMOS EPIGENÉTICOS QUE REGULAN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

Como se ha dicho, no toda la información génica esta expresada en el genoma primigenio, sino que la información genética crece con la expresión de los genes en el contenidos, es decir con la activación de su programa específico de desarrollo

La expresión del programa de desarrollo se va produciendo por la interacción del genoma con su medio ambiente

MECANISMOS EPIGENÉTICOS QUE REGULAN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

La activación epigenética determina ligeras modificaciones del genoma que no afectan a su secuencia nucleotídica

Estas modificaciones pueden ser: metilación de la citosinas del ADN, remodelación de su cromatina por acetilaciones, metilaciones o fosforilaciones

También influye el denominado “imprinting”, que se refiere a la regulación de la expresión de algunos genes a través de su silenciación selectiva según procedan del gameto masculino o femenino

PLEGAMIENTO ESPACIAL DE LA HELICE DE ADN

DNA



NUCLEOSOMAS

ACTIVACIÓN DE UN GEN

Gen inactivo
(sin capacidad de expresarse)



Gen activo
(con capacidad de expresarse)



Histonas *
Histona desmetilasa (LSD1)

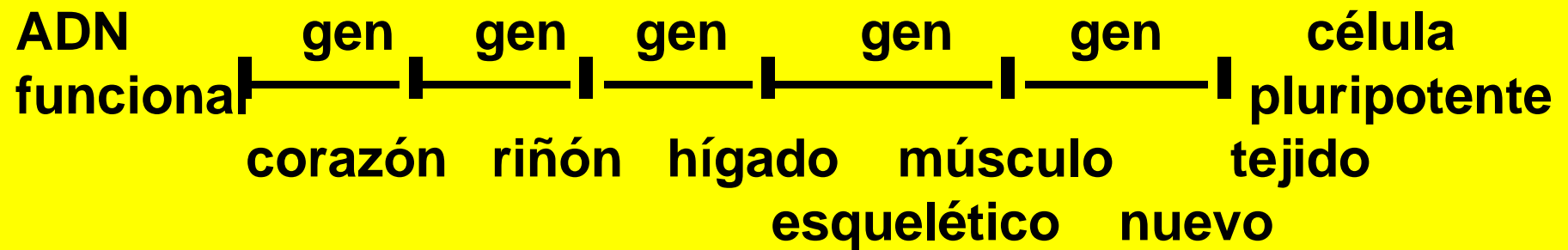
*

Son pequeñas proteínas de carácter básico, ricas en lisina y arginina, que se unen al ADN regulando la expresión del gen

Lee MG y col
Nature 3, Agosto, 2005
(DOI: 10.1038/nature 04021)

Metzger E y col
Nature 3, Agosto, 2005
(DOI: 10.1038/nature 04020)

DISTINTAS CONFORMACIONES DEL ADN SEGÚN EL GRADO DE DIFERENCIACIÓN DE LA CÉLULA QUE LO CONTIENE





**MECANISMO QUE REGULAN
LA EMISIÓN DEL PROGRAMA
DE DESARROLLO**

PROGRAMA DE DESARROLLO

Para que la vida humana se inicie no solo se requiere la existencia de un genoma humano, sino también que se active su programa de desarrollo

PROGRAMA DE DESARROLLO

En la fecundación sexuada la activación del programa de desarrollo comienza con la fusión de las membranas de los gametos y se completa tras la primera división celular

ACTIVACIÓN DEL PROGRAMA DE DESARROLLO

La activación del programa de desarrollo se inicia con la desmetilación de citosinas del ADN, acción regulada por determinadas desmetilasas

ACTIVACIÓN DEL PROGRAMA DE DESARROLLO

La metilación y desmetilación de las citosinas condiciona patrones de metilación que son diferentes para cada tipo celular y para cada momento del desarrollo vital de un mismo individuo

A grayscale micrograph showing two cells in the process of membrane fusion. The cells are roughly spherical and positioned centrally. Their outer membranes are beginning to merge, creating a visible constriction at the point of contact. The interior of the cells shows some internal structure, possibly organelles or cytoplasmic components. The background is dark, making the lighter-colored cells stand out.


**FUSIÓN DE LAS MEMBRANAS
CELULARES DE LOS GAMETOS**

FUSIÓN DE LAS MEMBRANAS CELULARES DE LOS GAMETOS

Existen mecanismos precisos que regulan la fusión de la membrana de los gametos y que establecen la estructura asimétrica del embrión de dos células, que viene determinada por la línea de división (plano de polarización de cigoto) que se establece entre el punto por el que el espermatozoide penetra la capa pelúcida del óvulo para fecundarlo y el núcleo polar del propio óvulo

FUSIÓN DE LAS MEMBRANAS CELULARES DE LOS GAMETOS

**El plano de polarización regula la
asimetría de la primera división
celular determinando las funciones
precisas de cada una de las células
resultantes dando lugar a dos
blastómeros desiguales y con
diferente función biológica**



**FUNCIÓN QUE LOS
NIVELES DE CALCIO
JUEGAN EN EL
DESARROLLO DEL
EMBRIÓN**

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

Para que el espermatozoide pueda penetrar en el óvulo se requiere que sea activado por una glicoproteína de la zona pelúcida del ovocito, denominada fertilicina y de la existencia de señales que determinen el lugar de penetración, punto que parece condicionado por niveles de calcio elevados en una zona concreta de la membrana pelúcida

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

Desde el punto por donde penetra el espermatozoide se produce una liberación de iones calcio que difunden hacia el interior de la célula haciendo que los diversos componentes celulares se ordenen de forma asimétrica en función de la concentración de calcio existente en cada una de las zonas celulares

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

Por lo que después de la primera división celular las células resultantes tienen distinta concentración de calcio lo que determina su función

En la más rica en calcio se activan los genes de pluripotencialidad por lo que la célula se mantiene pluripotencial, la otra, con menores niveles de calcio, expresa los genes que codifican los factores específicos que van a propiciar el desarrollo del tejido extraembrionario

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

La más rica en calcio se divide primero y generándose así un embrión de tres células, dos ricas en calcio que son pluripotenciales y una pobre en calcio que ya ha perdido la pluripotencialidad

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

El mantenimiento de la pluripotencialidad se consigue por que los iones calcio contribuyen a silenciar los genes que propician la diferenciación celular

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

También los niveles de calcio influyen en la distribución espacial de las células del embrión según los ejes corporales, dorso-ventral, cabeza-cola y derecha-izquierda

El que una célula se ubique a derecha o izquierda del cuerpo embrionario depende de que se exprese (izquierda) o no (derecha) el denominado gen nodal, lo que depende de los niveles de calcio extracelular existentes

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

**Además de determinar el sitio
por donde penetra el
espermatozoide los iones calcio
también participan en la
regulación del desarrollo
embrionario**

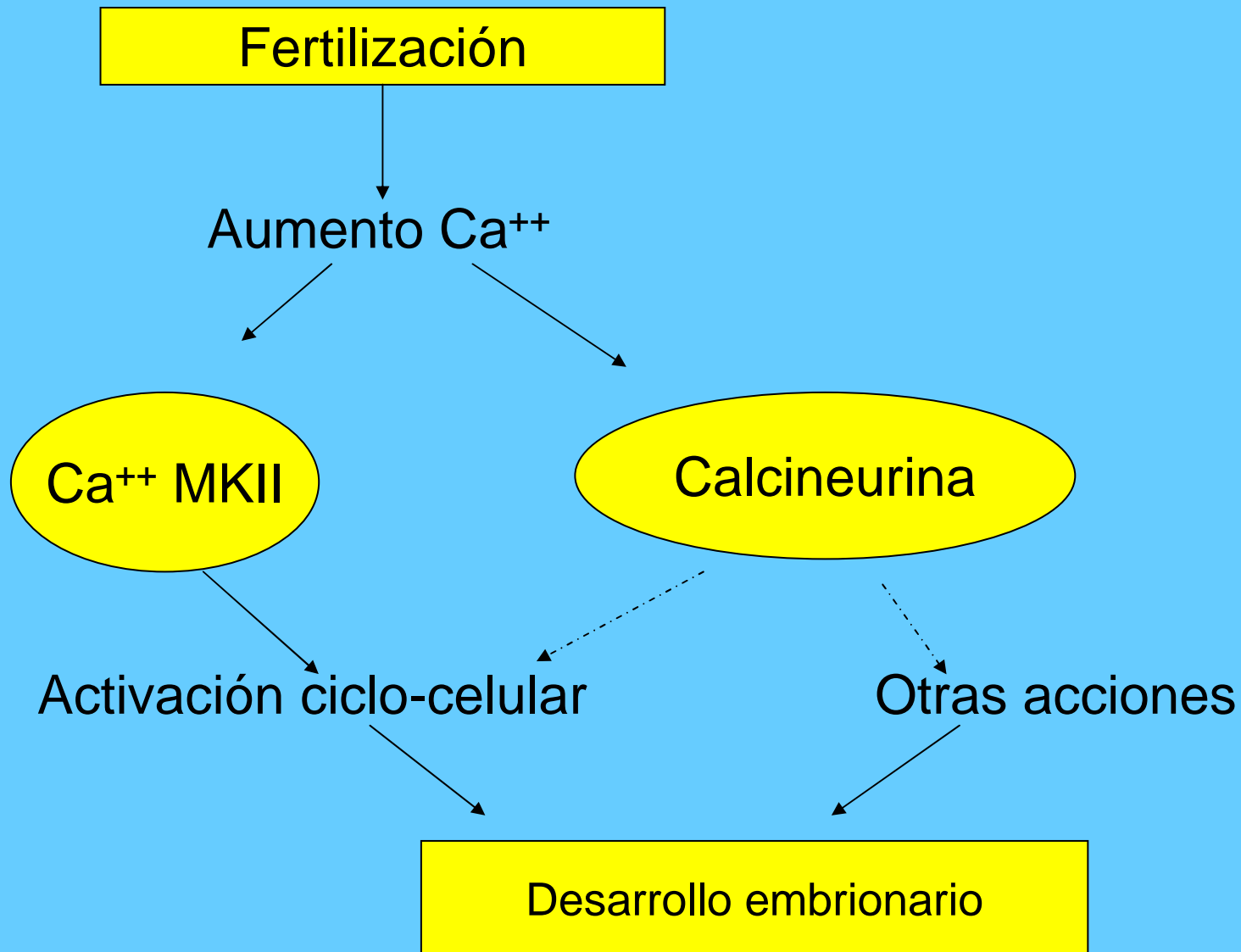
Nature 449; 297-298, 2007

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO

Esta elevación de los iones calcio activa una kinasa (Ca^{} /calmodulina dependiente de la proteína kinasa II) (“Ca MK2”) y una fosfatasa, la calcineurina, que participa en el desarrollo embrionario**

Nature 449; 297-298, 2007

PAPEL DE LOS NIVELES DE CALCIO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO





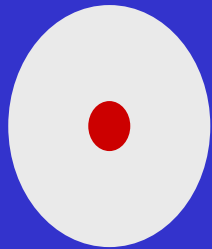
**INFORMACIÓN
DE
POSICIÓN**

INFORMACIÓN DE POSICIÓN

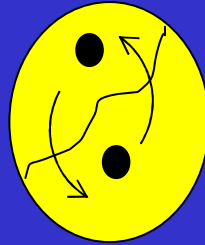
Existen mecanismos que regulan la diferenciación de las células dependientes de las interacciones que se establecen entre las propias células entre si y entre cada una de ellas con su nicho celular

A esto se denomina información de posición

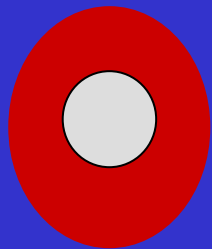
INFORMACIÓN DE POSICIÓN



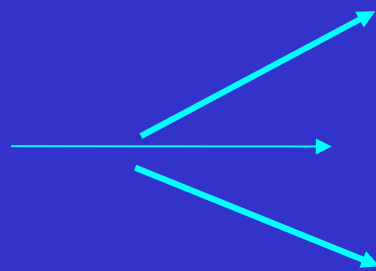
cigoto



Interacción entre los blastómeros



célula troncal



nicho hepático



hepatocitos

nicho cardiaco



cardiomiocitos

nicho muscular



miocitos

INFORMACIÓN DE POSICIÓN

Las órdenes que las células intercambian entre sí regulan su propia diferenciación celular a través de la expresión de nuevos genes

Esto se consigue porque cada una de las células troncales recibe una señal generada anteriormente que interacciona con un receptor de su membrana celular

Esa señal puede enviarse desde otra célula o proceder de un contacto célula-célula

Después de penetrar en la célula dicho mensajero puede interaccionar con el núcleo celular transmitiendo así la información para favorecer o silenciar la expresión de determinados genes

INFORMACIÓN DE POSICIÓN

Poco a poco se van conociendo algunos de los factores implicados en este proceso de información intercelular. Entre ellos están los denominados morfógenos, moléculas que favorecen la expresión de genes silentes de las células vecinas y que contribuyen de forma decisiva a ordenar la estructura espacial del embrión

INFORMACIÓN DE POSICIÓN

La información que las distintas células de ese embrión primario comparten en las doce primeras horas de vida hace que cuatro células de ese embrión de ocho se aplanen y se polaricen hacia la parte exterior y que las otras cuatro, se ubiquen en el centro dando lugar a la masa granulosa interna

POTENCIAL EPIGENÉTICO DE LOS ESPERMATOZOIDES

Algunas proteínas nucleares de los espermatozoides humanos asociados a la cromatina tienen un potencial epigenético que influye en el genoma del naciente cigoto determinando la activación de algunos genes decisivos para el adecuado desarrollo del embrión temprano



**CONTROL GENÉTICO
DE LA DIFERENCIACIÓN
CELULAR DEL EMBRIÓN**

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL EMBRIÓN

Las células del embrión a medida que progresa la evolución celular pierden plasticidad, es decir, van perdiendo la capacidad de generar tipos celulares distintos

Este proceso esta genéticamente regulado

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL EMBRIÓN

Se sabe que el gen denominado Oct-4, existente en los primeros blastómeros embrionarios e incluso en el ovocito, codifica un factor de transcripción para que cada blastómero mantenga su totipotencia, al frenar los impulsos de diferenciación procedentes de las células de su entorno

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL EMBRIÓN

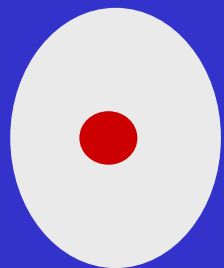
A medida que avanza el desarrollo embrionario se va perdiendo la actividad del Oct-4 y consecuentemente el mecanismo que tienen las células para mantenerse indiferenciadas

En las células adultas, la actividad del Oct-4 prácticamente ha desaparecido, pero con la reprogramación celular se van recuperando los niveles del mismo

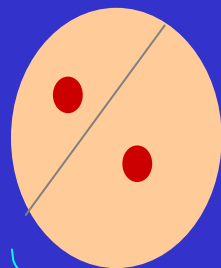
PAPEL DEL Oct – 4

Niveles celulares de Oct-4

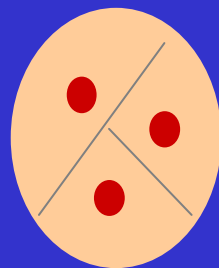
proceso reversible



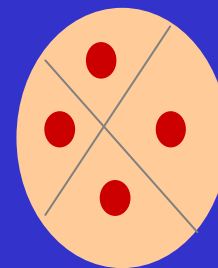
cigoto



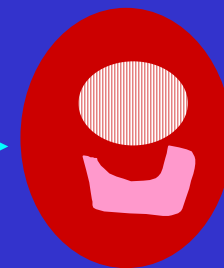
2 células



3 células

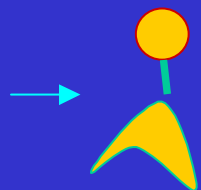
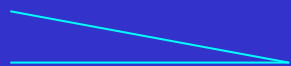


4 células



blastocisto

embriones de:



ser humano adulto

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL EMBRIÓN

Existen abundantes genes que regulan la diferenciación celular, pero sin duda los más significativos son el Oct-4, el Sox 2 y el Nanog, aunque parece que el gen decisivo para controlar esa diferenciación celular es el Nanog

Cell; 532-536, 2008



**CONSTITUCIÓN PROTEICA
DEL FENOTIPO EMBRIÓN**

FENOTIPO EMBRIÓN

Las proteínas son los productos últimos de la actividad del genoma humano para su definición fenotípica

Las proteínas son las responsables de todas las funciones biológicas del ser vivo

Aproximadamente existen 200.000 tipos de proteínas y 30.000 genes

FENOTIPO EMBRIÓN

La identidad fenotípica de un ser vivo no viene solamente determinada por su genoma sino también por las proteínas que lo integran y por los sistemas que regulan su producción como son determinados procesos proteolíticos o de oxidación, de uniones disulfuro, fosforilaciones, glicosilaciones, etc

FENOTIPO EMBRIÓN

A los procesos reguladores del metabolismo protéico y a lo que estos significan en la expresión fenotípica funcional de las proteínas, se denomina proteómica, la cual se puede definir como los mecanismo que regulan la generación, mantenimiento y función de todas las proteínas de un sistema biológico

FENOTIPO EMBRIÓN

El embrión temprano posee todos los mecanismos y capacidades propios de un organismo vivo organizado necesarios para desarrollar los programas que conducirán a su fenotipo definitivo

Estos mecanismos se podrían denominar como proteómica embrionaria



**DIÁLOGO MOLECULAR
ENTRE EL EMBRIÓN
Y SU MADRE**

DIÁLOGO MOLECULAR ENTRE EL EMBRIÓN Y SU MADRE

Para que el embrión llegue al útero en el momento adecuado para implantarse se requiere un diálogo bioquímico entre el embrión y su madre en el que participan factores endocrinos, paracrinos y autocrinos

DIÁLOGO MOLECULAR ENTRE EL EMBRIÓN Y SU MADRE

Sustancias producidas por el endometrio

- “Granulocyte – macrophage colony stimulating factor”
- “Transforming growth factor β ” (TGF- β)
- Metaloproteinasa – 7 (MMP-7)
- Corticotrophin-releasing factor (CR4)
- Calcitonina
- Leptinas

Sustancias producidas por el embrión

- Gonadotrofina coriónica humana¹ (HCG)
- Prolactina
- Interleuquina-1
- Prostaglandina-2
- Leptinas
- Factor activador de las plaquetas (PAF)

DIÁLOGO MOLECULAR ENTRE EL EMBRIÓN Y SU MADRE

Una buena implantación es crucial para un buen desarrollo placentario y el subsiguiente crecimiento fetal, así como el éxito del embarazo, y la adecuada salud del niño nacido

PNAS 106; 5687-5692, 2009

DIÁLOGO MOLECULAR ENTRE EL EMBRIÓN Y SU MADRE

El patrón de genes expresados por el endometrio cuando se implanta el embrión es fundamental para el ulterior desarrollo del embarazo

Además el endometrio responde de forma diferente según que el embrión sea generado por vía natural , transferencia nuclear somática o por fecundación in vitro

En los dos últimos casos la potencialidad para impulsar el desarrollo placentario y el subsiguiente embarazo es menor que cuando el embrión ha sido generado por vía natural

PNAS 106; 5687-5692, 2009

DIÁLOGO MOLECULAR ENTRE EL EMBRIÓN Y SU MADRE

El endometrio puede ser considerado como un sensor que puede regular sus respuestas en función de los mensajes que le envía el embrión que se va a implantar, mensajes relacionados con el medio utilizado para producir ese embrión

PNAS 106; 5687-5692, 2009

INICIO DE LA VIDA HUMANA EMBRIONARIA

Todo lo anterior induce a pensar, sin pretender agotar el tema, que con la unión de los gametos masculinos y femeninos y con la fusión de sus membranas y pronúcleos se inicia un proceso biológico continuo, autónomo y autodirigido que lleva a la constitución de un cigoto, con identidad genética propia, que posee la capacidad de iniciar la puesta en marcha del motor de desarrollo que dará lugar a una vida individual y autónoma, que no cesará en su desarrollo si no se interpone ninguna acción externa que lo impida, si cuenta con el medio adecuado para proporcionarle los nutrientes y condiciones biológicas necesarios para su desarrollo

INICIO DE LA VIDA HUMANA EMBRIONARIA

- **Por tanto, en ese momento, en el de la puesta en marcha del motor de desarrollo de ese cigoto se inicia desde un punto de vista biológico la vida de un nuevo ser humano**
- **Esto parece hoy día incontrovertible**

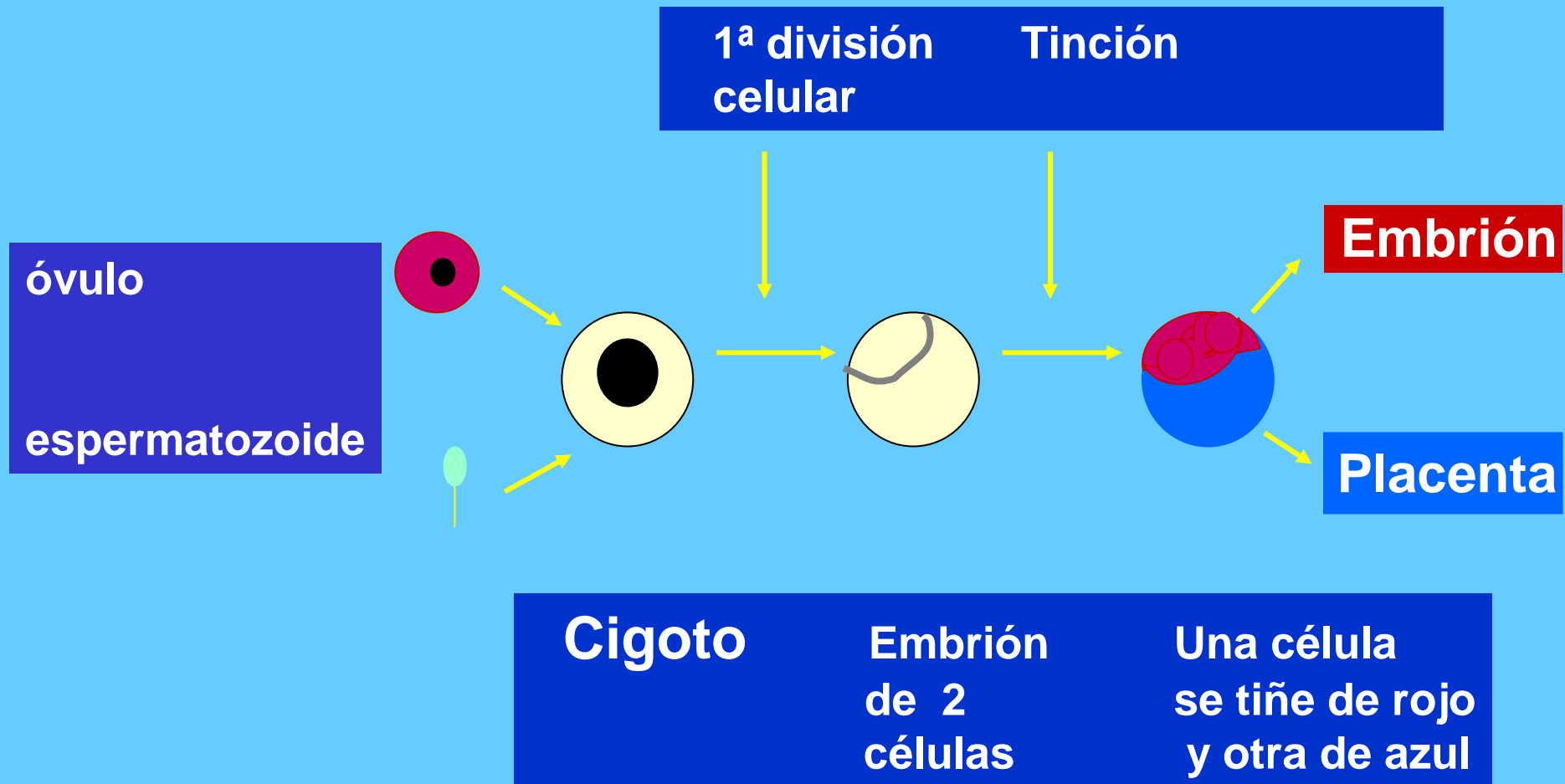


**EXPERIENCIAS DEL GRUPO
DE ZERNICKA-GOETZ**

EXPERIENCIAS DEL GRUPO DE ZERNICKA-GOETZ

**Comentados los distintos
mecanismos biológicos que parecen
avalar que el embrión humano
temprano no es un conglomerado
celular sino un ser vivo organizado
nos parece de interés referirnos a las
experiencias del grupo de Zernicka-
Goetz que sin duda refuerzan esta
hipótesis**

EXPERIENCIAS DEL GRUPO DE ZERNICKA-GOETZ



Your destiny, from day one

The mammalian body plan starts being laid down from the moment of conception. It has emerged, Helen Pearson considers the implications of a surprising shift in embryological thinking.

Your world was shaped in the first 24 hours after conception. Where your head and feet would grow, and which side would form your back and which your belly, were being defined in the minutes and hours after sperm and egg united.

Just five years ago, this statement would have been heresy. Mammalian embryos were thought to spend their first few days as a featureless orb of cells. Only later, at about the time of implantation into the wall of the uterus, were cells thought to acquire distinct 'fates' determining their positions in the future body.

But by tagging specific points on mammalian eggs shortly after fertilization, researchers have now shown that they come to be at predictable points in the embryo. Rather than being a naive sphere, it seems that a newly fertilized egg has a defined top-bottom axis that sets up the equivalent axis in the future embryo. Controversially, one group even claims that the spot on the egg at which the sperm enters determines where the first cell division occurs — and that the resulting two cells already have a bias towards different fates.

This new understanding opens fresh avenues of study for developmental biologists. But it also raises the possibility that any technique that modifies with early human development — such as the removal of cells from an early embryo for pre-implantation genetic testing — might potentially be harmful. "It's possible you could be removing a cell with a proclivity for and causing damage," says Alan Handyside, who studies embryo development at the University of Leeds, UK.

Biologists have long known that the eventual axes of the embryo in most species are laid down either before fertilization or in the first hours afterwards. In fact, this, for



Axes established in the two-celled embryo (left in this montage) set up those in the blastocyst.

instance, the egg inherits a molecule that is more concentrated at one end of the egg than the other, and this defines the head-tail axis.

Heads or tails?

But mammalian embryos were considered to be a special case. First, they have a striking ability to compensate for damage. Split up the first two cells of a mouse embryo and both recover to make two apparently normal mice. Second, only around 15% of cells in the blastocyst — a hollow sphere of cells that forms some five days after conception — contribute towards the body proper, rather than supporting tissues such as the placenta. These cells reside in a structure called the inner cell mass (ICM). Finally, the first visible sign of a distinguishable head or tail takes 6.5 days to appear in mouse embryos. "All that argued against the idea of there being a map on the egg," says developmental biologist John Gardner of the Wellcome/Cancer Research UK Institute of Cancer and

This way, says Richard Gardner, sperm and egg cells already have a bias towards different fates.



© 2002 Nature Publishing Group

Developmental Biology in Cambridge.

The first hint that the blastocyst was not the unassuming orb it appeared to be came in the 1980s. Two little-noticed studies from Jean Smith of Queen's College in Haringey, New York, showed that the mouse blastocyst, rather than being a symmetrical sphere, is slightly distorted and has recognizable axes^{1,2}. What's more, these axes appeared to match up with those of the fetus, suggesting that the former sets up the latter.

The findings prompted Richard Gardner, an embryologist at the University of Oxford, UK, to repeat the work, drawing similar conclusions³. But it took another five years before Gardner could make



© 2002 Nature Publishing Group

anxious hints. "People were quite hostile," he recalls.

Gardner suspected that the axes present in the blastocyst were those from the moment of conception. But to show that a specific point on the fertilized egg remains truly fixed to a particular position on the embryo, he needed a way of tagging the egg without disturbing it. He used such a marker in the form of the second polar body, a 'spare' set of chromosomes thrown out of the egg when the sperm enters; it remains glued to the embryo's surface in a set position.

Impossible to ignore

Examining blastocysts, Gardner found that the polar body consistently perched on a line of latitude dividing the upper hemisphere, containing the ICM, from the lower hemisphere⁴. This suggested that the top and bottom of the egg line up with, and may determine, the left and right sides of the blastocyst. He backed up this idea by using oil droplets placed in the jelly-like protein coat of two-cell embryos to trace cell axes more accurately⁵. "People could no longer ignore that there was patterning information in the egg," says Gardner.

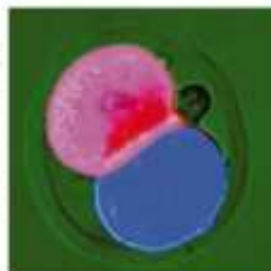
Meanwhile Magdalena Zernicka-Gozz's team at the Wellcome/Cancer Research UK Institute had found that this pattern is retained by the embryo after implantation. The researchers took unimplanted blastocysts and labelled cells on one or other pole of each with a fluorescent protein before transferring them into female mice and allowing them to implant. After 6.5 days, these cells ended up precisely either on one or the other of the embryo's⁶.

But how does the initial pattern get there? Zernicka-Gozz suspected the act of fertilization itself was the key, and injected sticky fluorescent beads under the coat of mouse eggs at the spot where sperm had penetrated. In most cases, the beads' position roughly coincided with the equator of the first cell division, implying that the sperm's entry point determines where the cell first divides⁷.

In subsequent experiments, Zernicka-Gozz patterned the first two cells, one red, one blue, using dyes dissolved in olive oil. She then tracked their descendants into the blastocyst. One cell usually gave rise to the region containing the ICM, the other to the region largely destined to make the placenta and other supporting tissues⁸.

Zernicka-Gozz's conclusion is that the first division of the egg influences the fate of each cell and, ultimately, all the tissues of the body. "There's no memory of the first cleavage in our life," says Zernicka-Gozz.

Gardner disputes the idea that the sperm entry point is critical, arguing that Zernicka-Gozz's fluorescent beads are drifting away from the point of fertilization. In recent work, he used components of the sperm's discarded tail to mark its entry position into



the egg, and found an association with the equator of the first cell division⁹. Zernicka-Gozz has countered with a third way of marking the entry site: using fluorescently labelled sperm that transfer their label to the egg — and re-assayed her original conclusion¹⁰. She is now working on eggs injected into developing without sperm. If the first cell division in these embryos produces cells that contribute more equally to each half of the blastocyst, it will back her theory that the point of sperm entry is the key factor.

Patterns pending

Developmental biologists are now keen to work out the molecular mechanisms underlying the patterning information in early mammalian embryos. As in fruit flies, they may contain an asymmetrically distributed 'determinant', a molecule that influences cell fate and is inherited unequally in the first cell division. Jonathan Van Bliesdonk of the University of Colorado at Boulder has intriguing evidence that two proteins are distributed in this way in human and mouse eggs¹¹. He does not believe that these molecules are the determinants, but rather that their distribution is determined by the action of a set to be discussed next month.

Other researchers suspect that the sperm's entry on one side triggers a complete re-organization of the egg's internal skeleton that then makes cells at different positions in the embryo divide at slightly different times.

Another mystery is how early mammalian embryos overcome the ability to develop normally if damaged or split in two, given the existence of patterning information that appears



Dying in time: Magdalena Zernicka-Gozz used different colored stains to track the descendants of the first two embryonic cells (above left).

to narrow down cell fate. Most researchers think that the patterning information is quite weak, so that cells become biased towards producing certain tissues, rather than irreversibly committed. Only later are the fates established and cell fates fixed.

Nevertheless, the existence of patterning information in the early human embryo raises the issue of whether certain assisted-reproduction techniques could disrupt the delicate processes of establishing body axes.

If sperm entry point is an important factor, for instance, that throws up questions about tetra-cytoplasmic sperm injection, in which sperm from infertile men are injected directly into the egg. Pre-implantation genetic testing, in which two cells are removed from an eight-cell embryo to test for inherited diseases such as cystic fibrosis, is another area of concern. "Perhaps we should pay attention to which cells we remove," says Handyside. But other experts believe that the flexibility of human embryos is sufficient to compensate for these manipulations. Damaged embryos may, in any case, spontaneously abort.

What to do is that developmental biologists will no longer discuss early mammalian embryos as featureless bundles of cells — and that fates themselves come with a code. "I believe in the new paradigm," says Tom Fleming, a developmental biologist at the University of Southampton, UK. "But there's a lot of detail yet to be understood."

See Pearson's article in Nature's news special issue.

1. Smith, J. L. J. *Development* **91**, 27-37 (1982).
2. Smith, J. L. J. *Development* **96**, 37-47 (1985).
3. Gardner, R. L., Woodruff, M. E. & Wilson, D. G. *J. Exp. Biol.* **206**, 637-643 (2003).
4. Gardner, R. L. *Development* **131**, 265-267 (2002).
5. Gardner, R. L. *Development* **130**, 675-687 (2003).
6. Zernicka-Gozz, M., Zernicka-Gozz, M., Handyside, A. L. & Gardner, R. L. *Development* **130**, 1707-1714 (2003).
7. Zernicka-Gozz, M., Handyside, A. L., Gardner, R. L. & Gardner, R. L. *Development* **130**, 1715-1721 (2003).
8. Zernicka-Gozz, M., Handyside, A. L., Gardner, R. L. & Gardner, R. L. *Development* **130**, 1721-1727 (2003).
9. Zernicka-Gozz, M., Handyside, A. L., Gardner, R. L. & Gardner, R. L. *Development* **130**, 1727-1733 (2003).
10. Zernicka-Gozz, M., Handyside, A. L., Gardner, R. L. & Gardner, R. L. *Development* **130**, 1733-1739 (2003).
11. Zernicka-Gozz, M., Handyside, A. L., Gardner, R. L. & Gardner, R. L. *Development* **130**, 1739-1745 (2003).

© 2002 Nature Publishing Group

MECANISMOS QUE REGULAN LA FUNCIÓN DE LOS BLASTÓMEROS DEL EMBRIÓN DE DOS CÉLULAS

Cada día se va conociendo mejor el mecanismo por el cual las dos células de ese embrión primigenio van a generar una parte concreta del blastocisto

EXPERIENCIAS DEL GRUPO DE ZERNICKA-GOETZ

En este sentido el propio grupo de Zernicka-Goetz ha demostrado que existen mecanismo epigenéticos que determinan la función específica de cada blastómero, al comprobar que las células que poseen niveles elevados de metilación de la histona H3 presente en los residuos arginina de los blastómeros del embrión de cuatro células son las precursoras de la masa granulosa interna

Nature 445; 214-218, 2007

INMUNOTOLERANCIA MATERNO-FETAL

Otro aspecto biológico que apoya que el embrión humano preimplantado no es un conglomerado celular sin estructura organizada sin un ente biológico distinto a la madre es que ella lo identifica como tal y para prevenir su rechazo desarrolla un complejo mecanismo de inmunotolerancia

INMUNOTOLERANCIA MATERNO-FETAL

En este mecanismo participan diversos elementos celulares y compuestos moleculares especialmente citoquinas, así como determinados antígenos leucocitarios del sistema HLA, en concreto el HLA-G un antígeno leucocitario situado en la interfase materno-fetal que tiene la capacidad de suprimir la actividad de mecanismos específicamente dirigidos a rechazar a un posible cuerpo extraño, en este caso el embrión preimplantado



**EL EMBRIÓN HUMANO NO ES
UN CONGLOMERADO
CELULAR**

¿EL EMBRIÓN HUMANO, CONGLOMERADO CELULAR?

Todo lo anteriormente referido avala la compleja organización biológica del embrión humano preimplantado
Algo a nuestro parecer incompatible con el criterio biológico de que ese ser humano incipiente sea un conglomerado de células sin organizar
Es decir, que el embrión humano es un ser vivo de nuestra especie parece fuera de toda duda biológica razonable

CARACTERÍSTICAS QUE DEFINEN A UN SER VIVO

Pues, ese embrión primigenio posee todas las características que definen biológicamente a un ser vivo, a saber:

Capacidad de poner en marcha el motor de su propia evolución biológica

Capacidad de autocontrol y de autodirigir su propio desarrollo

Excitabilidad, es decir, capacidad de respuesta ante determinados estímulos

Capacidad para reproducirse

Herencia de los caracteres genéticos de sus padres

Todo lo cual son las principales características biológicas de una vida humana individual y autónoma

NATURALEZA BIOLÓGICA DEL EMBRIÓN HUMANO

Es decir, con la fecundación y generación del cigoto se origina un nuevo ser humano, que tiene vida autónoma, distinta de la de sus padres, y que ineludiblemente seguirá un proceso biológico sin fisuras que terminará con su muerte



**VALOR ONTOLÓGICO
DEL
EMBRIÓN HUMANO
PREIMPLANTADO**

VALOR ONTOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO

Sin embargo, la adjudicación de una determinada categoría ontológica al embrión humano preimplantado no depende exclusivamente de su naturaleza biológica sino del rango que se le asigne de la política ética que se le aplique

Gonzalo Herranz

VALOR ONTOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO

Según una política de poder y utilidad solamente tendría la dignidad que otros le concedan

Son los parlamentos, los padres, los medios de comunicación, los investigadores, los filósofos, la sociedad en general quienes le conceden o no dignidad y derechos, quienes determinan desde cuando y hasta cuando es sujeto de esa dignidad

En este contexto de dignidad concedida se negocia la dignidad del embrión humano y se le desprovee de ella cuando objetivos científicos comerciales e incluso de un pretendido humanitarismo lo aconsejan

VALOR ONTOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO

Esta ultima postura es un reflejo del pragmatismo que impera en la bioética contemporánea y que no hace sino asumir las corrientes dominantes en la bioética utilitarista norteamericana que considera que los beneficios que se derivan de la investigación con embriones superan al respeto que esos embriones humanos merecen

VALOR ONTOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO

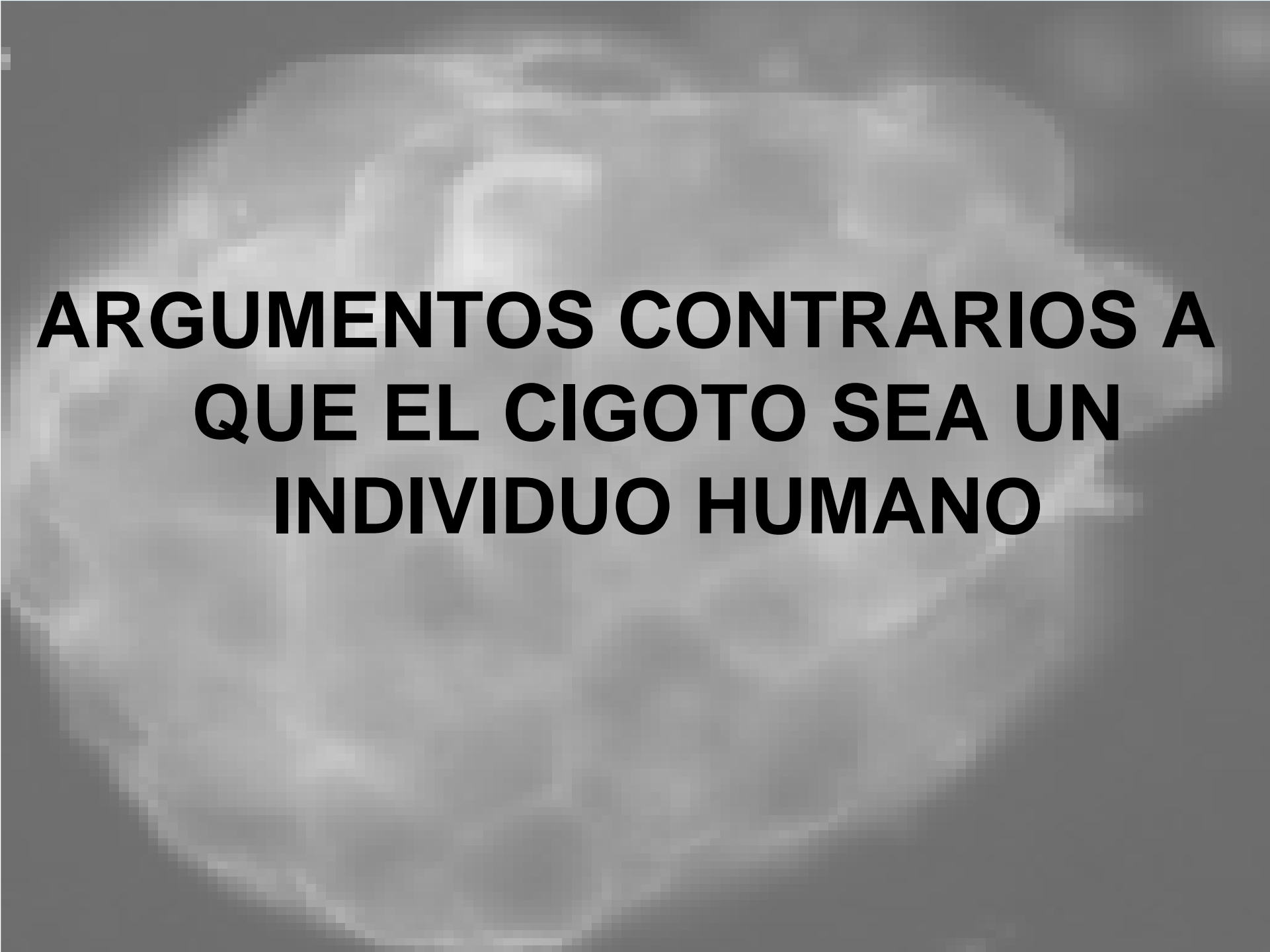
**Según una política de respeto
todo ser humano debe ser
reconocido y tratado como tal
por su dignidad intrínseca que lo
hace intangible**

Gonzalo Herranz

VALOR ONTOLÓGICO DEL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO

En consonancia con el imperativo kantiano se puede afirmar que el hombre es un fin absoluto en sí mismo por lo que nunca puede ser utilizado como medio por muy excelentes que parezcan los fines

Principio que “mutati mutandis” puede ser aplicado al embrión humano



**ARGUMENTOS CONTRARIOS A
QUE EL CIGOTO SEA UN
INDIVIDUO HUMANO**

ARGUMENTOS CONTRARIOS A LA NATURALEZA HUMANA DEL EMBRIÓN HUMANO DE POCOS DÍAS

**Existen dos argumentos fundamentales
en contra de la catalogación del embrión
temprano como un individuo humano
biológicamente organizado:
El que el cigoto humano no sea único e
indivisible
El que la vida humana empiece con el
embarazo**

UNICIDAD E INDIVISIBILIDAD DEL CIGOTO

**Esta teoría se basa en el hecho de la
posibilidad de gemelación hasta
aproximadamente los 14 días del
desarrollo embrionario**

**Si el embrión puede dividirse no es
un individuo único**

EL PROBLEMA DE LA GEMELACIÓN

Los datos actuales hacen muy difícil admitir que un organismo pueda dividirse en dos

La gemelación puede ser vista como la formación de dos cigotos de una misma fecundación y no como la fisión en dos del embrión

**GM Tomás y Garrido y N Lopez Moratalla
Cuadernos de Bioética 20; 317-331, 2009**

EL PROBLEMA DE LA GEMELACIÓN

Una ligera irregularidad en la difusión de los iones calcio, inducida por factores maternos, alteraría la sincronización de la división celular y de la organización intracelular que lleva a la obtención del fenotipo cigoto

**GM Tomás y Garrido y N Lopez Moratalla
Cuadernos de Bioética 20; 317-331, 2009**

EL PROBLEMA DE LA GEMELACIÓN

Esta división del óvulo durante el periodo de fecundación y antes de que éste termine, daría lugar a dos células iguales entre si derivadas de un mismo óvulo

Si cada una de ellas continúa con el proceso fecundante y alcanza el fenotipo cigoto una sola fecundación habría dado lugar a dos cigotos idénticos

GM Tomás y Garrido y N López Moratalla

Cuadernos de Bioética 20; 317-331, 2009

EL CASO DEL EMBARAZO DE OCTILLIZOS

Sin embargo, recientemente se ha comunicado la existencia de un embarazo de octillizos en una mujer californiana, a la que tras un proceso de fecundación in vitro se le implantaron seis embriones

En este caso parece que haya que admitir la fisión de dos embriones

EL CASO DEL EMBARAZO DE OCTILLIZOS

Para explicar ésto sin tener que recurrir a la fisión embrionaria se podría pensar que si de un embrión se separaran una determinada cantidad de células, alguna podría llegar a ser una célula totipotente y a partir de ella desarrollarse un nuevo cigoto dando lugar a un gemelo idéntico al óvulo de procedencia

UNICIDAD E INDIVISIBILIDAD DEL CIGOTO

**El embrión en sus primeros días de vida
es un individuo único pero divisible**

**Al avanzar su ciclo vital se convierte en
un individuo así mismo único pero
indivisible**

**Individualidad e indivisibilidad no son
conceptos equiparables**

UNICIDAD E INDIVISIBILIDAD DEL CIGOTO

El que un individuo biológico pueda dividirse no va en contra de su individualidad como no va en contra de la unicidad de los seres más simples especialmente los unicelulares el que puedan dividirse

No parece que se pueda defender que los animales que se reproducen por división celular no sean individuos de su especie antes de dividirse y que los que resultan de esa división no sean individuos distintos de esa misma especie

UNICIDAD E INDIVISIBILIDAD DEL CIGOTO

El concepto biológico de individuo no implica que no pueda dividirse sino que en el existe una estructura viviente organizada con las características propias de los individuos de su especie

El concepto de individuo en biología no se refiere tanto a la imposibilidad de división como a que exista una verdadera organización que dota a ese individuo concreto de la categoría biológica de viviente

LA VIDA HUMANA EMPIEZA CON EL EMBARAZO

Otros defienden que la vida humana empieza con el embarazo y que éste se inicia con la consolidación de la implantación del embrión en el útero materno

Por tanto, cualquier manipulación del embrión antes de que se inicie el embarazo es éticamente admisible pues no se estaría actuando sobre un ser humano en desarrollo sino sobre lo que ellos denominan preembrión

LA VIDA HUMANA EMPIEZA CON EL EMBARAZO

**Los que esto defienden se apoyan en que el embrión no es viable sino se consolida su implantación en el útero
Es un error elemental confundir viabilidad con ser vivo. La viabilidad exige la existencia de un ser vivo además de una serie de circunstancias que garanticen su supervivencia**



**NATURALEZA DEL EMBRIÓN
HUMANO PRODUCIDO POR
TRANSFERENCIA NUCLEAR
SOMÁTICA**

NATURALEZA DEL NUCLÓVULO

Para algunos el embrión humano producido por transferencia nuclear somática (nuclóvulo) es de naturaleza biológica diferente a la del cigoto obtenido por vía sexuada

Dado que a partir de él no se ha conseguido generar un ser humano vivo el nuclóvulo podría ser utilizado como fuente de material biológico sin dificultades éticas

NATURALEZA DEL NUCLÓVULO

Aunque hasta el momento no se ha conseguido la supervivencia de embriones humanos generados por transferencia nuclear somática el que estos embriones en un determinado estadio evolutivo puedan tener naturaleza humana es algo que hasta el momento se desconoce por lo que su manipulación no parece éticamente admisible por un elemental principio prudencial

NATURALEZA DEL NUCLÓVULO

La naturaleza ontológica de un ser vivo no viene determinada por el mecanismo utilizado para su generación sino por el tipo de organismo adulto que de ese ser vivo primigenio pueda derivarse

Human Reproduction 22; 905-911, 2007

