

# GENERANDO BEBÉS EN EL LABORATORIO, ¿REALIDAD O FICCIÓN? GENERATING BABIES IN THE LABORATORY, IS IT FICTION OR FOR REAL?

por PAUL PALMQUIST-GOMES

UNIVERSITÉ DE PARIS, INSTITUT IMAGINE & INSTITUT PASTEUR, UNIT OF HEART MORPHOGENESIS, INSERM UMR1163,  
F-75015, PARIS, FRANCE

PAUL.PALMQUIST@INSTITUTIMAGINE.ORG

Enviado: 11/10/2023  
Aceptado: 24/04/2024

**Resumen:** En los últimos años, hemos sido testigos de grandes avances en el campo de la biología del desarrollo. Algunos de estos avances han representado hitos en la ciencia, como los factores de Yamanaka, o la estrategia de edición génica CRISPR-Cas9. Estos nuevos protocolos nos ayudan a comprender cada vez más el desarrollo embrionario y a empujar las fronteras del conocimiento. Y es en la búsqueda de aplicar este conocimiento cuando un par de estudios recientes demuestran que se pueden cultivar embriones humanos fuera del útero materno. Este avance científico abre nuevas vías en el estudio del desarrollo humano, pero también ha abierto la polémica de si estamos llegando demasiado lejos. Antes de discutir la ética que subyace al hecho de cultivar embriones sintéticos, nos tenemos que preguntar si realmente es posible desarrollar un embrión humano viable en el laboratorio. ¿cómo de lejos estamos de comprender y así poder replicar el desarrollo embrionario humano? ¿Puede un “bebé” desarrollarse en una placa de cultivo? En este trabajo, vamos a revisar los avances publicados recientemente al respecto para valorar si es factible cultivar embriones sanos y viables fuera del útero materno.

**Abstract:** *In the last few years, we have seen great advances in the field of developmental biology. From Yamanaka factors to CRISPR-Cas9 gene editing strategies, they have represented milestones in science. These new protocols help us to better understand embryonic development and to push the frontiers of knowledge. A couple of recent studies have applied this basic knowledge on humans and demonstrated that human embryos can grow outside the mother's uterus. This scientific advance opens new avenues in the study of human development, but also the controversy of whether we are going too far. Before discussing the ethics behind growing synthetic embryos, we must ask ourselves whether it is possible to develop a viable human embryo in the laboratory. Do we really understand human embryonic development, and so are we able to replicate it in the laboratory? are we able to grow a “baby” in a culture dish? In this work, we are going to review the recently published advances in this regard to assess whether it is feasible to cultivate healthy and viable embryos outside the mother's uterus.*

**Palabras clave:** Embrión, célula madre, cultivo, embriogénesis, desarrollo.  
**Keywords:** Embryo, Stem cell, culture, embryogenesis, development.

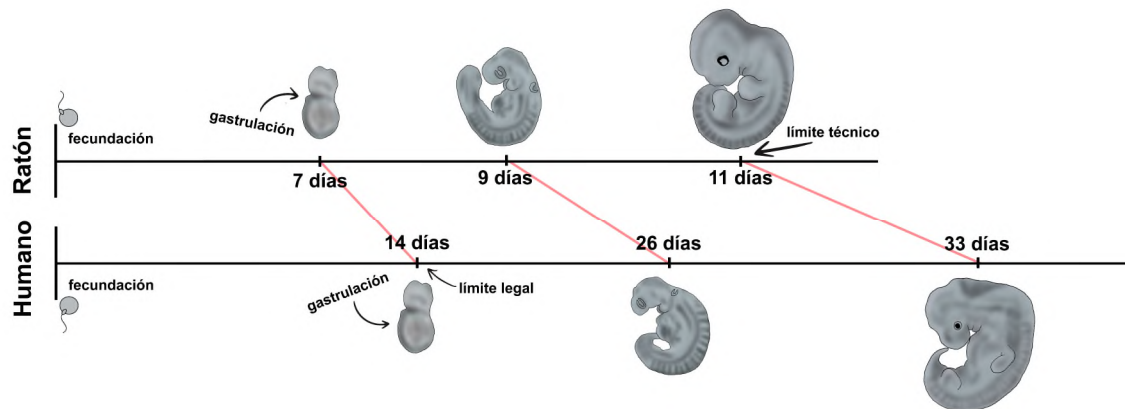
## 1. Introducción

En la televisión, en las revistas, o en los programas de divulgación, nos enseñan y nos ayudan a comprender cómo avanza la ciencia. Sin embargo, esa visión está sesgada por el impacto que los medios quieren (y necesitan) darle a la noticia. ¿Cuántas veces hemos visto en la prensa que se ha descubierto un tratamiento que cura el cáncer? ¿Y por qué seguimos padeciendo esta enfermedad? Para comprender de verdad un estudio, debemos leerlo y analizarlo de manera objetiva, conociendo sus ventajas y desventajas. Cuando leemos noticias con titulares como “Cultivan embrión de laboratorio sin espermatozoide ni óvulo” o “¿Saldrá el ser humano del futuro de un laboratorio?”, lo primero que pensamos es que ya se ha descubierto cómo crear niños en placas de cultivo, y saltan todas las alarmas en la sociedad. Con estas noticias a la orden del día, es difícil que el lector se haga una idea de cómo de lejos estamos de comprender y controlar el desarrollo embrionario. ¿Estamos preparados para generar y desarrollar

un embrión en el laboratorio? Este trabajo de revisión pretende clarificar los avances más recientes en el cultivo de embriones fuera del útero materno.

## 2. El límite ético

Lo primero que hay que aclarar es que existe un límite legal a la hora de cultivar embriones humanos. Este límite lo contempla el Acta de Fertilización y Embriología Humana (HFE, del inglés *Human Fertilisation and Embryology*), y prohíbe el cultivo de embriones por más de catorce días tras la fertilización del óvulo (McCully 2021). Este límite lo determina el proceso de la gastrulación, mediante el cual el embrión desarrolla las tres capas de tejido fundamentales en el desarrollo: el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. La gastrulación es, como dijo Lewis Wolpert, el momento más importante de nuestras vidas. Y este fenómeno ocurre a los catorce días del desarrollo humano (Figura 1).



**Figura 1.** Diferencias en los tiempos de desarrollo entre embriones de ratón y embriones humanos. Las líneas de color rojo unen momentos del desarrollo de ambas especies en base a su parecido anatómico y funcional. En la figura se ha indicado mediante flechas dónde se encuentran el límite legal de los 14 días y el límite técnico que no permite incubar embriones de ratón más de 11 días fuera del útero. Los dibujos presentados en esta figura reflejan la morfología del embrión a cada estadio, pero los embriones no están a la misma escala.

Esta “regla de los catorce días” se propuso en 1990, cuando cultivar embriones durante tanto tiempo era técnicamente inviable. En 2016, se publicaron dos estudios en revistas científicas del grupo editorial *Nature* que describen cómo cultivar embriones humanos hasta los trece días del desarrollo (Deglincerti et al. 2016; Shahbazi et al. 2016). Este hito implica que se deba revisar la regla de los catorce días ya que los avances científicos ahora permiten el cultivo de embriones por un periodo de tiempo mayor que en los años noventa (McCully 2021). Pero la verdadera pregunta es, ¿se desarrollan bien esos embriones? Para un biólogo del desarrollo es complicado pensar que se puedan incubar embriones viables y sanos fuera de su ambiente natural, que es el útero materno.

### 3. Desarrollo embrionario fuera del útero, ¿es viable el embrión?

Los dos estudios que han cultivado embriones humanos fuera del útero materno por trece días muestran que los embriones presentan marcadores típicos de este período del desarrollo (Deglincerti et al. 2016; Shahbazi et al. 2016). Este avance tan importante nos ayuda a comprender el desarrollo temprano del embrión humano, cómo los linajes celulares se segregan y cómo se forman los diferentes tejidos. Los resultados muestran que, durante los primeros trece días del desarrollo, los embriones humanos son capaces de desarrollarse de manera autónoma.

El problema es que los artículos prometen al lector que este avance tecnológico puede ayudar a generar terapias reproductivas en el futuro. Esto es discutible ya que no sabemos si el embrión que se ha cultivado fuera del útero materno es viable a largo plazo. Puede que la incubación extrauterina genere defectos que no son visibles a estadios tan tempranos del desarrollo y se hagan evidentes más tarde. De hecho, los embriones que se generan son muy sencillos desde un punto de vista anatómico ya que el desarrollo embrionario se detiene antes de que el fenómeno de la gastrulación se lleve a cabo. ¿Podrían los embriones humanos desarrollarse más tiempo de manera viable y segura fuera del útero materno? Eso estamos lejos de saberlo por los límites éticos establecidos.

### 4. Esquivando los límites éticos mediante el uso de embriones de ratón

Con la regla de los catorce días no podemos saber si los embriones humanos en cultivo desarrollan correctamente sus tejidos y sus órganos. Sin embargo, podemos intentar resolver esta duda usando modelos de experimentación animal como el ratón, donde no existen límites legales en el cultivo de embriones. En 2021 se publicó un artículo que describe cómo cultivar embriones de ratón fuera del útero hasta los once días de desarrollo (Aguilera-Castrejon et al. 2021). En este modelo el desarrollo avanza más rápido, por lo que catorce días en el humano (momento de la gastrulación) equivalen a tan solo siete días en el ratón (Figura 1). Este estudio muestra el cultivo de embriones de ratón tras su implantación, desde los cinco días y medio de gestación hasta que se forman los primordios de varios órganos como el corazón, el tubo neural, los ojos o las extremidades. Los autores comparan los perfiles de expresión génica en embriones cultivados y no cultivados, y llegan a la conclusión de que las condiciones del cultivo son parecidas a las condiciones fisiológicas intrauterinas.

El avance técnico en este artículo es impresionante, ya que hablamos de poder cultivar embriones en una ventana del desarrollo amplia y muy interesante. Las imágenes y videos muestran embriones que parecen bien desarrollados, pero en el artículo no se han descrito similitudes y/o diferencias morfológicas en la formación de órganos específicos entre los embriones cultivados y los desarrollados dentro del útero. Por este motivo, no sabemos si los embriones cultivados presentan patologías que han pasado desapercibidas en el estudio de la expresión génica. De hecho, la supervivencia de los embriones disminuye con el tiempo y no se consiguen embriones viables más allá de los once días de desarrollo (ver “límite técnico” en Figura 1). Esto puede deberse a que 1) los embriones necesitan un protocolo diferente a partir de los once días de gestación, o bien 2) los embriones mueren porque sus órganos no se están desarrollando correctamente.

Que los embriones se desarrollen no quiere decir que los órganos se formen correctamente. Por esto, debemos tener cautela al decir que “hemos conseguido desarrollar embriones” fuera del útero. Puede que errores en el desarrollo de órganos como el corazón o el tubo neural pasen desapercibidos a estos estadios tan tempranos del desarrollo y sean evidentes más tarde. De hecho, otros órganos de formación tardía, como los pulmones o los riñones, apenas han comenzado a desarrollarse en estos embriones.

Aun así, el avance es prometedor y va a permitir el estudio

de fenómenos del desarrollo en el ratón que requieran la manipulación y posterior cultivo de los embriones. Sin embargo, las desventajas que acabo de mencionar hacen que estos protocolos estén lejos de ser aplicados en el caso humano.

El estudio anterior parte de embriones ya implantados (a partir de los cinco días de desarrollo), por lo que no se consigue cultivar un embrión desde el momento de la fecundación. De hecho, siempre que necesitemos fecundar un óvulo para generar un embrión, se necesitarán animales como los ratones a los que fecundar y sacrificar. Sin embargo, hay estudios recientes que usan células madre embrionarias para reducir (o evitar) el uso de modelos animales en la generación de embriones.

## 5. Generando embriones a partir de células madre, sin óvulos ni espermatozoides.

Hay dos estudios publicados en el año 2022 que generan embrioides (o embriones sintéticos) en cultivo a partir de células madre embrionarias de ratón (Tarazi et al. 2022; Amadei et al. 2022). En estos artículos se cita que los embrioides son capaces de gastrular y generar órganos complejos hasta los ocho días y medio de desarrollo. El lector asume que el embrión sintético es capaz de desarrollar estructuras complejas similares a las de un ratón con 8.5 días de desarrollo. Para poder valorar esto, debemos ser conscientes de qué órganos se están desarrollando en este estadio embrionario. El corazón es, sin duda, el órgano que adquiere mayor complejidad en este preciso momento del desarrollo del embrión de ratón. El corazón se forma como un primordio tubular que se dobla sobre sí mismo en un proceso que se denomina “giro cardíaco” (del inglés, *heart looping*). Este proceso requiere que una serie de eventos se produzcan de manera simultánea: las células progenitoras deben ingresar en el tubo cardíaco de una manera coordinada, las células del interior del tubo deben dividirse siguiendo un patrón espacial específico, el polo venoso (caudal) del tubo debe posicionarse hacia la izquierda, y los dos ventrículos deben alinearse (Le Garrec et al. 2017). Este proceso es un requisito fundamental para alinear espacialmente los grupos de células que van a formar las cámaras del corazón adulto. Los autores no muestran que este proceso de giro cardíaco ocurra de manera adecuada. De hecho, si los embriones se incuban un día más, se observan defectos en el desarrollo como la efusión pericárdica y dejan de desarrollarse. Sin lugar a duda, a pesar de desarrollar un tubo neural, unos somitos y un órgano contráctil que recuerda al corazón, los embriones sintéticos no son capaces de alcanzar la complejidad característica del desarrollo embrionario.

Es importante acallar que tan solo un 25 % de los embrioides presentan marcadores de los tres linajes embrionarios principales, y el porcentaje de embrioides que se desarrollan hasta los ocho días y medio de desarrollo es extremadamente bajo: El 0.1 %–0.5 % en uno de los estudios, y el 7.2 % en el otro.

Teniendo en cuenta estos porcentajes, es curioso que el hecho de que se formen lo que los autores denominan “embriones sintéticos” parece ser más fruto de la casualidad que de un proceso bien regulado. Diferenciando células madre embrionarias y juntándolas en una coctelera se puede formar algo que nos recuerda a un embrión. Por azar, los progenitores caen donde deben y señalizan lo que deben, generando estructuras que recuerdan a los primordios de órganos como el corazón o el tubo neural. El problema es que, al tratarse de una ilusión óptica, los embriones no son viables. Es realmente impresionante, y representa un gran avance científico, que en algunos embrioides se generen estructuras como el tubo neural, los somitos o el corazón. Sin embargo, más allá de ofrecer una foto bonita,

estas estructuras deben ser funcionales para generar algo tan complejo como un verdadero embrión.

Los autores de ambos artículos resaltan que estos modelos ofrecen la posibilidad de estudiar los linajes celulares y los genes que regulan el desarrollo embrionario, sin la necesidad de fecundar un óvulo o usar un animal de experimentación. El problema es que el público que lea esta noticia pueda pensar que los modelos animales no son necesarios (o van a dejar de serlo muy pronto) y esto no es cierto. Los organoides/embrioides generados en el laboratorio pueden ayudar a resolver preguntas muy concretas (y normalmente sencillas) del desarrollo embrionario, pero un modelo que no recapitula fielmente el desarrollo del embrión nunca puede ser usado para resolver cuestiones importantes de la embriogénesis. Por ejemplo, el desarrollo del corazón en el embrión comprende una serie de eventos realmente complejos que generan un tejido complejo, y no un grupo de células que se reúnen, se diferencian y laten.

Un estudio publicado en el año 2023 ha seguido la misma estrategia que acabamos de comentar, pero usando células madre humanas (Oldak et al. 2023). Así, el estudio muestra cómo se pueden generar embrioides humanos a partir de células madre, sin necesidad de óvulos ni esperma. En este estudio, se ha adaptado el medio de cultivo al tejido humano, por lo que puede que esto permita incubar embriones en unas condiciones más favorables y por más tiempo. Sin embargo, la regla de los catorce días no permite estudiar si los embriones son capaces de gastrular y formar órganos complejos de la manera adecuada.

## 6. Conclusiones.

En los últimos años se ha avanzado mucho en la generación de “embrioides” u “organoides” en el laboratorio. Estos modelos permiten el estudio de enfermedades cultivando muestras de origen humano. Esto es de gran utilidad en la biomedicina, ya que se pueden aplicar tratamientos sobre organoides y analizar cómo responden las células. Sin embargo, los organoides y embrioides representan un arma de doble filo en el estudio de enfermedades de origen congénito ya que no recapitulan fielmente el desarrollo embrionario (al menos por el momento). Estos modelos pueden ayudarnos en la investigación, pero no son capaces de sustituir por completo el uso de modelos animales en el laboratorio. Gracias a la investigación básica cada vez comprendemos mejor el desarrollo embrionario. Esto implica que cada vez somos más conscientes de lo difícil que es generar y cultivar un embrión sano y viable en el laboratorio. Como dijo Albert Einstein, “cuanto más aprendo, más me doy cuenta de lo mucho que desconozco” (*The more I learn, the more I realize how much I don't know*).

## Referencias

- [1] AGUILERA-CASTREJON, Alejandro et al., 2021. Ex utero mouse embryogenesis from pre-gastrulation to late organogenesis. *Nature*. Vol. 593, no. 7857, pp. 119–124. DOI 10.1038/s41586-021-03416-3.
- [2] AMADEI, Gianluca et al., 2022. Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*. Vol. 610, no. 7930, pp. 143–153. DOI 10.1038/s41586-022-05246-3.
- [3] DEGLINCERTI, Alessia et al., 2016. Self-organization of the in vitro attached human embryo. *Nature*. Vol. 533, no. 7602, pp. 251–254. DOI 10.1038/nature17948. LE GARREC, Jean François et al., 2017. A predictive model of asymmetric morphogenesis from 3D reconstructions of mouse heart looping dynamics. *eLife*. Vol. 6, pp. 1–35. DOI 10.7554/eLife.28951.

- 
- [4] MCCULLY, Sophia, 2021. The time has come to extend the 14-day limit. *Journal of Medical Ethics*. Vol. 47, no. 12, pp. e66–e66. DOI 10.1136/medethics-2020-106406.
- [5] OLDAK, Bernardo et al., 2023. Complete human day 14 post-implantation embryo models from naïve ES cells. *Nature*. DOI 10.1038/s41586-023-06604-5.
- [6] SHAHBAZI, Marta N. et al., 2016. Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues. *Nature Cell Biology*. Vol. 18, no. 6, pp. 700–708. DOI 10.1038/ncb3347.
- [7] TARAZI, Shadi et al., 2022. Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naïve ESCs. *Cell*. Vol. 185, no. 18, pp. 3290-3306.e25. DOI 10.1016/j.cell.2022.07.028.
-