

Consideracions sobre la transferència nuclear

Document elaborat pel grup de treball de Recerca Biomèdica del Comitè Consultiu de Bioètica de Catalunya

Desembre de 2005

Composen el grup de treball:

Anna Veiga directora

Directora Científica del Servei de Medicina de la Reproducció. Institut Universitari Dexeus.
Directora del Banc de Linies Cel·lulars. Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona

Lina Badimon

Directora del Institut Català de Ciències Cardiovasculars CSIC

Marc A Broggi

Cap de servei de Cirurgia Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Joaquim Calaf

Director del Servei d'Obstetrícia i Ginecologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

Jordi Camí

Director del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. Catedràtic de Farmacologia a la Universitat Pompeu Fabra

Maria Casado

Directora del *Observatori de Bioètica i Dret*. Professora Titular de Filosofia del Dret, Moral i Política. Universitat de Barcelona.

Jose J Navas

Direcció General d'estratègia i coordinació Departament de Salut

Teresa Pàmols

Directora del Institut de Bioquímica Clínica.. Corporació Sanitària Clínic

Joan M Pons

Director de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Medica

Josep Santalo

Professor Titular de Biologia Cel·lular de la UAB

Josep M Busquets secretari

Responsable Bioètica Departament de Salut

1. *Antecedents*

La primera referència d'un procediment de transferència nuclear (TN) que hagi portat al naixement d'un mamífer amb èxit és la de Wilmut i col. de 1997 a la revista Nature en la que s'informava del naixement de l'ovella Dolly. D'aleshores ençà la TN s'ha dut a terme amb èxit en un nombre reduït d'espècies que inclou ratolins, vaques, cabres, macacos, porcs, conills i parcialment en humans, produint en aquests darrers només embrions i cèl·lules mare embrionàries (CME). (Hwang i col., 2004).

La possibilitat d' aplicar aquestes tècniques a la reproducció d'éssers humans ha suposat un rebuig generalitzat de la comunitat internacional, tant en l'àmbit de la ciència, com en el de la política i el dret. Aquesta petició de prohibició ha arribat al mal anomenat clonatge terapèutic, que utilitza aquesta mateixa tècnica per clonar embrions i a partir d'aquests establir línies cel·lulars totipotents que permetin desenvolupar línies cel·lulars i teràpies específics, sense pretendre en cap moment utilitzar-les amb finalitats reproductives.

2. *Procediment*

Hi ha diferents mètodes per a realitzar una TN, en funció de l'espècie de què es tracti. Sembla que no hi ha una metodologia estàndard vàlida per a totes les espècies, de manera que cada vegada cal posar la tècnica a punt, tot adaptant-la a les característiques de l'espècie en qüestió.

En essència cal introduir el material genètic de la cèl·lula a clonar a un oòcit de la mateixa espècie prèviament enucleat (sense el seu propi material genètic). Es considera que l'oòcit té la capacitat de reprogramar el programa d'expressió gènica cel·lular, reinicialitzant-lo d'alguna manera, de forma que la nova cèl·lula resultant serà capaç de donar qualsevol altre tipus cel·lular (esdevindrà totipotent).

Conceptualment la TN consta de tres fases:

1. Enucleació de l'oòcit. En primer lloc cal eliminar el material genètic de l'oòcit receptor. Es pot fer mitjançant micromanipulació o bé mitjançant mètodes químics.
2. Transferència del nucli. Generalment es fa per fusió del cariosoma (nucli cel·lular envoltat d'una petita porció de citoplasma) amb el citoplasma de l'oòcit, ja sigui per

electrofusió, ja sigui mitjançant algun agent fusogènic (virus Sendai). Alternativament es pot fer per microinjecció com si es tractés d'un procediment injecció intracitoplasmàtica d'esperma.

3. Activació de l'oòcit. Com sigui que, al contrari que l'espermatozoide, les cèl·lules embrionàries o adultes no són capaces d'activar l'oòcit cal induir aquesta activació un cop feta la transferència del nucli per tal que l'oòcit reprogrami el genoma introduït i iniciï el programa de desenvolupament embrionari. Habitualment es fa mitjançant un pols elèctric, o algun estímul químic (etanol o estronci), o bé mitjançant una combinació d'ambdós.

3.- Que entenem per pseudoembrions?

En termes generals es considera un embrió al producte de la concepció. Així, segons el *Diccionario de la Real Academia Española* un embrió és un "*Ser vivo en las primeras etapas de su desarrollo, desde la fecundación hasta que el organismo adquiere las características morfológicas de la especie.- En la especie humana, producto de la concepción hasta fines del tercer mes de embarazo.-...*" i segons l'Institut d'Estudis Catalans un "Organisme viu des de l'estat d'òvul fecundat, o bé activat, durant un període determinat arbitràriament, fins que el nou ésser ja manifesta la seva estructura adulta o és capaç de portar una vida independent, ni que sigui sota l'aspecte d'una larva.-..." Per aquesta raó, i en virtut del procediment pel qual s'obtenen, no considerem el producte de la TN com un embrió sinó més aviat com un pseudoembrió (ja que en té l'aspecte, però no ho és). Sovint es refereix a aquests pseudoembrions com a pseudoembrions somàtics o embrions TN (en anglès *NT embryos*), terminologies aquestes que es podrien considerar com a sinònims.

Els pseudoembrions obtinguts són només parcialment clònics de la cèl·lula originària, ja que el DNA mitocondrial que contenen no es correspon amb el d'ella perquè deriva de l'oòcit receptor; per tant es consideren només un clon nuclear.

4. Utilitat

La TN s'ha postulat d'utilitat en diferents aspectes de la biologia de la reproducció i l'embriologia, la biotecnologia i també la medicina, tant regenerativa com en els seus aspectes més bàsics.

En el camp de la biologia de la reproducció, la utilitat proposada més coneguda és l'anomenat clonatge reproductiu amb el qual es postula la possibilitat d'emprar la TN amb finalitats reproductives aplicades a l'espècie humana (ja que no té sentit amb aquesta finalitat exclusivament reproductiu en espècies animals). S'ha proposat en aquells casos en què ambdós membres de la parella fossin estèrils, oferint la capacitat d'engendrar un individu clònic d'algun dels dos membres de la parella. Aquesta no és però l'única aplicació possible, ja que també s'ha suggerit en tècniques de reconstrucció oocitària, aplicable a dones sense oòcits. Aquesta tècnica s'ha provat amb cert èxit en ratolins.

En l'àmbit de la biotecnologia, per la qual es va desenvolupar inicialment, s'ha proposat com un mètode eficaç de producció d'animals transgènics.

De totes les possibles aplicacions, la que actualment suscita més expectatives es la TN amb finalitats de medicina regenerativa. La utilitat de la TN en medicina regenerativa prové de les possibilitats tant a nivell de recerca bàsica com de futures aplicacions terapèutiques que ofereixen les CME obtingudes a partir de pseudoembrions de TN en aquest camp. Cal aclarir que les CME s'obtenen de la massa cel·lular interna de l'embrió preimplantacional, per aquesta raó cal obtenir un pseudoembrió per TN i derivar-ne després l'estirp de les CME.

S'ha proposat d'utilitzar la TN en els casos en què calgués desenvolupar CME per obtenir cèl·lules específiques i diferenciades per substituir cèl·lules danyades del pacient sense produir processos de rebuig, per quant serien clòniques (excepte el DNA mitocondrial) de l'individu receptor.

Finalment s'ha proposat emprar les CME derivades per TN de pacients afectes de malalties genètiques com a models per estudiar els mecanismes productors de la malaltia i desenvolupar teràpies útils pel seu tractament.

Molt recentment (Cowan i cols, 2005) s'ha publicat la possibilitat d'utilitzar les pròpies CME humanes per reprogramar cèl·lules somàtiques amb èxit i derivar-ne posteriorment diferents tipus cel·lulars. Aquest fet sembla indicar que la capacitat de reprogramació no ha d'estar exclusivament en l'oòcit, sinó que es pot trobar en algunes cèl·lules indiferenciades. També s'ha suggerit la possibilitat d'emprar pseudoembrions

partenogenètics per a derivar-ne CME. Aquests pseudoembrions, no serien viables, però sí que se'n podria derivar CME.

Aquestes tècniques, un cop optimitzades, podrien representar una alternativa a la TN per a la producció de CME. Cal remarcar que queden per resoldre encara importants problemes tècnics i que caldrà aprofundir en aquest àmbit de recerca per avaluar-ne la utilitat real.

5. Problemes tècnics derivats de la TN

Els primers problemes que es varen apuntar derivats de la TN van ser problemes associats a l'activitat de les telomerasas, quan es va descriure que els telòmers (extrems dels cromosomes, marcadors de l'edat de la cèl·lula) de la primera ovella clonada (Dolly) eren més curts que el normal. Aquest problema es va associar amb possibles problemes d'envelliment prematur i, tot i que la mort de Dolly no es va poder lligar directament a aquest fet, sí que es va produir per una malaltia respiratòria típica d'animals de certa edat. Malgrat tot, aquest problema no s'han detectat en altres animals clònics i, de fet, vedells clonats en sèrie repetides vegades presentaven telòmers més llargs del normal. Per tant la controvèrsia sobre el problema de la llargada dels telòmers, i per tant a l'envelliment prematur, segueix oberta.

Malgrat això, sembla ser que sí que hi ha problemes derivats de la TN, els quals semblen provenir de defectes en la reprogramació del material genètic introduït en l'òcit

Aquests errors en la reprogramació es tradueixen en problemes que sorgeixen durant el desenvolupament embrionari i que provoquen una baixa eficiència del clonatge en quant a la taxa de naixement d'individus clònics, en les espècies en les que aquest s'ha aconseguit. En termes generals aquesta eficiència no supera un 3% i s'observen avortaments espontanis (taxes del 75% en un estudi en boví) provocats majoritàriament per problemes en el desenvolupament de les membranes accessòries (placenta i corioalantoides). Durant el desenvolupament embrionari també s'ha descrit la "Síndrome del fetus grans" que pot ser responsable d'una part d'aquest avortaments espontanis;

D'altra banda s'ha descrit una elevada taxa de mort perinatal, que s'estén fins a varis mesos després del part i també problemes immunològics i una major incidència d'obesitat en la vida adulta (al menys entre els ratolins, anomalia que recorda els problemes de desenvolupament descrits anteriorment en altres espècies).

Tots aquestes problemes en la reprogramació gènica fan pensar que pot ser podrien afectar també l'expressió de les línies de CME derivades dels pseudoembrions somàtics, la qual cosa podria comprometre llur viabilitat i/o llur capacitat de diferenciació. Pel que fa a llur capacitat de desenvolupament, les dades de què es disposa semblen indicar que no es veu afectada, ja que hi ha línies de CME derivades de pseudoembrions somàtics que porten temps de cultiu amb nombrosos subcultius sense que de moment s'afecti la seva estabilitat cromosòmica ni la seva capacitat de desenvolupament; la segona conseqüència, llur capacitat de diferenciació, s'ha demostrat en estudis amb teratomes induïts per la transferència de les CME a animals d'experimentació i per marcadors de diferenciació *in vitro*.

L'altre problema és la relativament baixa taxa d'obtenció de CME derivades a partir dels pseudoembrions somàtics. Tot i que recentment (Hwang i col., 2005) les taxes de derivació d'CME humanes a partir de blastocists han augmentat considerablement (35.4% línies CME/blastocist), la taxa global de tot el procediment encara es pot considerar baixa (5,9% línies CME/oòcit). Aquest fet implica la necessitat de disposar d'un nombre elevat d'oòcits a partir dels quals poder realitzar un TN per derivar-ne les CME. L'alternativa que s'ha proposat és la possibilitat d'obtenir oòcits a partir de les pròpies CME, com apunten alguns resultats d'experiments duts a terme amb animals de laboratori.

6. Consideracions ètiques

En primer lloc convé fer èxplicit que aquest grup de treball assumeix l'acord que existeixen raons sòlides per oposar-se al clonatge reproductiu d'éssers humans; no obstant això, aquestes raons no són extrapolables a la utilització de la TN per la medicina regenerativa i exposar aquesta diferència de raons constitueix l'objecte d'aquest informe.

La prohibició del clonatge reproductiu és raonable encara que sol fos per una valoració de riscos. Com s'ha fet constar anteriorment, cal tenir en compte l'elevat índex de fracassos en la tècnica, els efectes no previstos, així com el risc de consumisme i mercantilització que podria implicar. Tots aquests factors han de ser ponderats juntament amb els interessos del futur nen -i de la societat en els seu conjunt-, enfront dels interessos reproductius dels futurs pares; tenint en compte que aquests no actuen sols, en ús de la seva pròpia intimitat –“privacy”- sinó que requereixen de la intervenció de tercers, o l'Estat.

Queda fora del objectiu d'aquest document la consideració etico-jurídica dels embrions , doncs tal com s'ha argumentat anteriorment del que es tracta es de la obtenció de pseudoembrions.

Per tant es tracta d'analitzar si és jurídicament acceptable i moralment correcte obtenir pseudo-embrions somàtics, mitjançant transferència nuclear (pseudoembrions TN), per a la investigació i potencial utilització terapèutica mitjançant la producció de CME per a la seva posterior diferenciació en diferents tipus cel·lulars.

No es debat aquí sobre clonatge reproductiu, rebutjada ben explícitament en el nostre ordenament jurídic i per la qual la societat s'ha manifestat en contra.

Des de el nostre parer, produir pseudo-embrions TN per a la investigació i teràpia esta èticament justificat, si es compleixen uns requisits que cal establir acuradament.

Considerem que la transferència nuclear esta justificada ja que a partir d'aquesta podran obtenir-se avantatges per als humans ja nascuts, i que són persones en tots els sentits del terme. Naturalment l'acceptació d'aquesta possibilitat no significa que no hi hagin límits, sinó que cal determinar mitjançant una norma en quins casos i amb quins requisits serà acceptable : el consentiment dels donants del material biològic, un protocol científic adequat, una finalitat socialment acceptable, la impossibilitat d'obtenir resultats equivalents amb altres mètodes, la avaluació pel Comitè de Garanties per a la investigació amb cèl·lules i teixits d'origen embrionari humà, etc.-.

Tenint en compte els elevats costos d'aquests processos, és de crucial importància que l'establiment de prioritats en l'assignació dels recursos es realitzi de manera transparent i democràtica, i que es respecti escrupolosament l'exigència d'equitat en l'accés als beneficis i en la carrega dels riscos. No ignorem la dificultat que representa la ponderació de riscos/beneficis i la de costos/beneficis. Aquesta qüestió és especialment rellevant en un sistema de cobertura sanitària universal i gratuïta ja que la medicina genètica i individualitzada serà cara i considerem que cal assegurar l'equitat en l'accés a les noves

prestacions que es puguin derivar de les noves investigacions que proposem que s'autoritzin.

També és important no generar en la població falses expectatives de teràpies no accessibles a curt termini i aportar la informació necessària perquè la societat es posi respecte d'aquesta tècnica.

Evidentment, persisteix en la valoració del problema la consideració ontològica, ètica i jurídica d'aquesta nova realitat que -mitjançant els processos de transferència nuclear-, les tecnologies posen al nostre abast. Resulta necessari posar-se d'acord en alguna cosa que va més enllà d'una simple "qüestió terminològica": la definició del que és un embrió. Aquest és un punt previ -i menys tractat- a la ja clàssica discussió bioètica de si els embrions són o no persones. Les dues disputes no es resolen en termes de veritat empírica doncs les expressions que s'utilitzen no són merament descriptives d'una realitat sinó que tenen una important càrrega emotiva i ideològica.

Com ja s'ha comentat anteriorment, el que es deriva de la transferència nuclear -en la que no s'utilitzen espermatozoides-, no són pròpiament embrions. Es preconitza que les cèl·lules obtingudes per transferència nuclear, en les que no hi ha fecundació, no s'ajusten per tant a les definicions d'embrió. No es pretén canviar el nom a la realitat. El que passa és que hi ha una diferència de fons que no s'ha ressaltat precisament pel fet de continuar utilitzant-se una denominació incorrecta de embrió per a una realitat diferent i nova. Mantenir aquesta caracterització tan poc rigorosa i amb tanta càrrega ideològica perjudica el coneixement i confon el debat social. El nostre dictamen-informe vol contribuir a crear pautes, que intentin trobar un consens social fonamentat en el coneixement dels avenços científics i en el respecte a uns mínims ètics comuns que han de permetre establir una normativa.

7.- Consideracions jurídiques

Com ja s'ha dit, la paraula clonatge porta aparellada una càrrega emotiva desfavorable que contamina la discussió i dificulta l'acord ètic i també el jurídic. És rellevant constatar que la visceralitat i la falta de diferenciació entre els diferents supòsits i arguments ha arribat, fins i tot, al debat que va tenir lloc a les Nacions Unides amb motiu de l'elaboració d'un Conveni que pretenia homogeneïtzar la normativa internacional al respecte i que va

deixar la iniciativa en una mera Declaració –de febrer de 2005- que declina en els Estats l'establiment d'una legislació interna sobre la matèria i que poc aporta a la Declaració sobre el genoma humà i els drets humans ja promulgada en el 1998.

Una recopilació de la regulació actualment vigent en els diferents països que s'han ocupat de la qüestió es pot veure a les webs de la Universitat de Minnessota ¹ , la Universitat de Montreal (Wertz DC et al 2003)² i a la divisió d'ètica en ciències i tecnologia de la Unesco (UNESCO 2004)³ , val a dir però que aquesta normativa està en procés de revisió en molts països. Les lleis nacionals, són variables i en alguns casos s'estableix un marc on poden obtenir-se embrions *in vitro*, mentre que l'Article 18.2 de la Convenció de Drets Humans i Biomedicina del Consell d'Europa es prohibeix la creació d'embrions únicament amb propòsits d'investigació.

Actualment, Espanya es troba en ple procés d'elaboració un projecte de Llei d'investigació en biomedicina per permetre obtenir embrions per a la investigació en determinats casos sempre que es justifiqui i s'aprovi el protocol per una comissió *ad hoc*, i sempre que es compti amb el requisit, previ en tots els casos però no suficient, de disposar de la conformitat dels donants de les gàmetes.

8. Conclusions

¹ Universitat de Minnessota Medical School <http://mbbnet.umn.edu/scmap.html>. I.[visitat 9 maig 2005]

² Stem Cells in a Pluralistic Society: Consequences of Proposed Canadian Legislation Dorothy C. Wertz, Marie-Hélène Régner and Bartha Maria Knoppers. Genetics & Society Project, CRDP, Université de Montréal . Gen Edit 2003 Vol I , N°1 <http://www.humgen.umontreal>

³ UNESCO. Division of the ethics of Science and Technology. National Legislation concerning human reproductive and therapeutic cloning. July 2004. <http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php>

En vista de tot el que anteriorment hem exposat, considerem que la TN amb fins de medicina regenerativa a partir de pseudoembrions TN no és rebutjable sempre que es porti a terme complint requisits clarament establerts.

L'autorització de la utilització de les tècniques de transferència nuclear haurà de realitzar-se mitjançant una normativa que estableixi els requisits a respectar. Serà imprescindible comptar amb l'autorització dels donants del material biològic utilitzat. A més caldrà comptar amb l'aprovació d'una Comissió ad hoc que valori la idoneïtat del protocol, la qualificació dels investigadors, la necessitat d'ús d'aquests materials i de les tècniques, així com el compromís de confidencialitat de les dades, i les implicacions econòmiques, tenint en compte criteris de proporcionalitat entre mitjans i fins. Aquests comitès hauran de ser plurals i multidisciplinaris, conformats per persones amb capacitat per buscar fórmules de consens real, i no simplement meres juxtaposicions de posicions diverses.

Els judicis ètics i les decisions político-jurídiques que calgui prendre sobre les noves tecnologies, han d'estar basats en un anàlisi seriós i responsable que ponderi i jerarquitzï els béns, valors i drets concurrents en cada cas i tingui en compte que poden ser divergents i fins i tot contraposats. A més, col·laborant en aquesta tasca reguladora, poden entrar en joc ordres normatius diversos, amb els seus corresponents sistemes de sancions: dins de les jurídiques, des de les administratives a les civils i penals; però també les deontològiques i les de la bona pràctica professional amb les quals cal comptar perquè entrin a formar part del conjunt de mesures de control.

9.2 Glossari

Blastocist: estadi particular de l'embrió dels mamífers caracteritzat per la seva pluricel·lularitat, en el qual encara no s'ha produït la diferenciació de teixits ni esbossos d'òrgans. La disgregació de les cèl·lules en aquest estadi permet, –sota certes condicions experimentals de cultiu en el laboratori-, l'obtenció de cèl·lules mare embrionàries (CME, embryonic stem cells), que poden ser diferenciades en diferents tipus cel·lulars, però són incapaços de formar per si soles un organisme complet.

Cèl·lula mare . Es una cèl·lula indiferenciada que té com a característiques principals la seva capacitat de renovació indefinida y la seva potencialitat a diferenciar-se en diversos tipus cel·lulars. Poden ser multi, pluri o totipotents en funció dels tipus cel·lulars als que poden donar lloc.

Cèl·lula mare embrionària (CME). En termes amplis, una cèl·lula mare derivada d'un embrió.

Cèl·lula somàtica: qualsevol cèl·lula del cos d'un organisme en la que el nucli conté dos jocs complets de cromosomes (diploide).

Cèl·lula totipotent Del llatí totus (tot), es a dir posseeix la capacitat de poder donar origen a qualsevol tipus de cèl·lula d'un teixit, òrgan humà i fins i tot embrions.

Clonatge: és l'acció de produir un clon, és a dir, un conjunt de cèl·lules derivades d'una única cèl·lula original i en conseqüència genèticament idèntiques a la mateixa. En un sentit general, la clonatge es refereix a la producció de còpies genètiques d'organismes individuals o cèl·lules, sense intervenció de la reproducció sexual.

Injecció intracitoplasmàtica d'esperma. Un procés de fecundació d'un òvul mitjançant injecció d'esperma.

Oòcit. Cèl·lula germinal femenina dels mamífers. Equivalent a òvul.

Partenogenètic. Individu generat a partir del gàmeta femení exclusivament, sense la participació de l'espermatozoide. És una forma de reproducció habitual en determinats gèneres d'insectes.

Reprogramació cel·lular és un mecanisme complex i pràcticament desconegut en els seus fonaments moleculars. El que sí se sap és que la composició macromolecular del citoplasma de l'oòcit és crítica en el procés de reprogramació del nucli, que entra llavors en una fase de divisió cel·lular i formació de l'embrió.

Telòmer. La secció final d'un cromosoma que, impedeix que aquest es «desgasti». Cada vegada que un cromosoma es divideix, perd part de telòmers per la qual cosa les cèl·lules dels individus vells tenen telòmers més curts que les dels joves. La telomerasa és l'enzim que s'encarrega de sintetitzar-los i mantenir a la mida adequada.

Transferència del nucli d'una cèl·lula somàtica a un òvul o zigot enucleat (TNCS) (somatic cell nuclear transfer): es genera in vitro un zigot per microinjecció d'un nucli diploide provinent d'una cèl·lula somàtica, del mateix o un altre individu, en un òvul al qual se li va eliminar el seu propi nucli haploide (enucleat). Aquest zigot donarà origen a un embrió in vitro. De la mateixa manera que en la fecundació assistida, és imprescindible la transferència a l'úter d'una dona per a la generació d'un individu clonat.

Transgenesi: es la introducció d'ADN estrany en un genoma, de manera que es mantingui estable de manera hereditaria i afecti a totes les cèl·lules.

Zigot: L'embrió unicel·lular format per la fusió d'un espermatozoide i un òvul, o bé per tècniques de clonatge (transferència d'un nucli diploide en un òvul enucleat)

10. Bibliografía

Cowan Ch i col. 2005. Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells. Science:309,169-1373

Hwang W.S. i col. 2004. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. Science: 303, 1669-1674.

Hwang W.S. i col. 2005. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. Science: 308, 1777-1783.

Wilmut I. I col. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature: 385, 810-813

UNESCO. Division of the ethics of Science and Technology. National Legislation concerning human reproductive and therapeutic cloning. July 2004.
<http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php>

UN Ad Hoc Committee on an International Convention against the reproductive cloning of human beings.<http://www.un.org/law/cloning> Accés 11/abril/2005.

Missed opportunity to ban reproductive cloning (editorial). Nature Cell Biology 7(4) April 2005

Knowles LP. A regulatory patchwork – human ES cell research oversight. Nature Biotechnology 2004;22(2):157-163.

Universitat de Minessota Medical School <http://mbbnet.umn.edu/scmap.html>. I.[visitat 9 maig 2005]

Declaració universal sobre el Genoma Humà i els Drets Humans aprovada a la 29 Conferència general de la Unesco del 11 de novembre de 1997.

Conveni per a la protecció dels drets humans i la dignitat de l'ésser humà en relació a les aplicacions de la biologia i la medicina"- conveni europeu sobre drets humans i biomedicina -(Aprovat pel Comitè de Ministres del Consell d'Europa el 19 de novembre de 1996. Obert a la signatura dels Estats a Oviedo, el 4 d'abril de 1997 i ratificat per les Corts Generals espanyoles el 5 d'octubre de 1999 (BOE 20 octubre 1999 - núm. 251).

Stem Cells in a Pluralistic Society: Consequences of Proposed Canadian Legislation
Dorothy C. Wertz, Marie-Hélène Régner and Bartha Maria Knoppers. Genetics & Society Project, CRDP, Université de Montréal . Gen Edit 2003 Vol I , N°1
<http://www.humgen.umontreal>

.