

ZÁKLADNÍ KONCEPTY ASISTOVANÉ REPRODUKCE

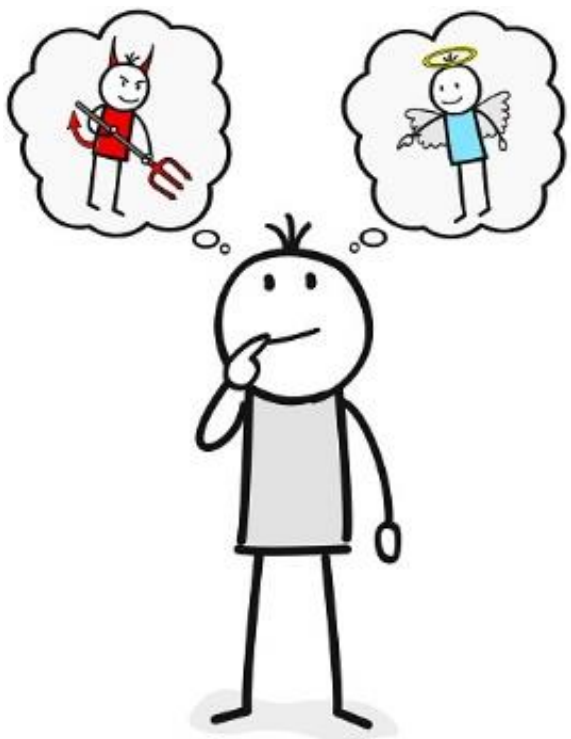
(podzim 2022)

Zuzana Holubcová
zholub@med.muni.cz

Etika vs. právo

ETIKA = teorie morálky

- souhrn představ o „dobru“ stvrzený
nepsaným souhlasem **společnosti**



≠



PRÁVO

- **sepsaný** systém norem upravujících jednání
lidí určený **vůlí zákonodárce**

Etický relativismus

- Neexistují objektivní a univerzálně platné morální principy, jen **volby**

☐ Subjektivní relativismus

- správné je to, co schvaluje jedinec

The New York Times

Fertility Doctor Accused of Using His Own Sperm Is Ordered to Pay Millions

The doctor, Paul B. Jones, 83, was believed to have fathered at least 17 children with 12 women using artificial insemination from 1975 to 1997, one of the children said.

Netherlands fertility doctor used own sperm to father 21 children

Investigation into Jos Beek matches his DNA with children of mothers he treated between 1973 and 1986

Victims of Canadian IVF doctor who used own sperm win settlement

Judge expected to award damages worth C\$13.4m (£7.7m) to hundreds affected by disgraced doctor's methods

US fertility doctor must pay \$5m damages for using own sperm in IVF

BMJ 2022 ; 377 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o895> (Published 05 April 2022)

Cite this as: BMJ 2022;377:o895

Etický relativismus

- Neexistují objektivní a univerzálně platné morální principy, jen **volby**

☐ Subjektivní relativismus

- správné je to, co schvaluje jedinec



SUPER.CZ « Nejnovější »

Hledat na Super.cz

LIVE Kent

Laura Adlington
Profimedia.cz

Lékaři řekli televizní hvězdě, aby zhubla, jestli chce podstoupit umělé oplodnění: Je to diskriminace obézních, říká

18. července 2022 5:55

Novinky.cz

Novinky.cz » Koktejl » Důchodkyně v 70 letech porodila první dítě

VÁLKA NA UKRAJINĚ

MINUTA PO MINUTĚ

MAPA KONFLIKTU

ZBYTEČNÁ VÁLKA

Důchodkyně v 70 letech porodila první dítě

14. 8. 2022, 6:03 – Džajpur
Zuzana Křesťanová, Novinky

Více než půl století se indičtí manželé snažili o potomka, leč neúspěšně. Dočkali se až tento týden. Po sérii umělých oplodnění přivedla 70letá penzistka na svět zdravého chlapečka. Její manžel je ještě o pět let starší, píše server listu Daily Mirror.



BEZ KOMENTÁŘE: 70letá důchodkyně porodila zdravého chlapečka AP

00:34 / 00:51

Etický objektivismus

- Existují objektivní a univerzálně platné morální principy
např. zamezit utrpení, zlepšit lidský život, zabránit sociálním konfliktům,..



- **Helsinská deklarace (1964)**
- **Oviedská konvence (1997)**



Etický relativismus vs. etický objektivismus

ETICKÝ RELATIVISMUS

- Neexistují objektivní a univerzálně platné morální principy, jen **volby**
- **Subjektivní relativismus**
 - správné je to, co schvaluje jedinec
- **Kulturní relativismus**
 - správné je to, co odpovídá kulturní normě, kterou formuje náboženství a historie dané společnosti

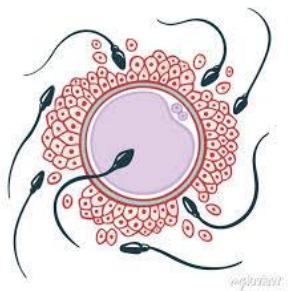
ETICKÝ OBJEKTIVISMUS

- Existují objektivní a univerzálně platné morální principy
 - např. zamezit utrpení, zlepšit lidský život, zabránit sociálním konfliktům,..
- **Helsinská deklarace (1964)**
- **Oviedská konvence (1997)**

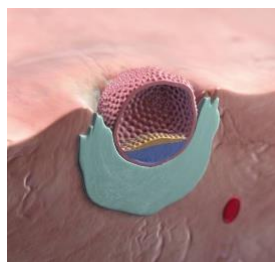


Definice identity člověka (*personhood*)

- Kdy nabývá zárodek statusu člověka?



**Oplození
(D1)**



Implantace



Gestační váček



Akce srdeční



**Morfologická
podobnost**



**Nervová
činnost**



**Schopnost
přežít ex vivo**



Narození

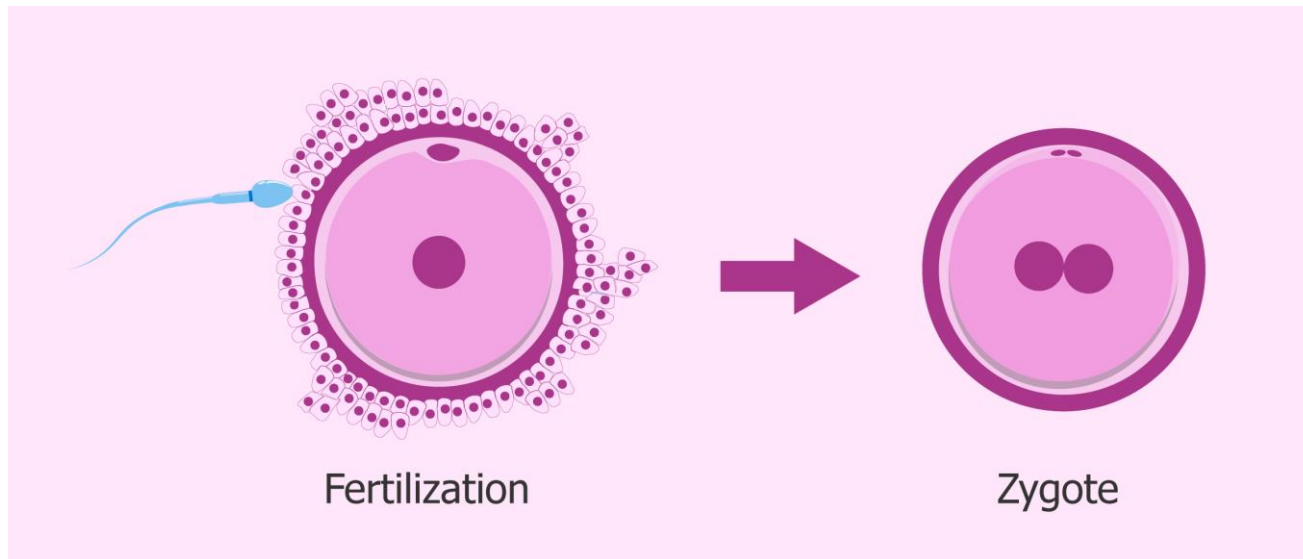
Definice identity člověka (*personhood*)

- filozofický pohled
 - koncept vstupu duše do fyzického těla
 - sebeuvědomění a sebekontrola
- medicínský pohled
 - genetická definice (46 XX/XY)
 - anatomicko-fyziologická definice
- právní aspekty
 - lidská práva, dědictví, aborční právo, atd..



Základní embryologický výzkum

❖ Vytváření lidských embryí pro výzkum

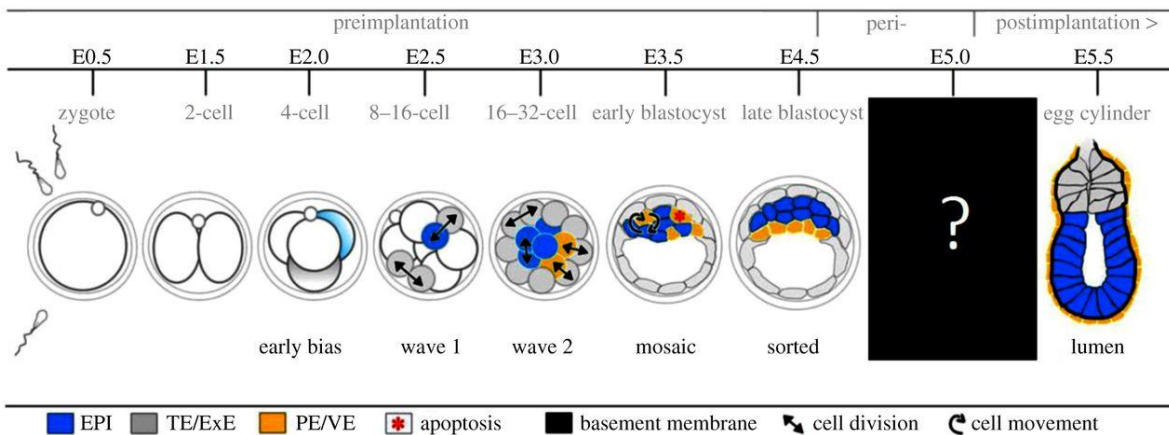


- limitováno
- vznik embrya = mnoha stupňový proces - kde leží hranice?

Základní embryologický výzkum

❖ Výzkum embryí „zbylých“ po IVF

- „14-day rule“ – bioetický limit max. 14 dní pro *in vitro* kultivaci lidského zárodku
- studium peri-implantační fáze lidského vývoje
- učebnicové údaje pramení z výzkumu na myším modelu



The screenshot shows a Nature journal article titled "Embryology policy: Revisit the 14-day rule" by Insoo Hyun, Amy Wilkerson, and Josephine Johnston, dated 04 May 2016. The article discusses the collision between *in vitro* human development studies and international policy limiting research to the first two weeks of development. It includes subject terms: Developmental biology, Ethics, Policy, and a photo of researchers in a lab.

Human-embryo research is governed by a policy that aims to accommodate diverse moral concerns.

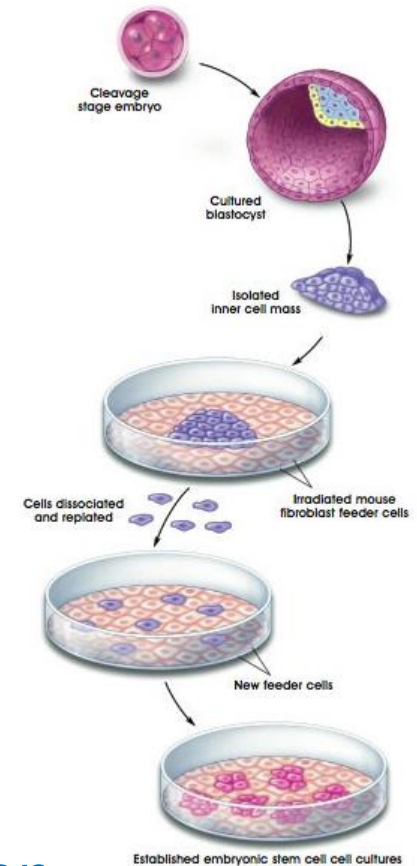
This week, two groups report that they have sustained human embryos *in vitro* for 12–13 days^{1, 2}. Embryos normally implant in the wall of the uterus at around day seven. Until now, no one had reported culturing human embryos *in vitro* beyond nine days⁴, and rarely have they been sustained for more than seven.

This latest advance comes only 21 months after the researchers at the Rockefeller University in New York City (some of whom are involved in the latest embryo-culturing work) announced that, under certain conditions, individual human embryonic stem cells can self-organize into structures akin to the developmental stages of embryos soon after implantation^{5, 6} (see 'Two advances in human developmental biology'). The cells were obtained from pre-existing stem-cell lines (derived from 4–5-day-old embryos donated through fertility clinics).

Základní embryologický výzkum

❖ Výzkum lidských embryonálních kmenových buněk (hESCs)

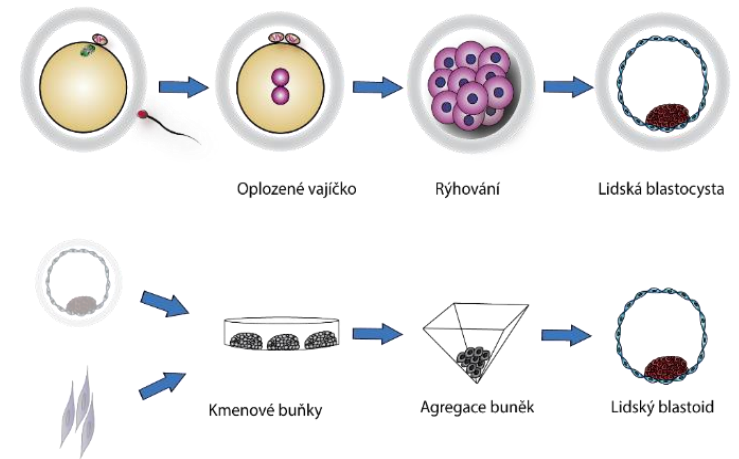
- v ČR upravuje speciální zákon **226/2007 Sb.**
- izolace pluripotentních buněk vnitřní buněčné masy blastocysty a jejich dlouhodobá propagace *in vitro*
- pro derivaci linií hESCs lze použít pouze zbytná IVF embrya darovaná pro výzkum na základě informovaného souhlasu „rodičovského“ páru
- *výzkum zbytných IVF embryí není povolen (neplatí co není zakázáno je povoleno !)*



Základní embryologický výzkum

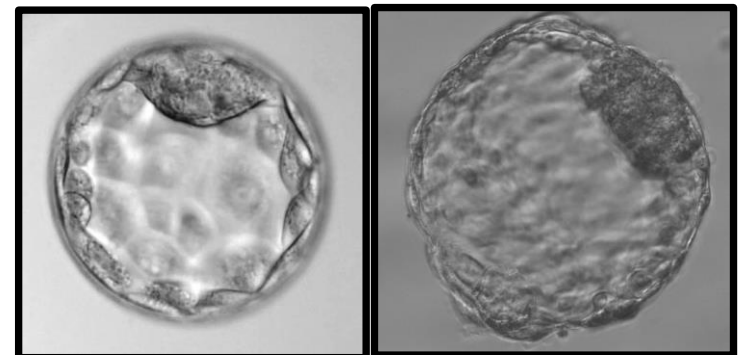
❖ „Umělá embrya“ (tzv. blastoidy)

- blastocystám podobné útvary derivované z hESCs samoagregací ve speciálním médiu
- *in vitro* model lidské embryogeneze (blastulace)
- *in vitro* model implantace
- testování embryotoxicity
- materiál pro nácvik IVF technik
- *Status embrya nebo hESCs?*



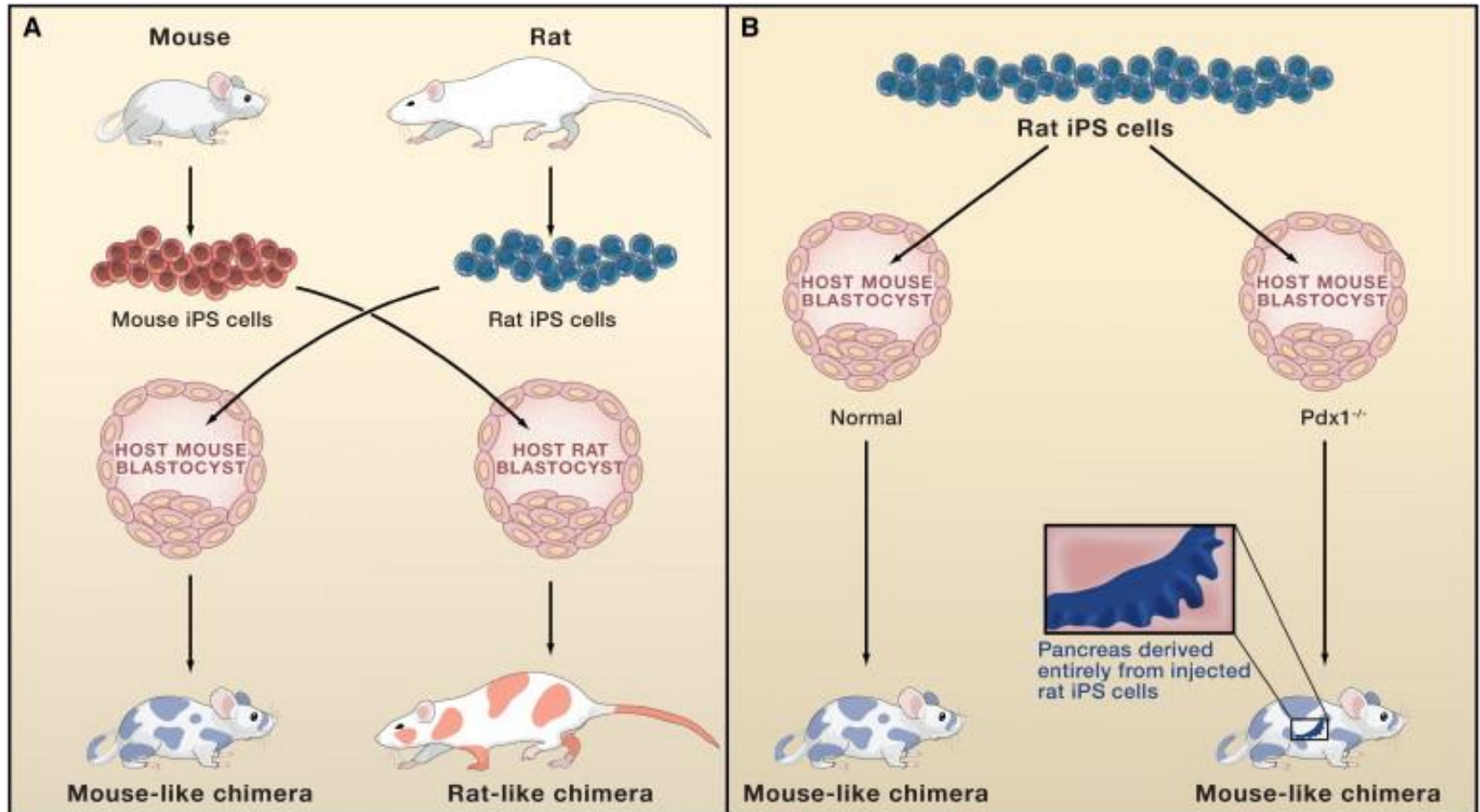
Human blastocyst

hESC-derived blastoid



Základní embryologický výzkum

❖ Mezidruhové chiméry

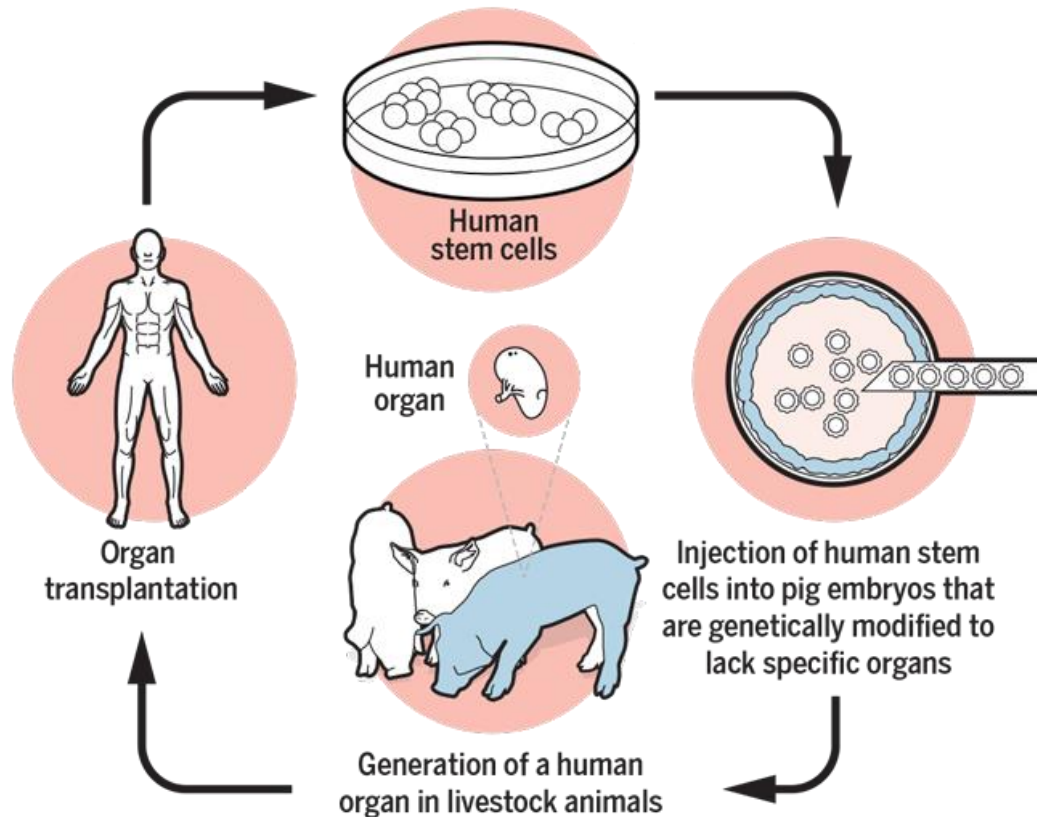


Základní embryologický výzkum

❖ Mezidruhové chiméry

Using chimeric animals as organ incubators

Some researchers hope to grow human organs from stem cells by adding them to developing animals.



Pig - human chimera



Yamaguchi et al, 2017

Sheep - human chimera



Nagauchi, AAAS 2018

Monkey - human chimera



Tan et al. 2021

Základní embryologický výzkum

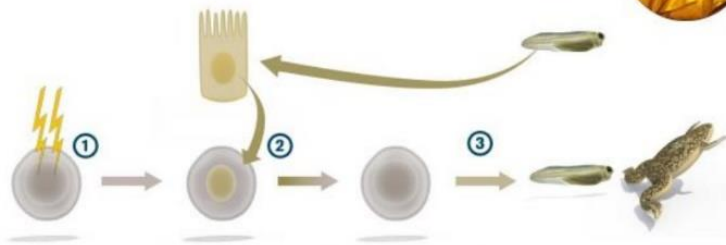
❖ Klonovací techniky

1962 Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012



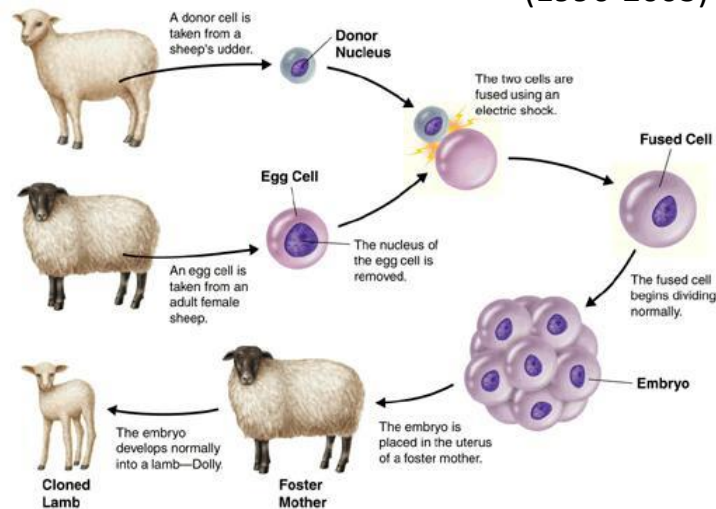
John B. Gurdon



John B. Gurdon eliminated the nucleus of a frog egg cell (1) and replaced it with the nucleus from a specialised cell taken from a tadpole (2). The modified egg developed into a normal tadpole (3). Subsequent nuclear transfer experiments have generated cloned mammals (4).



1996



Dolly the Sheep (1996-2003)

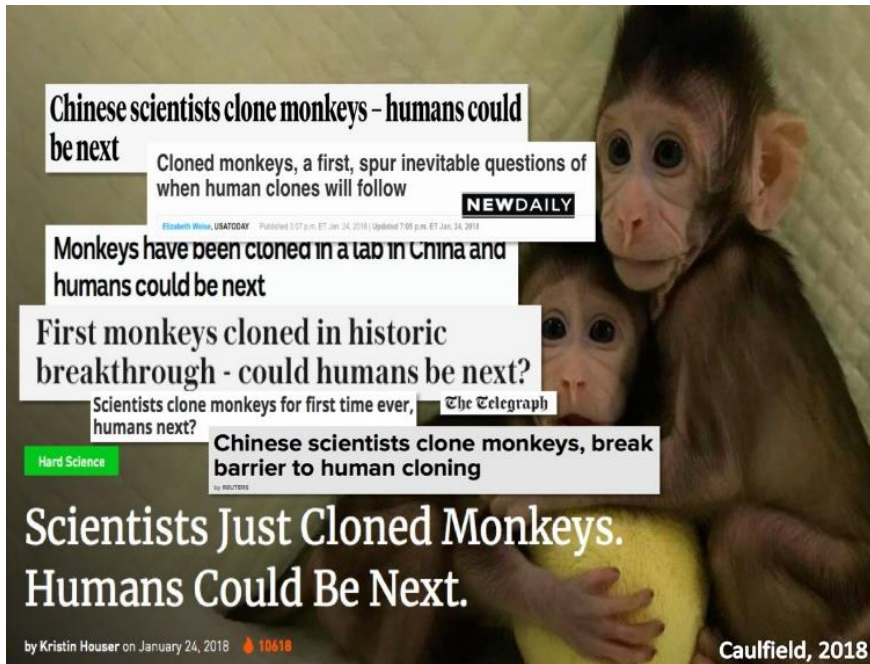
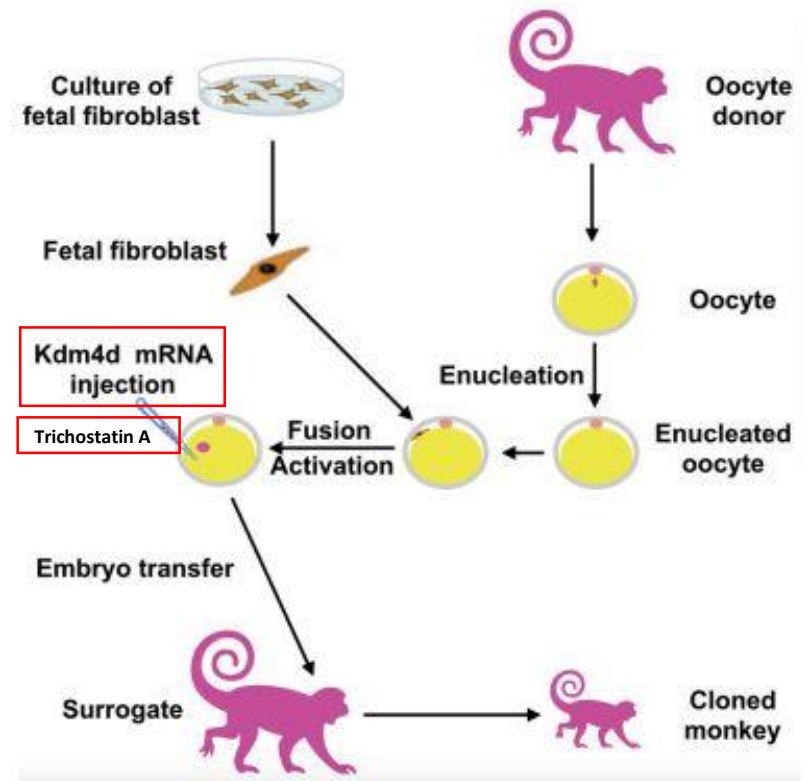
..cattle cat, deer, dog, horse, mule, ox, rabbit and rat.
How about primates/people?

Základní embryologický výzkum

❖ Klonovací techniky

2018

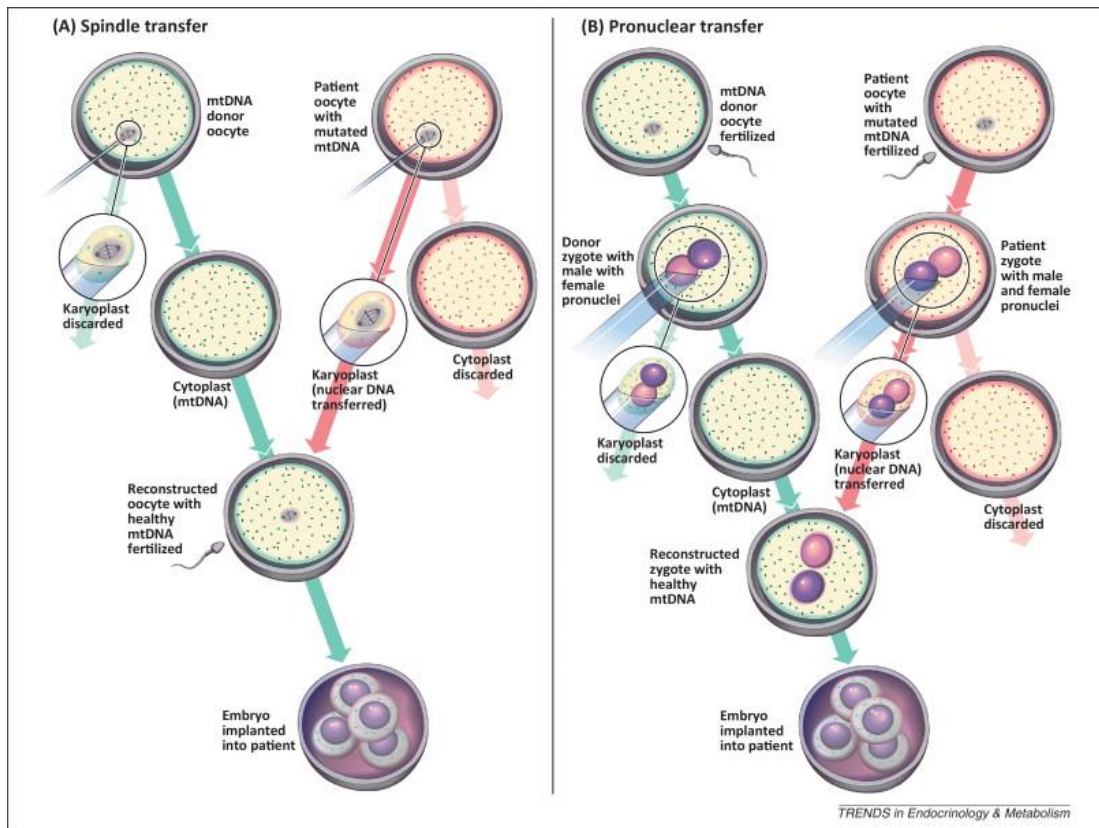
- První úspěšný klonovací experiment u primátů
- Epigenetická modifikace zvyšuje efektivitu SCNT u primátů



Liu et al. 2018

Základní embryologický výzkum

❖ Přenos meiotického vřetene/zygotických prvojadér



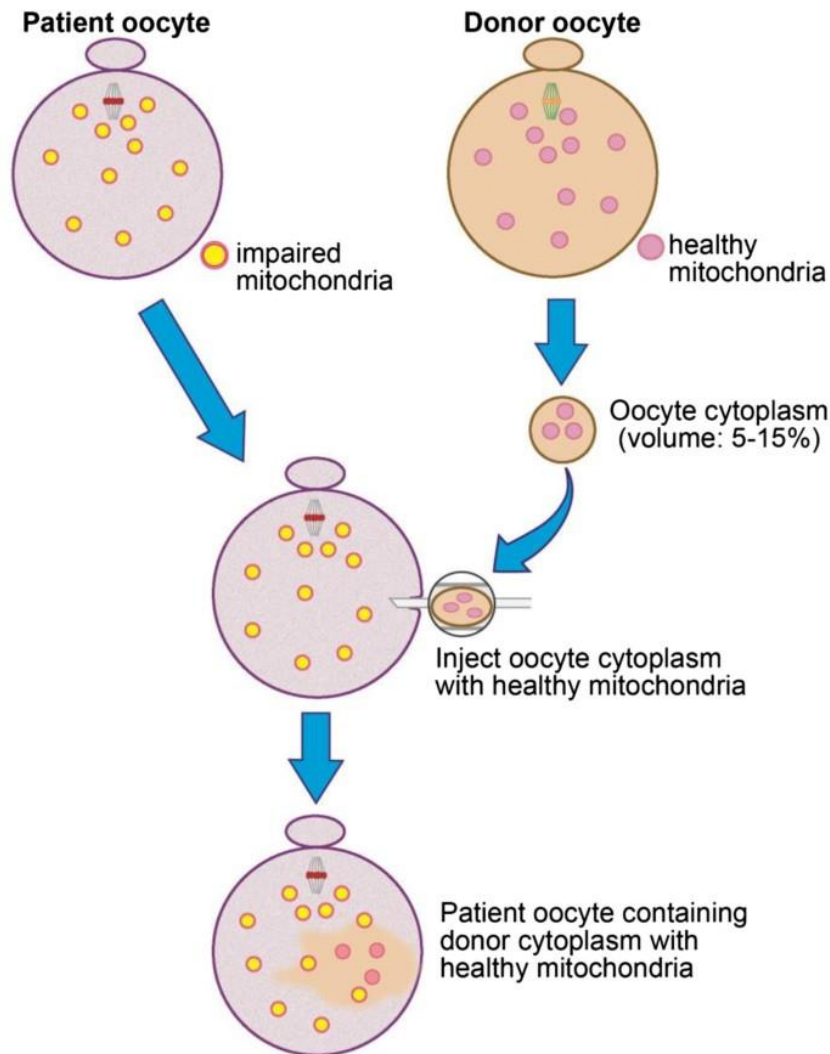
Dr. Zhang 2017 - Mexico

- přenos jaderného materiálu do ooplasmy zdravé dárkyně
- eliminace fatálních mitochondriálních chorob

„3 parent babies – děti tří rodičů“

Základní embryologický výzkum

❖ Přenos cytoplasmy



- Přenos části ooplasmy mladé zdravé dárkyně do oocytu IVF pacienty pokročilého věku

„Rejuvenilation“ = omlazování oocytů

Základní embryologický výzkum

❖ Editace genomu zárodečných buněk

- debata nad etickými a bezpečnostními aspekty editace genomu zárodečných buněk
- většina západních zemí **zakazuje** (nefinancuje) výzkum zahrnující použití CRISPR-CAS systému pro editaci genomu reprodukčních buněk



nature International weekly journal of science

Home | News & Comment | Research | Careers & Jobs | Current Issue | Archive | Audio & Video | For

Archive | Volume 519 | Issue 7544 | Comment | Article

NATURE | COMMENT

Don't edit the human germ line

Edward Lanphier, Fyodor Urnov, Sarah Ehlén Haecker, Michael Werner & Joanna Smolenski

12 March 2015

Heritable human genetic modifications pose serious risks, and the therapeutic benefits are tenuous, warn Edward Lanphier, Fyodor Urnov and colleagues.

PDF | Rights & Permissions

Subject terms: [Biotechnology](#) · [Therapeutics](#) · [Ethics](#) · [Policy](#)

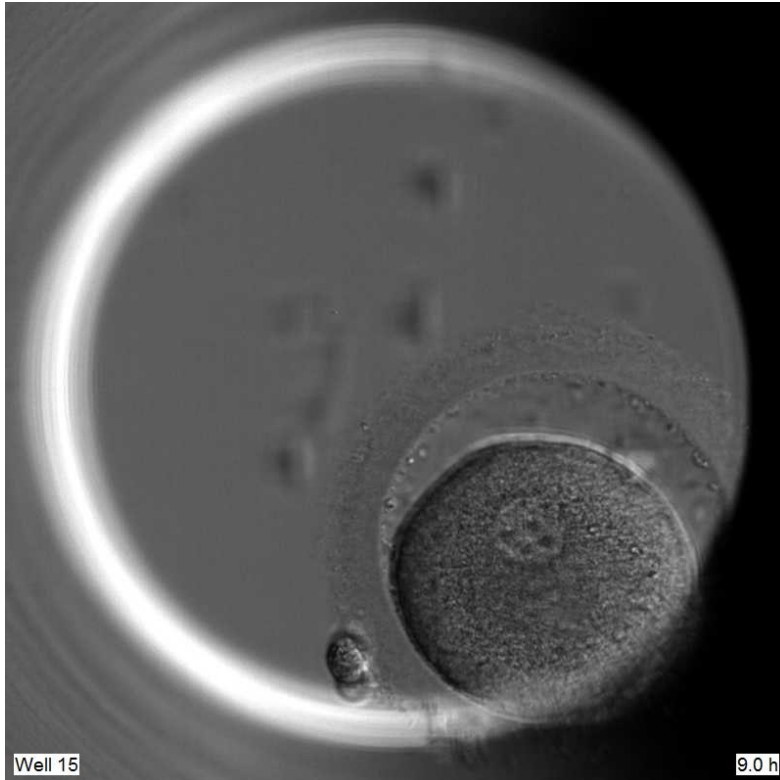
It is thought that studies involving the use of genome-editing tools to modify the DNA of human embryos will be published shortly¹.

There are grave concerns regarding the ethical and safety implications of this research. There is also fear of the negative impact it could have on important work involving the use of genome-editing techniques in somatic (non-reproductive) cells.

Základní embryologický výzkum

❖ Editace genomu zárodečných buněk

- **UK** – přísně kontrolovaný embryologický výzkum s použitím CRISPR



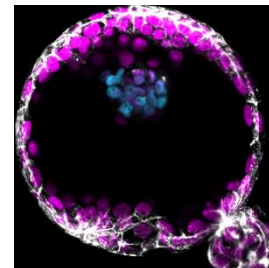
ARTICLE

doi:10.1038/nature24033

Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis

Norah M. E. Fogarty¹, Afshan McCarthy¹, Kirsten E. Snijders², Benjamin E. Powell³, Nada Kubikova⁴, Paul Blakeley¹, Rebecca Lea¹, Kay Elder⁵, Sissy E. Wamaitha¹, Daesik Kim⁶, Valdone Maciulyte⁷, Jens Kleinjung⁷, Jin-Soo Kim^{6,8}, Dagan Wells⁴, Ludovic Vallier^{2,9,10}, Alessandro Bertero^{10†}, James M. A. Turner³ & Kathy K. Niakan¹

Despite their fundamental biological and clinical importance, the molecular mechanisms that regulate the first cell fate decisions in the human embryo are not well understood. Here we use CRISPR-Cas9-mediated genome editing to investigate the function of the pluripotency transcription factor OCT4 during human embryogenesis. We identified an efficient OCT4-targeting guide RNA using an inducible human embryonic stem cell-based system and microinjection of mouse zygotes. Using these refined methods, we efficiently and specifically targeted the gene encoding OCT4 (*POU5F1*) in diploid human zygotes and found that blastocyst development was compromised. Transcriptomics analysis revealed that, in *POU5F1*-null cells, gene expression was downregulated not only for extra-embryonic trophoblast genes, such as *CDX2*, but also for regulators of the pluripotent epiblast, including *NANOG*. By contrast, *Pou5f1*-null mouse embryos maintained the expression of orthologous genes, and blastocyst development was established, but maintenance was compromised. We conclude that CRISPR-Cas9-mediated genome editing is a powerful method for investigating gene function in the context of human development.



OCT4

- Kritický transkripční faktor pluripotence
- Expres v embryoblastu (ICM)

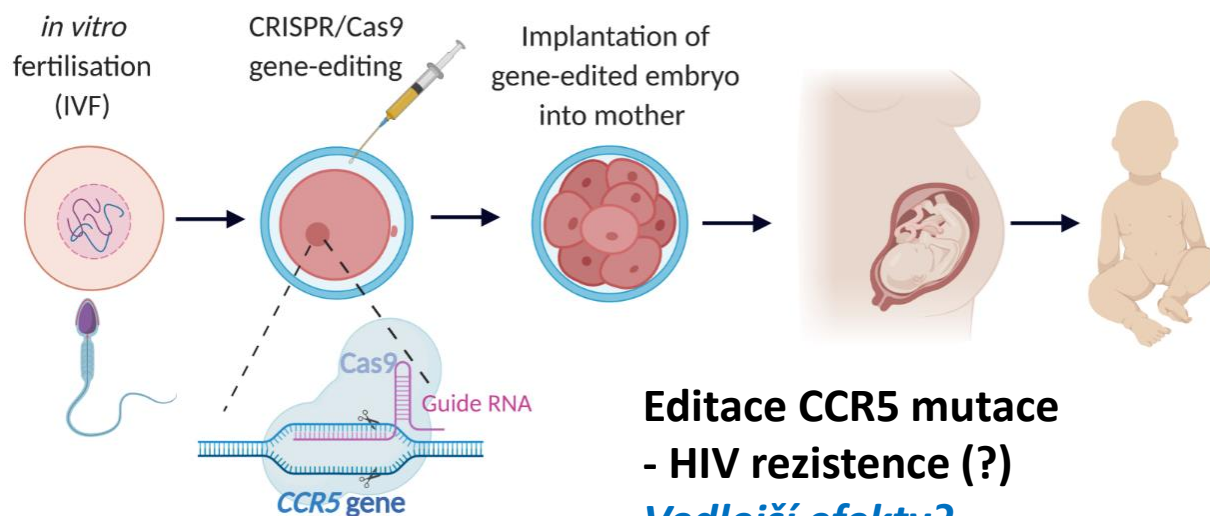
Základní embryologický výzkum

❖ Editace genomu zárodečných buněk

- Čína – v současnosti nejaktivnější embryologický výzkum (!)



He Jiankui



+ další dítě 2019

Základní embryologický výzkum

❖ Editace genomu zárodečných buněk

Gene editing

'Of course it's not ethical': shock at gene-edited baby claims

Chinese geneticist He Jiankui's claim to have altered embryos prompts outcry from scientists

Suzanne Sateline in Hong Kong
Tue 27 Nov 2018 13.04 GMT

510



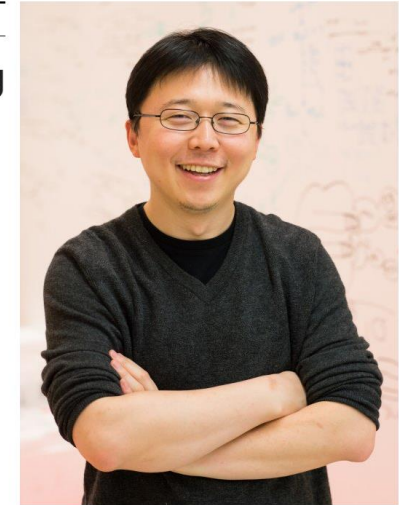
▲ He Jiankui. Chinese authorities have ordered an investigation to verify his claims. Photograph: Mark Schiefelbein/AP

Rewriting Life

CRISPR inventor Feng Zhang calls for moratorium on gene-edited babies

A leading scientist wants Chinese researchers to halt a project to create genetically modified children.

by Antonio Regalado November 26, 2018



BBC Sign in News Sport Weather Shop Reel Travel More Search

NEWS

Home Video World UK Business Tech Science Stories Entertainment & Arts Health World News TV More -

'Gene-edited babies': China halts work of He Jiankui

29 November 2018



Support The Guardian Search Jobs Sign in Search International edition -

Contribute → Subscribe →

The Guardian

News Opinion Sport Culture Lifestyle More -

World UK Science Cities Global development Football Tech Business Environment Obituaries

Gene editing

Work on gene-edited babies blatant violation of the law, says China

Vice-minister condemns work of He Jiankui, but Chinese regulations are vague

Základní embryologický výzkum

❖ Editace genomu zárodečných buněk



„Designer babies“

Asistovaná reprodukce

❖ Oplození ve zkumavce



1978

Nepřirozené

Zdraví a reprodukční schopnost IVF dětí

Přelidnění

Hra na Boha

Proti přirozenému výběru

Neznámá rizika

Environmentální úzkost

2022

Komerce

Odkládání rodičovství

Riziko záměny

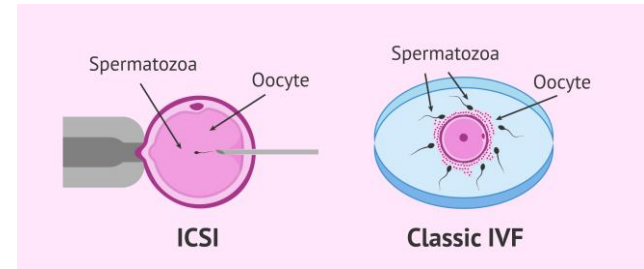
Budoucí riziko incestu



Asistovaná reprodukce

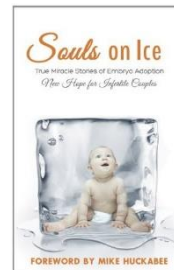
❖ ICSI

- Nadužívání ICSI pro případy bez andrologického faktoru („ICSI for all“)



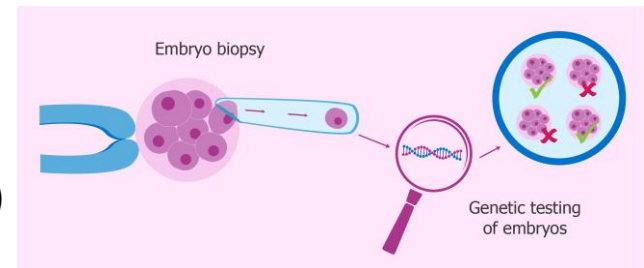
❖ Kryoprezervace

- spermie, oocyty, embrya, resp. tkáně
- komerční kryobanky
- medical vs. social freezing



❖ Preimplantační genetická diagnostika

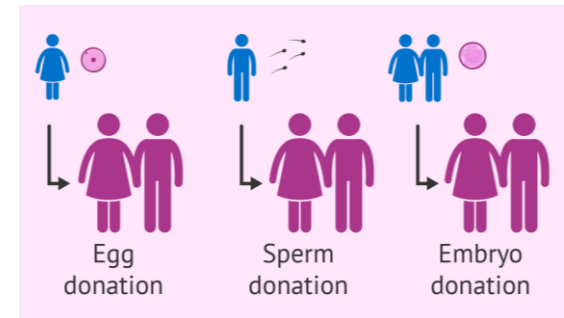
- prevence závažných chorob
- (de)selekce embryí k transferu (aneuploidy screening)
- výběr pohlaví (sex selection)



Asistovaná reprodukce

❖ Dárcovství gamet a embryí

- právo dárce na anonymitu vs. právo dítěte znát biologické rodiče
- anamnestický a fenotypický výběr, genetický screening dárců, matching
- dárcovství embryí jinému páru vs. vytvoření z gamet dárců



❖ Náhradní mateřství (surrogacy)

- naděje pro neplodné páry vs. riziko obchodu s dětmi

ODHALENÍ BYZNYSU S DĚTMI:



Operace Španěl: V Praze se prodávají děti „vyrobené“ na zakázku

1. 6. 5:00



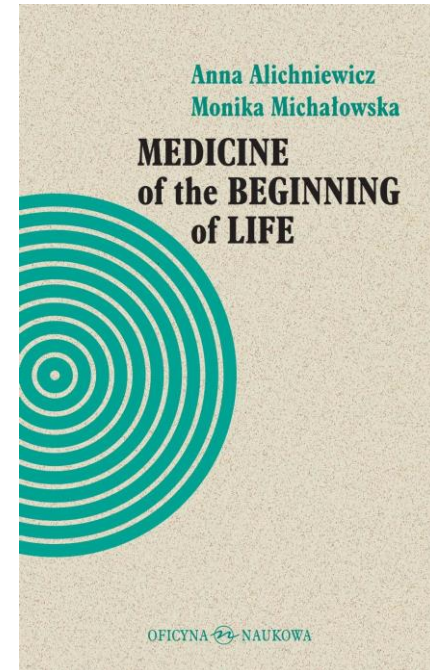
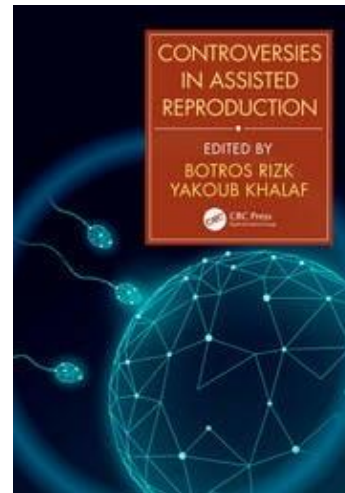
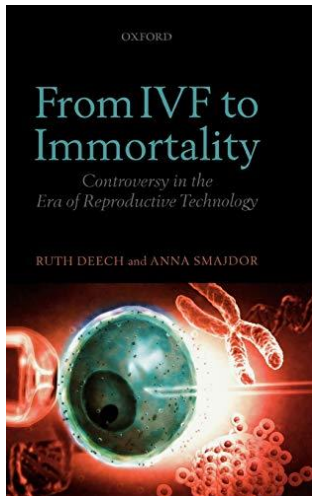
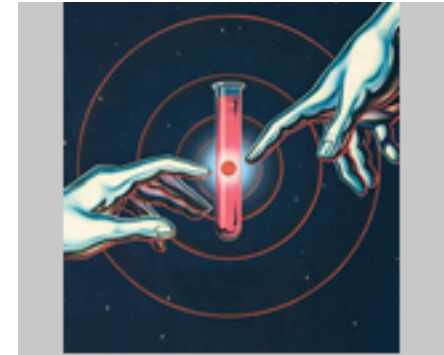
❖ Právo na reprodukci vs. zájem dítěte

- Postižení a závažné diagnózy?
- LGBT a trans?
- Single women?
- Starší páry?
- Obézní a kuřáci? Psychiatrické diagnózy?
- Ekonomické a sociální prostředí?
- Dítě „na zakázku“ (určitý termín, „z nudy“, nechť k sexu, atd.)?
- Dítě mrtvého partnera resp. zamražených gamet (*spouse's testimony*) ?
- **Saviour sibling** = dítě počaté za účelem biologické léčby fatálně nemocného sourozence (embryo PGT testováno) ?
- **úhradová politika** – co má být hrazeno ze zdravotního pojištění?

Asistovaná reprodukce

❖ Právo na informace

- Informovaný souhlas
 - povaha zákroku, (ne)známá rizika, alternativy, dobrovolnost, zpoplatnění
 - musí být pravdivý, srozumitelný, ale nepřehlít a nevyděsit
- Realistické informace vs. inzerce a konkurenční boj
 - úspěšnost léčby
 - jen nutná léčba vs. všechno, co jde
 - rizika (např. vitifikace oocytů, multiple embryo transfer, transfer mozaicistních embryí)
- použití neověřených technik (tzv. adds on)
 - (ne)etické (ne)léčit?
 - zpoplatnění vs. experimentální režim zdarma? Kdy možno komercializovat?
 - jak dělat klinický výzkum (definice kontrolní skupiny, vzácné diagnózy, pojištění clinical trials, atd.)



Special Interest Group
Ethics and Law



Welcome to the section dedicated to the SIG Ethics and Law