



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA
Presidência do Conselho de Ministros

RELATÓRIO SOBRE INVESTIGAÇÃO EM CÉLULAS ESTAMINAIS

Fernando Regateiro, Jorge Soares, João Lobo Antunes,
Pedro Fevereiro, Rita Amaral Cabral*

(Novembro de 2005)

** O ponto relativo às questões éticas contou com a colaboração do
Conselheiro Michel Renaud*

Nota introdutória: o parecer sobre investigação em células estaminais é acompanhado de um relatório, que reflecte o trabalho dos seus relatores. Este relatório, assim como outras fontes de informação (audições, debates) serviram de base de discussão para a elaboração do parecer e é da responsabilidade exclusiva dos relatores que o subscrevem. Consequentemente o relatório não equivale a qualquer deliberação do Conselho, nem pelo mesmo sujeito a votação.

CONTEÚDOS

1. Preâmbulo.....	5
2. Tipos e origens das células estaminais.....	8
2.1. Células totipotentes	
2.2. Células pluripotentes	
2.2.1. Células estaminais embrionárias	
2.2.2. Células embrionárias germinais	
2.2.3. Tumores de células embrionárias	
2.2.4. Partenogénese	
2.2.5. Clonagem somática.	
2.2.6. Sangue do cordão umbilical	
2.3. Células multipotentes	
3. Aplicações clínicas das células estaminais.....	14
3.1. Células estaminais e sua diferenciação	
3.2. A investigações em células estaminais - situação actual e perspectivas futuras	
3.3. Dificuldades e limitações para a utilização das CE para tratamento de determinadas patologias	
4. Regulação jurídica.....	21
4.1. Razão de ordem: a natureza do embrião	
4.2. A qualificação jurídica do embrião	
4.3. O direito português	
4.4. A perspectiva do direito comparado	
4.5. Conclusões	
5. Questões éticas.....	29
5.1. Utilização de células estaminais de adultos	
5.2. Utilização de células estaminais de sangue do cordão umbilical	
5.3. Utilização de células estaminais de produtos de abortamento espontâneo ou resultante de interrupção voluntária de gravidez	
5.4. Utilização de células estaminais de embriões excedentários	

5.5. Utilização de células estaminais da MCI de embriões produzidos especificamente para experimentação

5.6. Utilização de células estaminais de embriões provenientes de clonagem somática

5.7. Supervisão da investigação em células estaminais

6. Definição de termos.....37

7. Bibliografia.....41

1. PREÂMBULO

As células estaminais (CE) são células indiferenciadas, o que significa que não possuem a identidade de função que caracteriza as células adultas de um organismo vivo. Para que tal especialização funcional aconteça é necessário haver um condicionamento biológico, fenómeno que determina a evolução de uma célula no sentido de uma linha de diferenciação específica. Essa capacidade de as CE poderem gerar os diversos tipos celulares que constituem um organismo, faz com que alguns autores prefiram outras nomenclaturas para a sua designação (“ células-mãe “, “células progenitoras”, “células tronculares” ou “troncais”).

As CE reproduzem-se por um processo de divisão contínua, durante longos períodos de tempo, no limite dir-se-á que indefinidamente. A estas duas características - elemento pluripotencial na sua capacidade de diferenciação e imortal na sua capacidade de multiplicação - veio a acrescentar-se mais recentemente, a partir de resultados de trabalhos experimentais, a plasticidade de evolução, faculdade esta que permite que as células sejam manipuladas em laboratório sem perderem capacidades funcionais (p.ex.: uma CE pode ser transferida de um blastocisto para outro e continuar a sua evolução).

As CE estão presentes nos estádios do desenvolvimento de um ser vivo, desde o embrião ao ser adulto e, nesses sucessivos estádios, reflectem-se as modulações das suas características e das suas potencialidades evolutivas. Como constituintes da massa celular interna (MCI) do embrião, as CE vão sofrer modificações biológicas que acompanham a evolução do embrião para organismo adulto e reduzem, progressivamente, as potencialidades de modificação morfológica e funcional (diferenciação) que detinham no estádio de células indiferenciadas. Por esta razão, é geralmente invocado que as CE obtidas nas fases iniciais do desenvolvimento do embrião têm capacidades evolutivas muito superiores às das CE ditas adultas, já que, ao contrário destas, poderão vir a dar origem a todo e qualquer tecido do organismo humano. Todavia, estudos recentes têm vindo progressivamente a demonstrar que as CE adultas, em condições experimentais controladas, podem originar tecidos diferentes daqueles onde foram colhidas (Vats et al., 2005).

A investigação em CE realizada na última década veio a adquirir uma considerável relevância científica, social e económica por duas razões principais: conhecer os processos do desenvolvimento dos organismos vivos e poder vir a

encontrar formas de tratamento de doenças de curso clínico ainda hoje irreversível e fatal.

O conhecimento dos mecanismos moleculares subjacentes à especialização morfológica e funcional das células e tecidos (diferenciação) e da formação dos organismos adultos (organogénese) abre, assim, perspectivas para a compreensão dos processos de desenvolvimento do embrião humano e dos defeitos que podem gerar-se no decurso da sua evolução (congénitos), e também, da origem e progressão dos tumores ou do modo como se poderão aplicar materiais de substituição biológica para reparar deficiências estruturais do nosso organismo.

No momento presente, a utilização de CE como forma de tratamento de doenças é ainda muita escassa, empregando-se com algum sucesso CE progenitoras das células sanguíneas (hematopoiéticas), colhidas no sangue periférico de adultos ou no sangue do cordão umbilical, para tratar determinadas doenças humanas (leucemias, linfomas e doenças hereditárias do sangue). Todavia, as aplicações possíveis das CE com fins terapêuticos surgem como muito mais vastas e promissoras, designadamente no âmbito da reparação de tecidos e órgãos – que alguns consideram poder constituir uma nova “era”, a da Medicina Regenerativa (Kukekov, 1999; Bjorklund & Lindvall, 2000; Assady et al., 2001; Hagege et al., 2003; Ghostine e tal., 2002). De igual modo a disponibilização de linhas celulares derivadas de CE poderá servir para testar fármacos, o que possibilitaria individualizar tratamentos, melhorando a sua eficácia e reduzindo o risco de efeitos indesejáveis. De entre as primeiras aplicações admite-se a possibilidade de as CE se constituírem como matrizes de tratamentos baseados na substituição de partes de tecidos e de órgãos que se encontram lesados por afecções irreversíveis. São exemplos: as doenças degenerativas do sistema nervoso central (v.g., doença de Parkinson e doença de Alzheimer), órgãos afectados por tumores malignos, parcialmente destruídos por agressões traumáticas (v.g., traumatismos vertebro-medulares), térmicas (v.g., queimaduras extensas da pele) e também por isquémia (v.g., áreas mortas do tecido cardíaco ou nervoso após enfarte por obstrução vascular) ou perda de áreas críticas do metabolismo do pâncreas (v.g. ilhéus de Langherans e diabetes).

Admite-se que a utilização de CE para regenerar tecidos poderá ainda minorar as dificuldades em obter órgãos dadores em número suficiente para as necessidades actuais e futuras de transplantação de órgãos o que constitui um relevante problema de saúde pública. Haverá a expectativa que tal possa conseguir-se, uma vez conhecidos os

mecanismos moleculares da diferenciação celular e os factores que a determinam. Tal supõe instalar as CE num ambiente tecidual apropriado para as receber, levando-as a ocupar, com a necessária vitalidade, o lugar dos elementos destruídos ou mortos e que estão a comprometer o funcionamento do órgão e a vida do paciente.

A aplicação das CE para tratar doenças humanas só poderá concretizar-se após ser compreendido um complexo conjunto de mecanismos biológicos e operacionalizados sofisticados procedimentos técnicos. Assim, terá de conseguir-se isolar CE e mantê-las em cultura num estágio biomolecular indiferenciado, para serem submetidas a manipulações laboratoriais que induzam a sua diferenciação no tipo celular pretendido e, em tempo ulterior, inoculá-las nas regiões lesadas para que aí possam finalmente regenerar os tecidos doentes (Brivanlou et al., 2003).

Conseguido este objectivo, poder-se-á tentar substituir zonas lesadas de um determinado órgão-alvo, para que possa retomar um funcionamento normal e permanente, tendo em conta a possibilidade de nele se desenvolverem doenças secundárias (v.g., tumores) a partir das células inoculadas.

As CE com origem embrionária, i.e., obtidas a partir da MCI do embrião parecem oferecer melhores e mais vastas potencialidades terapêuticas, facto que concentra grande expectativa e interesse na investigação dessa hipótese (Odorico et al., 2001).

O conhecimento existente, proveniente dos modelos experimentais e de linhas celulares mantidas em cultura, faz antever que a aplicação em humanos dos resultados dessa investigação ainda se encontra longe de poder ser inteiramente perspectivada.

De um modo geral, considera-se que as CE obtidas a partir de tecidos adultos possuem uma menor capacidade de diferenciação e, como tal, o seu uso para tratamento de doenças terá muito menor utilidade potencial. Investigações recentes vêm demonstrando que haverá possibilidade de desenvolver condições laboratoriais que acrescem a potencialidade de diferenciação das CE adultas, convertendo-as num tipo celular distinto daquele onde foram colhidas (transdiferenciação), o que vem justificando a proposta de mais investimento neste tipo de investigação.

No desenvolvimento das aplicações terapêuticas das CE há muitas questões científicas cuja resposta necessita de investigação, a qual, porém, se confronta com problemas jurídicos complexos e com novos dilemas éticos que questionam valores morais que, sob alguns aspectos, podem dividir a sociedade, designadamente os que se relacionam com a origem das CE. E se há fontes de CE para as quais as questões éticas e jurídicas não suscitam significativas divergências no debate, a mesma ponderação não

se aplica quando a proveniência das CE é embrionária. As questões éticas assumem uma dimensão distinta quando se advoga, em função das suas potenciais vantagens, o uso de CE que implica a destruição de embriões, por comparação com a utilização de CE não embrionárias, obtidas de seres humanos adultos e sob o seu consentimento (McHugh, 2005; Sandel, 2005).

A compatibilização do reconhecimento das vantagens biológicas em investigar CE embrionárias com as questões éticas suscitadas, tem levado os cientistas a desenvolverem modelos de obter CE para a derivação de linhas celulares, mediante procedimentos técnicos que não impliquem a morte do embrião (biopsia da MCI com colheita de um blastómero, construção de estruturas similares a embriões, colheitas de células ainda vivas em embriões em que ocorreu morte natural e outros).

Pelas características de inovação que este tipo de investigação comporta e pelo desconhecimento das suas consequências e efeitos sobre o receptor, imediatos e a médio prazo, não se considera serem aceitáveis terapêuticas experimentais em seres humanos ainda que se trate de doentes para os quais “o estado da arte médica” não conhece alternativas terapêuticas, pela impossibilidade de antecipar eventuais riscos e danos irreparáveis. A transferência do conhecimento obtido com a realização de estudos em modelos animais (v.g., animais transgênicos) e em linhas de CE actualmente existentes para aplicação na espécie humana, também carecerá de séria ponderação e do cumprimento dos procedimentos de certificação e controlo que os ensaios clínicos exigem, tanto a nível nacional como internacional.

O conteúdo deste relatório procura sumarizar o conhecimento científico actual sobre as CE e a sua evolução, bem como reflectir as controvérsias que a investigação orientada para a sua eventual aplicação no tratamento de doenças humanas vem suscitando.

2. TIPOS E ORIGENS DAS CÉLULAS ESTAMINAIS

As CE podem ser obtidas a partir do embrião ou de um organismo adulto e essa origem caracteriza as três categorias de CE: totipotentes, pluripotentes ou multipotentes.

2.1. *Células totipotentes*

As CE totipotentes são embrionárias na sua origem, já que apenas podem ser obtidas a partir do embrião dito precoce, i.e. até à fase do seu desenvolvimento em que é constituído por 16 células. As CE totipotentes são consideradas de um ponto de vista biológico totalmente indiferenciadas, estágio que corresponde à máxima capacidade de diferenciação, porquanto podem dar origem às diferentes variedades de células que compõem um organismo vivo, bem como aos anexos embrionários que são necessários ao seu desenvolvimento intra-uterino.

2.2. *Células pluripotentes*

As células pluripotentes são igualmente provenientes do embrião e distinguem-se das CE totipotentes por poderem originar um organismo completo, mas serem desprovidas de capacidade para originar os seus anexos embrionários (vg., células da MCI). As CE pluripotentes derivadas de um embrião são comumente designadas como células estaminais embrionárias (CEE).

Há características moleculares que são próprias das células pluripotentes como, p.ex., a expressão de telomerase e do factor de transcrição oct-4 que foi encontrado nos estádios iniciais de clivagem do embrião, nas células da MCI e no embrião antes da gastrulação. As CE pluripotentes encontram-se no embrião humano até à gastrulação, o que ocorre pelo 14^o dia do seu desenvolvimento. A gastrulação traduz-se na formação do disco embrionário trilaminar, constituído por ectoderme, mesoderme e endoderme. Em fases posteriores desse desenvolvimento, somente as células primitivas das cristas germinais do embrião ou do feto (entre a 5^a e a 9^a semanas) conservam características fenotípicas de CE pluripotentes, sendo designadas como células embrionárias germinais. Também foram obtidas CE com características pluripotentes em teratocarcinomas (tumores malignos de células germinais, que mimetizam as células do embrião e têm, geralmente, localização nas gónadas), bem como por processos de clonagem somática e a partir de amostras de sangue do cordão umbilical.

2.2.1. Células estaminais embrionárias

Em embriões gerados por fecundação de um óvulo por um espermatozóide, desenvolve-se a MCI no estado de blastocisto, fase de desenvolvimento que decorre entre o 5º e o 9º dias após a fecundação, e em que o embrião possui entre 150 e 200 células. A partir da MCI é possível obter CE que têm a capacidade biológica para serem mantidas em estágio indiferenciado em culturas de longo termo, do mesmo modo que poderão sofrer diferenciação em qualquer tipo de célula de um organismo adulto, não possuindo capacidade para originar anexos embrionários (Thomson et al., 1998)

2.2.2. Células embrionárias germinais

Podem obter-se a partir de tecidos provenientes das cristas gonadais de embriões ou fetos abortados entre a 5ª e a 9ª semanas de gravidez e dão origem às células precursoras dos ovócitos ou dos espermatozóides, consoante o sexo do embrião. São morfológicamente idênticas às CE que se obtêm a partir de embriões no estado de blastocisto e de tumores de células germinais. Possuem grande capacidade para se dividirem e uma elevada plasticidade evolutiva, que se expressa na possibilidade de darem origem a células dos três folhetos embrionários. Contudo, experiências realizadas em ratinhos destinadas a obter formas celulares diferenciadas e funcionalmente adultas têm demonstrado que estas células se desenvolvem de forma anormal.

2.2.3. Tumores constituídos por células malignas com características embrionárias

As neoplasias formadas por CE germinais (teratocarcinomas, carcinomas embrionários) são raras, ocorrem nas gónadas e fora delas, afectam ambos os sexos, em geral adultos jovens, e têm como característica poderem integrar componentes que mimetizam elementos primordiais representativos dos três folhetos celulares que vão formar o embrião. Foi possível desenvolver CE com características pluripotentes, cultivando células obtidas a partir de tumores testiculares humanos (Andrews, 1998).

2.2.4. Partenogénese de ovócitos diplóides por métodos químicos ou físicos

Trata-se de um procedimento técnico complexo que procura criar uma estrutura artificial que se assemelha a um embrião, ao mimetizar no ovócito a estimulação originada pelo espermatozóide quando ocorre a fecundação, induzindo, assim, a sua divisão. O óvulo é levado a presumir que ocorreu a fertilização, mediante métodos bioquímicos ou físicos. Após vários ciclos de divisão celular são derivadas CE para cultura, mas os resultados práticos não têm sido promissores (Cibelli et al., 2002; Lyn et al., 2003)

2.2.5. Outros métodos para obter CE embrionárias

Nos últimos anos têm sido desenvolvidos procedimentos técnicos para obter células com características embrionárias, sem necessitar da sua destruição. Um desses procedimentos baseia-se na possibilidade de reconhecimento da cessação irreversível da divisão celular de um embrião criado por fertilização *in vitro*. Esse reconhecimento pode levar à identificação e ao isolamento de alguns blastómeros que, conservando a sua vitalidade e não possuindo alterações cromossómicas, podem ser utilizados como fonte de derivação de linhas celulares para investigação (Edgar et al., 2000; Landry & Zucker, 2004).

Outra modalidade que tem sido assinalada como podendo permitir obter CE embrionárias consiste na biópsia da MCI do embrião com captura individual de blastómeros. Esta técnica aparentemente não compromete o desenvolvimento normal do embrião se este vier a ser objecto de transferência para o útero, e é actualmente usada no que se designa diagnóstico genético pré-implantatório (Gosden et al., 2003).

2.2.6. Clonagem somática

É um método que permite obter embriões geneticamente idênticos a um indivíduo adulto, que é dador do núcleo de uma sua célula somática (i.e. não germinal). O núcleo da célula adulta é transplantado para o citoplasma de um ovócito previamente enucleado. Trata-se, por isso, de um processo de transferência nuclear mediante o qual

se produz um “embrião” unicelular que pode evoluir para blastocisto, do qual se poderão obter células da MCI, com características de CE pluripotentes.

Há cerca de 30 anos foi relatada a primeira experiência que possibilitou fazer nascer girinos através de um processo de fecundação celular *in vitro*, em que se procedeu à transferência de um núcleo extraído de células da pele de animais adultos para o citoplasma de um ovo de uma rã da mesma espécie o qual tinha sido enucleado. Contudo, somente em inícios de 1997, foi relatado, por Wilmut e Campbell, o sucesso de uma experiência de clonagem somática de um animal de maior porte – a ovelha "Dolly" –, a partir de células de um ovino adulto. Durante o processo de crescimento do animal assim gerado foram-se verificando diversas anomalias e doenças que, pela sua gravidade, conduziram os cientistas à decisão de induzir a sua morte precocemente.

Tanto quanto é do conhecimento científico público, não se encontram documentadas experiências de clonagem somática de seres humanos, mas são conhecidas outras tentativas de sucesso para fazer nascer animais por clonagem somática. Todavia, a evidência acumulada mostra que os animais gerados por esta técnica sofrem de alterações no seu processo de desenvolvimento, verificando-se, nomeadamente, o seu envelhecimento precoce e o aparecimento de patologias irreversíveis, incapacitantes e fatais. Há razões que têm sido adiantadas para explicar esse insucesso: por um lado, o processo de fecundação utiliza núcleos provenientes de células com especialização adulta (diferenciação terminal), o que condiciona perturbações da respectiva função; por outro, o encurtamento dos telómeros, estruturas terminais dos cromossomas que estão relacionadas com os processos de envelhecimento das células.

Os embriões obtidos por processos de clonagem somática poderão ter fins reprodutivos, como foi o caso da ovelha Dolly (clonagem reprodutiva), ou podem destinar-se a fins terapêuticos (também designada por clonagem terapêutica). Em relação a esta última hipótese de utilização da técnica, a clonagem somática tem a vantagem teórica de poder ultrapassar os problemas de rejeição imunológica que se colocam quando se usam órgãos ou parte deles para transplantes humanos (Hwang et al., 2004; Perry, 2005)

2.2.7. Sangue do cordão umbilical

CE hematopoiéticas e células progenitoras de outras linhas celulares podem ser obtidas a partir do sangue do cordão umbilical. O seu uso em aplicações heterológicas tem mostrado uma menor exigência em termos de compatibilidade baseada no sistema de histocompatibilidade HLA, bem como uma menor incidência de rejeição do transplante.

Para finalidades autólogas, tem-se assistido ultimamente a um movimento intenso de recolha e criopreservação de células do cordão umbilical de recém-nascidos. À luz do conhecimento actual, em muitos destes casos, o número de CE criopreservadas não será suficiente para realizar um transplante em caso de doença hemato-oncológica. No entanto, o progresso do conhecimento poderá vir a identificar outras aplicações autólogas, como sejam as doenças degenerativas.

2.3. Células multipotentes

As CE multipotentes são limitadas na sua capacidade de diferenciação: não podem vir a originar todos os tipos de células mas apenas um ou alguns tipos celulares adultos. Têm sido isoladas em tecidos adultos (v.g., medula óssea, sangue periférico, fígado, pâncreas, intestino, pele, músculo esquelético, vasos sanguíneos, cérebro), que são derivados de qualquer um dos três folhetos germinais embrionários (endoderme, mesoderme e ectoderme). Apesar daquela limitação, foi demonstrado que, pelo menos alguns tipos de CE multipotentes, têm uma significativa plasticidade evolutiva, o que lhes confere a possibilidade de, em certas condições experimentais, poderem modificar as suas características e evoluir no sentido de adquirirem propriedades fenotípicas que são específicas de células adultas de outros tecidos, ou seja, podem sofrer um fenómeno de transdiferenciação (v.g., as CE hematopoiéticas podem diferenciar-se em vários tecidos humanos, tal como células musculares esqueléticas e nervosas podem dar origem a células hematopoiéticas em situações de “condicionamento” mediante processos laboratoriais específicos) (Orlic et al., 2001; Murry et al., 2004; Planat-Bernard et al., 2004)

As CE somáticas estão relacionadas com os processos de renovação contínua dos tecidos (p.ex: as células epiteliais do revestimento do intestino humano renovam-se

integralmente de cinco em cinco dias), bem como intervêm na sua reparação quando ocorrem lesões tecidulares destrutivas. A partir das CE somáticas formam-se células morfológica e funcionalmente especializadas ou adultas, por um mecanismo de divisão assimétrica que origina duas gerações de células com destino diferente: uma progride a sua diferenciação para dar origem a uma célula adulta própria do tecido donde provém e a outra conserva características de CE. Nesse processo de evolução biológica, as CE somáticas seguem um percurso que comporta um estágio intermédio de diferenciação em que se designam por células progenitoras. As células progenitoras já estão "comprometidas", de um modo não reversível, com uma via específica de diferenciação, compromisso esse que está relacionado com a sua localização nos tecidos donde provém (v.g., células progenitoras do epitélio da mucosa do intestino localizadas na base das criptas do cólon). Esse condicionamento evolutivo está na dependência de um ecossistema (factores epigenéticos), o qual limita a versatilidade de diferenciação das CE somáticas, por comparação com as CE embrionárias cuja diferenciação pode originar qualquer tipo de tecido adulto.

É já conhecida uma grande parte dos mecanismos genéticos e principalmente epigenéticos que controlam os processos de diferenciação celular e reprogramação da expressão do genoma das CE. Esses mecanismos explicam os fenómenos de perda da diferenciação de uma célula adulta (desdiferenciação) e de mudança de diferenciação para outro tipo adulto (transdiferenciação).

Permanecem por esclarecer questões científicas relevantes em relação às CE somáticas, designadamente o modo como se podem isolar, como conservam *in vitro* o seu estágio indiferenciado, como pode ser assegurada a sua plasticidades *in vivo* e a capacidade para se multiplicarem e manterem estáveis após a diferenciação. É reconhecida a dificuldade em manter as CE somáticas em cultura, num estágio indiferenciado, durante períodos de tempo longos devido ao desenvolvimento de processos de senescência celular, facto que tem implicações na viabilidade da sua utilização com objectivos terapêuticos

3. APLICAÇÕES CLÍNICAS DAS CÉLULAS ESTAMINAIS

3.1 Células estaminais e sua diferenciação

A terapia celular surge como uma perspectiva da Medicina do futuro, designadamente a que se destina à reparação e regeneração de tecidos e órgãos por

transplantação de células apropriadas para exercer as mesmas funções das que estão irreversivelmente lesadas. A utilização de CE colhidas de tecidos adultos faz já parte da prática clínica, embora em situações de âmbito restrito de que são exemplo os transplantes com células da medula óssea em portadores de doenças hematopoiéticas. Também as células do sangue do cordão umbilical mantidas por criopreservação podem constituir um recurso clínico a que tem sido dado valor para o tratamento de algumas doenças hematopoiéticas na ausência de medula óssea compatível para enxerto heterólogo. Não há, todavia, sustentação científica sobre o seu valor quando a utilização é necessária largos anos após conservação pelo frio.

É reconhecido que as CE embrionárias expostas ao efeito de determinados factores ambientais possuem a capacidade de se diferenciar nos cerca de 200 diferentes tipos que se encontram na espécie humana. Mesmo o genoma de células adultas diferenciadas pode ser revertido na sua programação a fases precoces “embrionárias”, como foi demonstrado nas experiências de clonagem somática que permitiram o nascimento da ovelha Dolly.

Assim, poderá perspectivar-se que seja possível, no futuro, tratar doenças consequentes a anomalias da função ou a morte de grupos de células e parte de órgãos a partir de células com características de CE. No caso das que têm proveniência embrionária, sabe-se que a expressão génica bem como a inactivação de genes previamente expressos conduz à sua determinação e diferenciação.

No embrião de ratinho com oito células, todas elas são totipotentes porque podem originar qualquer célula do embrião e os seus anexos ou mesmo outro organismo. Após a respectiva divisão, forma-se uma mórula de 16 células, em que algumas delas ainda conservam propriedades de elementos totipotentes. Com a formação do blastocisto, ocorre a restrição da capacidade do primeiro grupo de células: as células da MCI são pluripotentes, no sentido em que podem dar origem a qualquer célula do embrião, mas as células externas passam a estar comprometidas no sentido de originarem o trofoblasto extra-embriónico, já sem possibilidade de formarem novas células pluripotentes do embrião.

Em fases subsequentes, as células da MCI sofrem determinações “biológicas” que vão fixando o seu destino e restringem cada vez mais o seu potencial de diferenciação. Como exemplo, refira-se o que se passa com a ectoderme do embrião: a natureza multipotente das células da ectoderme traduz-se na sua capacidade para originar uma grande variedade de estruturas centrais e periféricas do sistema nervoso, as células

pigmentares, a córnea, o cristalino, a íris, a retina, o ouvido interno, a epiderme, o cabelo, os pêlos, as glândulas mamárias e as glândulas da pele. No entanto, a evolução das CE embrionárias até poderem formar aqueles diferentes tipos de células adultas passa por um primeiro nível de restrição das suas capacidades de diferenciação, estágio no qual as células embrionárias originam subgrupos de elementos que são ainda células multipotentes, como é o caso das células neuroepiteliais. Um nível subsequente de “determinação” restringe ainda mais o potencial destas, fazendo-as evoluir para células progenitoras dos neurónios (células nervosas adultas) e para células progenitoras dos elementos da glia as quais progridem para o estágio final da sua evolução originando os precursores dos oligodendrócitos, dos astrócitos e das células radiais (elementos que dão estrutura ao tecido nervoso). A seguir à determinação, ocorre a diferenciação celular, um processo que resulta da expressão de genes responsáveis pela aquisição da morfologia e da função características das células adultas. Como consequência destes processos formam-se no organismo humano os diferentes de células especializadas na realização das distintas funções necessárias à vida..

Recorrendo a células de origem embrionária tem sido possível induzir *in vitro* a sua diferenciação em diferentes tipos celulares, a qual é mediada por factores de crescimento específicos adicionados ao meio de cultura.

3.2. A investigação em células estaminais - situação actual e perspectivas futuras

Existem presentemente três áreas programáticas principais de investigação em CE, devendo referir-se que a grande maioria dos trabalhos que se encontram publicados foram realizados em modelos e células animais e não em células humanas:

- a) investigação em CE de origem embrionária (a partir da MCI de embriões excedentários gerados por fecundação *in vitro* de um óvulo por um espermatozóide), obtidas a partir de fetos abortados, de células tumorais de teratocarcinomas ou carcinomas embrionários, de blastómeros retirados por biopsia, de construtos a partir de ovócitos divididos por partenogénese artificial;
- b) investigação em CE de tecidos adultos;
- c) investigação em CE embrionárias resultantes da técnica de clonagem somática.

Estes programas têm tido como finalidades:

- a) aumentar o conhecimento dos mecanismos do desenvolvimento biológico dos seres vivos, nomeadamente no que respeita aos aspectos de diferenciação celular e aos mecanismos do seu controlo;
- b) criar novas terapêuticas de base celular através da cultura de células embrionárias e do controlo dos processos de diferenciação ou transdiferenciação para obter tipos específicos de células;
- c) obter produtos comercializáveis por patenteamento de linhas celulares estaminais, ou produtos de combinação da engenharia genética com a “tecnologia estaminal” ou outras intervenções patenteáveis.

Em 1998 (Thomson et al.) foi descrito, pela primeira vez, um método que permite isolar CE embrionárias humanas e mantê-las em culturas de longo termo.

Esta descoberta estimulou a investigação em células estaminais de origem humana e sugeriu a sua aplicação potencial como recurso terapêutico. Embora a presença de CE na medula óssea e na pele de indivíduos adultos seja conhecida há vários anos e as mesmas sejam já utilizadas em situações muito restritas para a regeneração de tecidos homólogos, só recentemente se identificou a sua existência noutros tecidos adultos, como é o caso do cérebro (Johansson et al., 1999).

Vários tipos de CE de tecidos adultos foram entretanto cultivados *in vitro*, tendo-se induzido a sua capacidade para se transdiferenciar, ou seja, para se diferenciarem em células diferentes do tecido a que originalmente pertenciam.

Actualmente, começa a ser possível, em condições experimentais muito específicas, induzir a diferenciação de CE em, por exemplo, células musculares cardíacas e células produtoras de insulina (Lumelsky et al., 2001; Orlic et al., 2001).

A transplantação de CE da medula óssea para o coração de um rato com lesões devidas a enfarte, demonstrou-se que podia regenerar células musculares cardíacas e repovoar o músculo cardíaco de modo a que este pudesse retomar a sua capacidade funcional.

Por outro lado, Geijsen et al. (1994) demonstraram, pela primeira vez, que é possível derivar, *in vitro*, espermatozóides de rato diferenciados a partir de CE embrionárias e que os Gâmetas obtidos podem fecundar ovócitos e produzir embriões.

As experiências foram executadas com a finalidade de estudar o modo como certos genes regulam a diferenciação de CE em células germinais, demonstrando-se a possibilidade de serem produzidas células sexuais a partir de outras células que não

células progenitoras da espermatogénese. Para os ovócitos, foi recentemente aventada a possibilidade da sua diferenciação poder ocorrer a partir de células estaminais da medula óssea e de sangue periférico (Johnson, et al., 2005) . Os resultados anteriormente descritos legitimam a esperança de poderem vir a ser instituídas, na prática, outras formas de tratamento da esterilidade, para além dos recursos actuais.

Ainda no âmbito da reprodução humana, resultados obtidos por outros investigadores demonstraram que é possível obter células trofoblásticas a partir de “corpos embrióides” (ou seja, agregados celulares de CE a crescer em meio de cultura em suspensão), e que as células obtidas produzem hormonas normalmente associadas à gravidez. Em consequência da multiplicação destas células formam-se estruturas que são semelhantes à placenta, órgão que se origina durante a implantação do embrião no útero materno (Gerami-Naini et al., 2004)

Pittenger et al (2000) verificaram que as CE mesenquimatosas podem funcionar como progenitoras de células da cartilagem, do osso, do tecido adiposo e do estroma.

Este processo poderá vir a ser utilizado na recuperação de doentes que sofrem de osteoporose, de artrite reumatóide, que tiveram destruição articular por acidentes ou que sejam portadores de anomalias congénitas.

As CE parecem poder oferecer também a possibilidade de tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson (Arenas, 2002) ou a leucodistrofia (Biffi et al., 2004)

O grupo de McKay (Kim et al., 2002) relatou o tratamento com sucesso, em ratos de uma doença semelhante à doença de Parkinson, através da implantação de CE de embriões de rato diferenciadas em elementos neuronais. A maioria dos ratos testados mostrou que havia cerca de 75% de melhoria nas funções motoras, oitenta dias após transplantação.

Nos casos de traumatismos vertebro-medulares, o recurso a CE é também uma possibilidade em aberto que desperta o maior dos interesses.

As CE poderão vir ainda a ser utilizadas para testar novos medicamentos e linhagens de células derivadas de tumores humanos são já utilizadas com esta finalidade. A disponibilidade de células pluripotentes poderá permitir testar novos medicamentos em diferentes tipos de células.

3.3. Dificuldades e limitações para a utilização das CE para tratamento de determinadas patologias

Para que as CE, possam ser consideradas como elementos a utilizar em terapia celular, é indispensável que possuam os seguintes requisitos:

- a) Serem imuno-compatíveis com o receptor;
- b) Estarem disponíveis em tempo útil e em número suficiente quando se considere a conveniência da sua aplicação;
- c) Poderem manter-se em cultura na forma de elementos indiferenciados e sem alterarem o seu conteúdo cromossómico;
- d) Serem tecnicamente controláveis na sua diferenciação *in vitro* no elemento que se pretende e/ou posterior integração *in situ*;
- e) Sobreviverem após serem integradas no tecido lesado do receptor e restabelecerem o funcionamento apropriado;
- f) Não apresentarem riscos biológicos, nomeadamente a indução de neoplasias.

Nenhum dos tipos de CE disponíveis actualmente preenche este conjunto de características.

No que se refere ao processo de obtenção das células estaminais para investigar as suas propriedades, no caso dos tecidos adultos, o seu número é muito baixo o que introduz dificuldades técnicas consideráveis, enquanto que as CE colhidas de embriões são relativamente mais fáceis de obter.

Para aumentar o seu número e/ou a produzir quantidades suficientes de tecido, as experiências demonstram a dificuldade de manutenção das CE no seu estado indiferenciado. No entanto, recentemente, investigadores da Universidade Rockefeller e do CNRS (Sato et al., 2004) identificaram um composto capaz de manter as células no estado indiferenciado.

O 6-bromoindirubin-3'-oxime (BIO) activa um via de sinalização quer em CE embrionárias de rato, quer em células humanas que mantém a expressão de genes marcadores de células indiferenciadas. A exclusão do composto do meio de cultura promove a diferenciação celular, isto é, a evolução para estádios adultos. Também se encontra ainda em estudo um substrato que substitua a presença de células “feeder-layer” de origem animal, ou seja das camadas de células aderentes à placa ou frasco de cultura que “alimentam” as CE. As células de origem animal poderão vir a ser

substituídas por células adultas da medula óssea. Por outro lado, não há ainda garantia da estabilidade do complemento cromossômico, ao fim de um certo número de divisões celulares.

Quanto aos mecanismos de indução da diferenciação há um desconhecimento acentuado dos genes e dos fatores que controlam esse processo, sendo que este conhecimento será ainda fundamental para a compreensão de algumas patologias (v.g., desenvolvimento de cancro ou de defeitos congênitos) bem como para o estabelecimento de novas estratégias para o seu tratamento.

As questões imunológicas, sendo as células embrionárias de origem heteróloga, constituem um problema que não se porá na clonagem somática (a não ser em relação às mitocôndrias), nem no uso de CE adultas autólogas. Em contrapartida, a utilização de células adultas para obtenção de embriões por clonagem somática pode eventualmente levar a que o embrião obtido seja portador de mutações acumuladas na célula adulta e que os produtos codificados pelos alelos mutados sejam essenciais para determinadas fases do desenvolvimento.

Ainda em relação às CE do adulto são dificuldades apontadas a sua falta de plasticidade para se diferenciarem de uma forma consistente de modo a manterem-se funcionais num tecido e a renovarem as células que entretanto morram, a sua raridade, a dificuldade de identificação (marcadores de superfície) e o seu isolamento, a sua manutenção e expansão em cultura na forma indiferenciada, o desconhecimento relativo do modo de induzir a sua diferenciação e a necessidade de identificar os marcadores de superfície que caracterizem a diferenciação, bem como a possibilidade de originarem tumores.

É conhecido que, após transplantação de CE, não pode ser excluída a possibilidade de se originarem teratomas (tumores benignos contendo células do tipo das células presentes nos folhetos endodérmico, mesodérmico e ectodérmico). Estando preservado o mecanismo de manutenção do comprimento dos telómeros, por ação da telomerase, ocorre nas CE um mecanismo de proliferação contínua, com um número muito elevado de divisões, durante as quais podem ocorrer mutações em genes envolvidos na regulação dessa proliferação, pelo que as células, uma vez transferidas para um organismo, poderão vir a dar origem a tumores, possibilidade que haverá assim que acautelar.

4. REGULAÇÃO JURÍDICA

4.1. Razão de ordem: a natureza do embrião

Para o Direito, a relevância da questão objecto do presente relatório resulta, primordialmente, de ela pressupor a delimitação da medida de protecção jurídica que merece o embrião ¹.

Na verdade, se as células estaminais são obtidas em tecidos adultos, o problema que pode levantar-se, de uma perspectiva jurídica, centra-se em torno do consentimento esclarecido da pessoa em quem é feita a colheita. Não implicando esta risco considerável, não se justifica a existência de regras autónomas. Ao invés, a obtenção de células no embrião envolve a destruição deste e, por conseguinte, depende da determinação do respectivo estatuto jurídico ².

Assim se explica que a investigação em células estaminais, enquanto tal, não seja objecto de disciplina específica e a sua regulação só surja em decorrência do regime da utilização do embrião, criado fora do corpo da mãe, como fornecedor daquele tipo de células.

Ora, a delimitação da natureza do embrião tem implicações decisivas. Na verdade, a defender-se que os embriões humanos podem ser usados para fins de investigação e de experimentação e que, conseqüentemente, podem ser destruídos, está a estabelecer-se uma distinção entre embriões humanos destinados a ser pessoas e aqueles que são reservados à constituição de material biológico. O que corresponde a uma verdadeira ruptura antropológica, na medida em que tem repercussões na própria concepção do que é humano.

Na realidade, é inquestionável que o embrião corresponde a um estado inicial da vida humana: o embrião não pode deixar de dar origem a um representante da espécie

¹ Neste sentido v. *Opinion of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission*, n.º 15, 14 Novembro de 2000, *Ethical Aspects of Human Stem Cell Research and Use*, pág. 11 e *Monitoring Stem Cell Research – A Report of the President’s Council on Bioethics*, Washington, DC, January 2004, in www.bioethics.gov, págs. 10 e 11.

² O efeito destrutivo pode ser directo ou indirecto, quando redunde na inaptidão do embrião para a implantação e desenvolvimento uterino. Um embrião que haja sido objecto de práticas experimentais não pode, nos termos das legislações em vigor que admitem a investigação, ser implantado no útero de uma mulher.

humana e nunca gerará um indivíduo de outra espécie³. E isto quer resulte da fusão de gâmetas masculinos e femininos, quer derive da transferência do núcleo de células somáticas⁴. Assim sendo, e existindo vida no embrião esta só pode ser humana. O que significa que, admitindo-se que os embriões podem constituir um artefacto técnico destinado à investigação científica, passa a existir vida humana que não é tratada como tal.

Essencialmente, o que está em causa é saber se é admissível criar uma forma de vida humana instrumental. Isto é, se o embrião deve ser tratado como uma forma de vida, que, apesar de humana, não é considerada em si mesma e apenas existe para os outros: os pais, os doentes ou mesmo a espécie humana.

4. 2. A qualificação jurídica do embrião

Do ponto de vista do Direito, a resposta a alcançar passa, segundo alguns, pela qualificação do embrião e pela respectiva integração numa das categorias da summa divisio do Direito: sujeito ou objecto, pessoa ou coisa⁵. Se o embrião for qualificado como coisa ou objecto, a liberdade de investigar e de experimentar sobre ele existe, sem dúvida. Pode definir-se quem é o respectivo proprietário e pode ser objecto de comércio jurídico e, portanto, de contratos, visando a respectiva disposição. Se, pelo contrário, o embrião for reconduzido à categoria de sujeito de direitos ou pessoa, podem ser-lhe atribuídos direitos e aí surgirão necessariamente limites à liberdade de investigação dos cientistas. Não poderá ser objecto de negócios jurídicos e haverá que assegurar a respectiva representação.

Há, ainda, quem, a este respeito, entenda que o embrião corresponde a um *tertium genus*: vida humana que encerra em si a potencialidade de originar um novo ser humano e por isso entidade merecedora de respeito e protecção absolutos, mas não titular de

³ Cfr. Relatório-Parecer (15/ CNECV/95) Sobre a Experimentação do Embrião, pág. 98 e Daniel Serrão, *Livro Branco-Uso de Embriões Humanos em Investigação Científica*, Ministério da Ciência e do Ensino Superior, Maio de 2003, pág. 17.

⁴ A distinção entre «embriões somáticos» e «embriões gaméticos» foi invocada, sem sucesso, no Reino Unido para impugnar a lei que admitiu a clonagem somática. Cfr. *House of Lords Select Committee Report on Stem Cell Research* (<http://www.publications.parliament.uk/pa/ld/ldstem.htm>). Esta distinção é, muitas vezes, empregue como uma forma semântica de contornar o problema. Mas, na verdade, o que importa para concluir pela humanidade da vida existente no embrião clonado é a potencialidade para evoluir no sentido da constituição de um indivíduo com as características da espécie humana. O tipo das células humanas que lhe dão origem não é relevante para este efeito.

⁵ V. *La recherche sur l'embryon: qualifications et enjeux*, ed. por Catherine Labrusse-Riou/ Bertrand Mathieu/Noel-Jean Mazen in *Revue Générale de Droit Médical*, Bordeaux, 2000, maxime págs. 17 a 61.

direitos. O que estaria em causa no embrião não seria, por conseguinte, a respectiva personalidade jurídica mas sim a existência de um ser humano. A personificação seria apenas uma das técnicas jurídicas de salvaguarda da inviolabilidade da vida e da dignidade humanas e, em tal medida, mera consequência destas ⁶.

Acerca deste debate algumas observações devem ser feitas.

Em primeiro lugar, a qualificação jurídica nunca depende, exclusivamente, da natureza objectiva da realidade qualificada ou do destino natural desta. Ela é sempre o resultado de um acto de vontade do legislador, que, ao formular a norma, não visa apenas permitir ou proibir certa actuação, mas tem sobretudo em vista os efeitos da permissão ou da proibição na organização social que pretende disciplinar. Assim, estando em causa embriões produzidos *in vitro*, não é suficiente a justificação naturalista, nos termos da qual se trata de realidade sem vocação humana, uma vez que não destinada ao implante. Porque o que está em causa é, precisamente, saber se é legítimo constituir tal realidade e se tal criação é ou deve ser autorizada pelo legislador. Trata-se, por conseguinte, de questão prévia à colocada pelo destino natural do embrião ⁷.

Em segundo lugar, importa referir que a qualificação, em direito, tanto pode ser estabelecida de forma apriorística, para dela ser deduzido determinado estatuto ou regime jurídico, necessariamente, associado a tal qualificação, como pode ser inferida de certo estatuto ou regime, previamente consagrado e a que uma determinada qualificação está, inevitavelmente, ligada.

Nestes termos, a atribuição por normas, ainda que esparsas, de uma protecção absoluta ao embrião ou a estatuição legal de um mecanismo de representação do embrião supõe a existência neste de uma esfera jurídica e aponta no sentido da qualificação como sujeito de direitos ou como pessoa. Enquanto que a consignação de direitos de disposição ou da liberdade de experimentação sobre embriões está inelutavelmente ligado à coisificação do embrião.

Finalmente, há que ter presente que está aqui em causa realidade diversa da que é objecto do regime previsto para o embrião já implantado no útero materno, o qual, como é sabido goza de protecção própria e distinta. Não deve, pois, ignorar-se que a disciplina que a respeito deste se encontra consagrada regula problemas e impõe

⁶ Axel Kahn, *Statut de l'embryon et risque d'instrumentalisation de l'être humain*, in problèmes politiques et sociaux, Paris, La Documentation française, n.º 887, 2003, pág. 76 e Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, *La Investigación sobre Células Troncales*, 2003, pág. 57 e segs.

⁷ V. sobre os argumentos «naturalistas», Daniel Serrão, *Livro Branco-Usos de Embriões Humanos em Investigação Científica*, cit., págs. 18-19.

ponderações – designadamente, entre a vida e a saúde da mãe e a vida do embrião ou entre o projecto parental dos pais e o nascimento do embrião incompatível com tal projecto - que não são transponíveis para o embrião criado fora do corpo da mãe e que não se destina a ser implantado neste. Tal como o uso de embriões criados *in vitro* suscita riscos - como, por exemplo, o de certas práticas eugénicas – que não surgem a propósito do embrião implantado. Nestes termos, a disciplina legal da interrupção voluntária da gravidez não deve ser invocada para dela se inferir, por dedução silogística ou argumento a fortiori, a qualificação do embrião.

4.3. O direito português

O legislador português optou até hoje por não disciplinar especificamente a situação do embrião não destinado ao implante⁸. O que significa que a actuação autónoma dos sujeitos é limitada pelas normas gerais vigentes e pela Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina do Conselho da Europa, também conhecida por Declaração de Oviedo.

Entre aquelas haverá que ponderar o art. 24º da Constituição da República Portuguesa que estatui que a vida humana é inviolável, o art. 66º do Código Civil que reserva a personalidade jurídica ao homem nascido, mas que admite a atribuição de direitos ao nascituro e o art. 1878º do mesmo Código que dispõe que aos pais cabe a representação dos filhos, ainda que nascituros. Estes últimos são entendidos como seres cujo nascimento futuro se prevê como possível. Trata-se, por conseguinte, de categoria suficientemente ampla para compreender o embrião criado *in vitro* e não implantado no útero materno.

As normas acima citadas parecem indicar um caminho oposto ao da coisificação dos embriões, mas são, porventura, suficientemente vagas para permitirem uma interpretação e aplicação de sinal diverso desta aparente orientação do legislador constituinte e ordinário⁹.

No que respeita à Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina do Conselho da Europa, ela foi submetida à assinatura dos Estados em 1997, seis anos e meio depois de

⁸ Dos 25 Estados membros da União Europeia, apenas cinco não dispõem de qualquer legislação sobre esta matéria. Cfr. European Commission, *Survey on opinions from National Ethics Committees or similar bodies, public debate and material legislation in relation to human embryonic stem cell research and use*, Vol. I, *EU Member States*, edit. [por] Line Matthiessen, Brussel, Abril, 2003, págs. 3 a 13.

⁹ Neste sentido se pronunciam muitos dos autores que escreveram sobre esta matéria.

iniciada a elaboração e discussão do respectivo articulado. Trata-se do primeiro instrumento jurídico internacional vinculativo no domínio da biomedicina e foi assinado por Portugal em 1997, ocorrendo a ratificação em 2001. A Convenção é um texto que enuncia, sobretudo, princípios. Um dos principais pontos de dissensão entre os Estados foi, precisamente, o da admissibilidade da investigação no embrião. Para a Alemanha nenhum tipo de investigação podia ser realizado em embriões humanos, como decorria da Embryenschutzgesetz. Para o Reino Unido, tal investigação deveria ser admitida, como já o era pelo seu direito interno. Foram tentadas várias formulações, mas nenhuma alcançou o voto de dois terços dos Estados, necessários à aprovação. Acabou por isso por prevalecer uma solução intermédia que remete para a lei interna. Nestes termos o artigo 18.º epígrafado «Investigação nos embriões *in vitro*» não se pronuncia sobre a admissibilidade da investigação, limitando-se a exigir que sempre que esta seja autorizada nos termos do direito interno, este assegure a protecção adequada ao embrião. No n.º 2 do mesmo artigo proíbe-se a criação de embriões humanos destinados à investigação.

Há quem defenda uma interpretação restritiva desta última proibição, a qual se aplicaria apenas aos embriões oriundos da fertilização *in vitro* e já não aos embriões clonados. Contra este entendimento que tem a seu favor apenas a letra da epígrafe do preceito, pode ser invocada a teleologia do mesmo que se traduz no respeito pela vida humana existente no embrião. A humanidade daquela vida advém da potencialidade do embrião para evoluir no sentido da constituição de um indivíduo com as características da espécie humana e não tem a ver com a sua origem em gâmetas ou células somáticas. O fim prosseguido com o n.º 2 do artigo 18.º da Convenção não se compadece com a distinção entre embriões gaméticos ou somáticos.

Estas normas obrigam o legislador português, o qual não poderá, em qualquer caso, acolher um regime que passe pela utilização de técnicas da procriação medicamente assistida, para produzir embriões destinados à investigação científica e deverá, caso opte por admitir a investigação no embrião, regular a matéria em lei que assegure àquele uma protecção adequada ¹⁰.

A Convenção foi assinada por vinte e oito Estados, mas a Alemanha e a Inglaterra não a subscreveram. Esta divergência quase inultrapassável entre os Estados europeus é o

¹⁰ Cfr. neste sentido Guilherme de Oliveira, *Um caso de Selecção de Embriões* in «Lex Medicinæ-Revista Portuguesa de Direito da Saúde», Ano 1, n.º 1, 2004.

reflexo da existência de orientações inconciliáveis no domínio dos respectivos direitos internos.

4.4. *A perspectiva do direito comparado*

Atento o vácuo legislativo que existe em Portugal e os evidentes benefícios que podem resultar da análise comparatística, procurar-se-á enunciar as soluções consagradas pelos ordenamentos europeus que apresentam maiores afinidades com o direito nacional.

Todavia, impõe-se referir, como questão prévia, que se afigura difícil dissociar a disciplina da procriação medicamente assistida do regime da investigação em embriões¹¹. Na verdade, são os embriões excedentários crioconservados que constituem o alvo preferencial da investigação biotécnica, e a não se regular a procriação medicamente assistida pode estar-se a proibir ou permitir tal investigação e a viabilizar a solução oposta através da opção tomada no domínio daquela. Ou seja, por exemplo, a proibir a investigação e a permitir a criação de bancos de embriões criopreservados e a respectiva exportação ao abrigo de um vazio legislativo¹².

Nos últimos anos, surgiram, na generalidade dos direitos europeus, normas que procuram disciplinar a investigação científica no embrião e o uso de células estaminais embrionárias¹³.

Esses dispositivos regulam, essencialmente, duas questões: a primeira consiste na permissão, ou não, do uso de embriões em investigação científica; a segunda surge, apenas, em caso de resposta afirmativa à primeira e traduz-se em decidir se, em investigação científica, só deve ser aceite a utilização de embriões excedentários ou se também deve ser autorizada, para aquele fim, a criação de embriões por técnicas de fertilização *in vitro* ou por clonagem somática.

Do confronto entre as várias soluções legislativas emergem duas orientações distintas: existem, por um lado, as ordens jurídicas que excluem a investigação e, por outro, as que a aceitam, embora condicionada à verificação de certos pressupostos¹⁴.

¹¹ Cfr. Daniel Serrão, *Livro Branco-Use de Embriões Humanos em Investigação Científica*, cit., pág.31

¹² No Parecer o CNECV defendeu a urgência da promulgação de legislação sobre esta matéria e apenas admitiu a investigação em embriões criopreservados, depois de verificada a ausência de projecto parental, a inviabilidade do embrião e o parecer favorável de entidade reguladora.

¹³ Mais de metade dos Estados europeus dispõe de legislação específica recente sobre células estaminais.

Nas primeiras pode ainda distinguir-se entre as que excluem qualquer tipo de investigação – como a Irlanda e a Polónia -, as que proíbem a investigação, mas concedem uma moratória aos investigadores – como a França - e aquelas outras que excluem a investigação em embriões, mas a admitem, verificadas certas condições, em células embrionárias importadas – como a Alemanha, a Áustria e a Itália¹⁵.

Na segunda categoria de ordenamentos, que agrupa os direitos que aceitam a colheita de células estaminais no embrião, há que diferenciar os direitos que aceitam a investigação científica, mas só em embriões excedentários- como a Grécia, a Holanda, a Espanha e a Dinamarca -, e os que aceitam a clonagem somática de embriões para permitir a extracção de células estaminais, como o Reino Unido e a Bélgica¹⁶.

Do estudo das várias soluções preconizadas infere-se que, configurando embora os direitos europeus duas orientações antagónicas, uma permissiva e outra claramente proibitiva, nenhuma ordem jurídica europeia acolhe a investigação livre nos embriões ou a extracção não autorizada de células estaminais embrionárias. Os legisladores que admitem a investigação fazem sempre depender esta de uma autorização que visa salvaguardar que os fins da investigação sejam de natureza a justificar a colheita das células e a morte do embrião¹⁷.

¹⁴ Cfr. European Commission, *Survey on opinions from National Ethics Committees or similar bodies, public debate and material legislation in relation to human embryonic stem cell research and use*, Vol. I, *EU Member States*, cit., págs. 3 a 13.

¹⁵ A Alemanha tem um diploma - *Stammzellgesetz* (StZG), de 28 de Junho de 2002 - que regula a utilização e importação de células estaminais embrionárias e cuja constitucionalidade tem sido muito discutida. V. Jochen Taupitz, *Import embryonaler Stammzellen. Konsequenzen des Bundestagsbeschlusses vom 31.1.2002* in «Zeitschrift für Rechtspolitik», ano 2002, pág. 111. Contra a importação tem-se invocado o argumento da «dupla moral». V. German National Ethics Council, *Opinion on the import of embryonic stem cells*, Dezembro 2001, pág. 29 in European Commission, *Survey on opinions from National Ethics Committees or similar bodies, public debate and material legislation in relation to human embryonic stem cell research and use*, Vol. I, *EU Member States*, cit., e Vol. II, *Countries acceding to the EU, Countries associated to FP6 and Third Countries*, edit. [por] Matthiessen/Guyader, Brussel, 2003, pág. 9.

¹⁶ Cfr. European Commission, *Survey on opinions from National Ethics Committees or similar bodies, public debate and material legislation in relation to human embryonic stem cell research and use*, Vol. I, *EU Member States*, cit., págs. 3 a 13. No Reino Unido por força da *Human Fertilisation and Embriology (Research Purposes) Regulations 2001*, de 24 de Janeiro de 2001. V. ainda o *House of Lords Select Committee Report on Stem Cell Research* (<http://www.publications.parliament.uk/pa/ld/ldstem.htm>).

¹⁷ No Reino Unido a *Human Fertilisation and Embriology (Research Purposes) Regulations 2001* faz depender a autorização da *Human Fertilisation and Embriology Authority* indispensável à clonagem somática da verificação de um dos seguintes fundamentos: «2.a) increasing knowledge about the development of embryos; 2.b) increasing knowledge about serious disease; 2. c) enabling such knowledge to be applied in developing treatments for a serious disease».

Dado o carácter absolutamente experimental da utilização terapêutica de células estaminais, a forma de financiamento das investigações levadas a cabo com estas representa, igualmente, uma forma de sancionar a respectiva colheita no embrião.

Assim, a Decisão 2002/834/CE do Conselho da Europa dispõe que «qualquer projecto de investigação que envolva o uso de embriões humanos e células estaminais embrionárias humanas será após o exame ético acima referido, submetido a apreciação de um comité de regulamentação»¹⁸. No entanto, ficaram excluídos do financiamento, no âmbito deste programa, actividades de investigação destinadas à criação de embriões humanos para fins de investigação ou para fins de aquisição de células germinais, incluindo por meio da transferência de núcleos de células somáticas. O que significa que só existe financiamento comunitário da investigação sobre células estaminais derivadas de embriões excedentários.

4.5. Conclusões A criação de embriões, destinados à investigação, através da utilização das técnicas próprias da procriação medicamente assistida ou, segundo alguns, também por clonagem é vedada por força da Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina do Conselho da Europa, subscrita por Portugal.

Resta, pois, de um ponto de vista jurídico, o problema dos embriões excedentários crioconservados. Só em relação a estes se levanta, da perspectiva do Direito, a questão de saber se é admissível a investigação científica. Na solução a propor nunca devem ser esquecidos os dois princípios consignados nos artigos 2.º e 18.º daquela Convenção, nos termos dos quais os interesses e o bem-estar do ser humano prevalecem sempre sobre o interesse da sociedade ou da ciência e a protecção adequada do embrião *in vitro* tem de ser assegurada pelas legislações que nele permitem a investigação.

Finalmente, tão-pouco deve ser ignorado que neste debate, que continua a dividir filósofos, cientistas e legisladores, o que está em causa é uma realidade com natureza humana e, em última análise, «somos todos nós»¹⁹.

¹⁸ Cfr. Decisão 2002/834/CE do Conselho da Europa, de 30 de Setembro de 2002 in Jornal Oficial das Comunidades Europeias, 29/10/2002, L294.

¹⁹ Cfr. utilizando estas palavras, *Monitoring Stem Cell Research – A Report of the President’s Council on Bioethics*, cit., pág. 97.

5. QUESTÕES ÉTICAS

1. A avaliação ética dos procedimentos relacionados com a colheita e a investigação em CE norteia-se pelo princípio mais geral de respeito pelo ser humano, em virtude da sua eminente dignidade. Enquanto pessoa, o ser humano é um *fin em si*; a mesma afirmação enuncia-se de modo negativo: a pessoa não pode ser instrumentalizada.

2. Os problemas éticos que suscitam maior controvérsia dizem respeito à proveniência das CE, que pode ser muito diversa. As CE podem obter-se a partir de tecidos adultos, do sangue do cordão umbilical e de produtos de abortamento. A sua proveniência pode situar-se também em embriões excedentários, em embriões produzidos especificamente para experimentação, em embriões “precoces” sem destruição dos mesmos, ou ser resultado de um processo de clonagem somática. As questões éticas que a utilização de CE para investigação levanta são avaliadas de modo diferente, em função dessa proveniência.

3. A avaliação ética incide sobre resultados científicos que são consequência da própria investigação já realizada e em progresso. Importa ter em conta este facto, quando se trata de avaliar os benefícios terapêuticos potenciais da utilização de CE obtidas a partir de embriões ou de tecidos adultos. Por exemplo, à ética não cabe determinar se, do ponto de vista da respectiva imunocompatibilidade se as CE colhidas de tecidos adultos são preferíveis às linhas celulares derivadas de embriões. Do mesmo modo, a ética não determina, no caso de se tratar de linhas celulares embrionárias que perduram no tempo, quantos embriões a ciência eventualmente necessitará para a sua produção. Nesta, tal como em outras situações, a ética debruça-se sobre os problemas que vêm surgir a partir dos progressos da ciência. Isto não significa que os princípios éticos tenham de submeter-se aos interesses científicos, tendo valor nessa avaliação, o conhecido aforismo: “nem tudo o que é cientificamente possível é eticamente bom e, portanto, desejável”.

4. Tal como para todos os problemas sobre os quais a bioética se debruça, a utilização de CE em investigação convoca à reflexão e ao debate os princípios fundacionais da bioética:

- a) o princípio da autonomia individual, do qual emerge a regra do consentimento informado dos dadores ou de quem se considera poder representá-los para a derivação de linhas celulares;
- b) o princípio da não-maleficência, para que as intervenções médicas não dêem origem a dano, de forma intencional ou por negligência, o que, nomeadamente, tem em conta a garantia da segurança do embrião quando os procedimentos se destinam a colher uma célula do blastocisto;
- c) o princípio da beneficência, como contribuição para o bem-estar e a dignidade da pessoa, tanto da pessoa do beneficiário, como da do dador que, no caso de ser o embrião, elegerá os actos entendidos como os melhores com vista ao seu próprio interesse, mas também ponderará as possibilidades de a investigação produzir recursos terapêuticos que podem vir a tratar doenças actualmente consideradas incuráveis;
- d) o princípio da justiça distributiva numa perspectiva global, considerando-se que todos são potenciais beneficiários da investigação que se realize em células estaminais. A liberdade de investigação supõe avaliar a proporcionalidade dos meios e, nomeadamente, quando se invoca a necessidade do recurso a CE embrionárias por não existirem fontes alternativas de colheita de células de características estaminais com igual valor científico.

5. A obtenção e utilização de CE provindo de indivíduos já nascidos ou adultos não tem, em geral, suscitado questões éticas relevantes. Essas questões adquirem especial complexidade quando a ciência pretende utilizar embriões para obter as CE, pelo que a análise das vantagens e das desvantagens das CE provindo de adultos ou embriões vem sendo objecto da maior ponderação. A invocada maior facilidade técnica em obter células estaminais a partir de embriões não se considera, de um ponto de vista ético, poder constituir argumento suficiente para que se privilegie a investigação em CE embrionárias em desfavor da que tenha por objecto as CE provenientes de tecidos adultos.

A eventual verificação de restrições sérias no progresso do conhecimento científico, em consequência de limitações genéricas que possam ser impostas à investigação que recorra a CE embrionárias, sem que essas mesmas restrições possam ser ultrapassadas pelo recurso a CE de outra origem, poderá gerar uma graduação diferente de valores em função do tipo de embriões a utilizar, embora sem submissão dos princípios éticos aos objectivos científicos.

A análise seguinte enuncia os problemas éticos levantados pela investigação que utiliza CE em função da sua proveniência:

5.1. Utilização de células estaminais colhidas em tecidos adultos

Não se vêm identificando problemas específicos relacionados com a colheita de CE em tecidos adultos, embora sejam algumas vezes considerados no debate ético argumentos de justiça no uso de recursos financeiros que poderão vir a ser alocados para essa investigação em detrimento da sua aplicação em meios de tratamento já bem estabelecidos.

Na questão concreta da doação de células, considera-se a relevância do esclarecimento do dador sobre quais as finalidades do uso das células e sobre o facto de o seu gesto não implicar necessariamente benefícios directos para si. As reflexões sobre este tema concordam na necessidade de dever ser garantida a protecção da identidade dos intervenientes através do anonimato da dádiva, advogando-se também que os bancos de CE que possam vir a ser constituídos assegurem a confidencialidade dos seus registos.

Verifica-se também uma convergência de posições que exclui a comercialização das CE por parte do dador, à semelhança do que ocorre com a doação de órgãos ou de tecidos.

5.2. Utilização de células estaminais de sangue do cordão umbilical

A utilização de células estaminais de sangue do cordão umbilical para investigação tendo em vista o tratamento de casos de doença, não recolhe objecção quando se não verificam interesses, designadamente comerciais, que desviem os fins próprios da investigação e dos mesmos haja pleno esclarecimento e consentimento por parte dos progenitores do recém-nascido.

5.3. Utilização de células estaminais colhidas a partir de produtos de abortamento

O aborto espontâneo pode ocorrer na fase embrionária ou fetal. A interrupção do desenvolvimento intra-uterino do embrião ou do feto provoca inevitavelmente a sua morte, pelo que a obtenção de CE a partir de produtos de abortamento não tem suscitado relevantes problemas éticos, salvaguardado o consentimento explícito da mãe e a exclusão de exploração comercial.

5.4. Utilização de células estaminais provenientes de embriões produzidos especificamente para experimentação

A produção de embriões para fins específicos de investigação consiste em instrumentalizar a vida humana e o respeito que lhe é devido. Neste caso, o embrião deixa de ser um *fin em si* e transforma-se em coisa, objecto de investigação. Com esta fundamentação a produção de embriões humanos especificamente para fins experimentais é proibida na maioria dos países, embora haja excepções (como o Reino Unido, onde a legalização, que é justificada pela potencial geração de conhecimentos científicos insusceptíveis de serem obtidos por outros meios, se encontra regulada por condições muito estritas e só pode ser autorizada por uma entidade pública criada para o efeito).

5.5. Utilização de células estaminais provenientes de embriões excedentários

A existência de embriões excedentários é explicada por razões que foram referidas no Relatório do CNECV sobre Procriação Medicamente Assistida . Entre elas incluem-se: a necessidade de obter vários ovócitos e proteger a mulher de repetidas estimulações ováricas, tendo em vista o próprio êxito do acto terapêutico da fecundação *in vitro* e a alteração do projecto original dos progenitores que abandonam a ideia de implantar os embriões. Existem em consequência embriões que, por não serem objecto de transferência para o útero, são comumente identificados como excedentários ou supra-numerários mas a que essa condição não reduz nem faz perder a sua identidade e dignidade. A solução que aparece como mais conforme ao respeito que é devido a esses embriões, que se encontram congelados, é a sua adopção. Esta, que se tem configurado

como o seu melhor destino, só num pequeno número de casos vem alcançando esse objectivo beneficente de ser aceite em doação, facto que poderá ser eventualmente explicado por falta de esclarecimento público sobre a sua possibilidade. Foi, aliás, referido no Relatório-Parecer sobre a PMA que seria desejável promover uma ampla campanha de esclarecimento sobre a bondade desta adopção para implantação *in utero*, considerando-se igualmente muito oportuno que o diploma legal que venha a enquadrar a PMA realce esse destino desejável para os embriões excedentários. Mas uma vez que esta solução, até agora, não conseguiu de facto resolver o problema²⁰, há embriões na condição de excedentários, isto é, para os quais não se verifica um projecto de adopção que permita o seu desenvolvimento natural como ser humano.

Na consideração de um destino para os embriões congelados e abandonados pelos pais três possibilidades existem: manter a criopreservação indefinidamente, retirar os embriões da criopreservação e deixá-los morrer, ou permitir a sua utilização beneficente para a humanidade mediante a investigação de que se tornam objecto.

Na consideração desta última possibilidade, os embriões excedentários poderiam ser utilizados para investigação médica segundo regras estritas de acesso, por equipas acreditadas e com projectos científica e eticamente avaliados, aprovados e acompanhados, o que exigiria um enquadramento legal, com severas penas para os casos de infracção.

Esta proposta apoia-se em argumentos que são adiante enunciados, mas não se pode ignorar que levanta importantes objecções de natureza ética, as quais têm igualmente de considerar-se em consequente confronto de posições. Resulta deste confronto uma real oposição de perspectivas, que pode não ser susceptível de dar origem a um consenso ou a uma conciliação durável. Esta situação mostra que existem na sociedade sensibilidades éticas bastante diferentes, o que reforça a exigência do respeito pelas convicções alheias. Por outro lado, o desacordo em matéria tão complexa mostra que nenhuma solução é tão evidente que possa sem dificuldade fazer a unanimidade à sua volta.

²⁰ Nos EUA, menos de 3% (cerca de 3.000) dos embriões criopreservados foram doados até Janeiro de 2004.

a) Argumentos éticos a favor da utilização de embriões excedentários para recolha e investigação de CE

A nobreza da intervenção médica para aliviar o sofrimento humano requer investigação. A utilização de embriões excedentários para fins de investigação apoia-se em duas razões ponderosas que a tornam preferível ao puro e simples abandono dos embriões: a dignidade e a solidariedade.

A dignidade, em primeiro lugar. Parece mais digno que, em alternativa a uma destruição certa, as células de um embrião sirvam para o progresso do conhecimento científico, com a legítima expectativa de benefícios de tipo terapêutico para a espécie humana. Por outro lado, mesmo assumindo que a produção de embriões excedentários seja julgada em si como resultando de um acto não ético, a questão permanece: não será mais ético, ou mais digno, considerar estes “excedentes” úteis para a espécie? Do mesmo modo, assumindo-se também que o ideal consiste em reduzir o mais possível a produção de embriões excedentários, pode-se no entanto considerar que é eticamente bom ou, pelo menos, não constituirá mal, fazer uso de elementos da massa celular interna de embriões para fins de investigação. Este procedimento exige uma prévia avaliação ética da relevância das suas finalidades, assim como o consentimento explícito dos progenitores, e exclui toda a possibilidade de comercialização.

A solidariedade, em seguida. Esta razão vai ao encontro de uma real preocupação pela intersubjectividade no contexto de uma vida partilhada; aliás, filósofos tais como Habermas sublinharam a necessidade de promover o bem não só individual, mas colectivo da comunidade humana à qual pertencemos. A solidariedade é em si um valor ético. Assim, tendo em conta o progresso do conhecimento e o seu possível ou provável impacto na melhoria da posição dos diagnósticos e dos meios terapêuticos, pode-se considerar como um bem que a massa celular interna dos embriões excedentários seja utilizada para investigação, observando-se o consentimento por parte dos responsáveis legais dos embriões utilizados. Os embriões tornar-se-ão deste modo parte activa de um acto de solidariedade para com todos os indivíduos da espécie humana, esperando que do progresso da ciência e da terapêutica resulte uma melhoria ou a recuperação do seu estado de saúde.

Na medida em que a dádiva de embriões é um acto solidário, o seu valor beneficente exclui que as linhas celulares deles derivadas sejam objecto de comercialização.

Os pontos de vista que consideram haver valor ético na utilização de embriões criopreservados para fins de investigação, verificando-se a sua destruição, consideram ainda que não sendo os investigadores responsáveis pela sua condição de excedentários, eles não fazem senão tornar correctamente útil aquilo que está destinado a uma morte certa. Com ou sem esta utilização, os embriões excedentários sem projecto parental serão de todo o modo destruídos a curto ou longo prazo. A aplicação do critério do utilitarismo não é então considerada como o que provoca a morte desses embriões, mas como a possibilidade de transformar, correcta e saudavelmente, num benefício para toda a humanidade aquilo que não possuía nenhum projecto existencial, nenhuma razão positiva de ser. Esta posição considera a posição adversa como representando um «purismo» ético que acaba por reverter-se contra o bem possível da comunidade humana.

b) Argumentos éticos contrários à utilização de embriões excedentários para recolha e investigação de CE

A avaliação que considera não ética a utilização de embriões excedentários para fins de investigação baseia-se fundamentalmente na exigência de respeito que o embrião, seja ele criopreservado ou não, merece em função daquilo que ele é. Considera-se o embrião como sendo já um membro da família humana, dotado de um património genético praticamente não susceptível de repetição na história da humanidade (exceptuando-se os eventuais e indesejáveis casos de clonagem). O embrião é considerado como revestido de toda a dignidade que o ser humano merece, uma vez que, se lhe forem concedidas as condições de desenvolvimento, estará em condição de dar origem a um indivíduo adulto.

Esta posição considera que o valor de um ser humano não depende do estado de desenvolvimento em que se encontra, mas que este valor lhe é inerente e é inviolável. É por isso que esta tese julga a sua eventual utilização para fins de investigação a expressão de uma clara instrumentalização, que não respeita a condição de fim-em-si que caracteriza todo o ser humano. Nesta perspectiva só seria ética a utilização do embrião que não levaria à sua destruição.

Por outro lado, a mesma posição considera que a morte de um ser humano qualquer participa da dignidade da sua existência e não precisa, para ser «digna», de servir para qualquer coisa, ou para fins humanitários. Denuncia-se então nesta forma de

utilitarismo uma falta de respeito pela dignidade da vida do embrião. É verdade, contudo, que um ser humano adulto e consciente cuja morte está prevista a curto prazo pode considerar, para ele próprio, que a sua morte será mais «útil» se serve as finalidades filantrópicas inerentes à investigação científica. Só o próprio pode, porém, decidir assumir esta atitude, mas ninguém pode impô-la a outros, e ainda menos aos «incapazes». Um embrião congelado não é dotado do exercício da consciência livre e autónoma. São por isso os outros que decidem faze-lo servir para o bem de todos, considerando a sua utilização e consequente destruição como conforme «à comunidade humana» à qual pertencemos. Mas este raciocínio não escapa a uma instrumentalização do ser humano que o embrião é, em proveito de um bem futuro de que ele será, à partida e sem o seu consentimento, excluído.

A existência de embriões excedentários acarreta uma anomalia ética. Muitos deles são destinados a uma morte certa. Mas para ser digna, julga-se nesta perspectiva, a morte não precisa de ser «útil». A dignidade da morte não exige a sua utilidade para os outros, uma vez que a morte comporta em si mesma a própria dignidade da vida que se extingue. Deste ponto de vista, instrumentalizar a morte, seja ela a de um embrião criopreservado ou de um ser humano qualquer, acrescenta uma outra anomalia ética à anomalia da sua existência. Não será tornando úteis a sua existência e a sua morte que o embrião excedentário virá «justificada» a anomalia ética que presidiu ao seu aparecimento. Noutros termos, a morte não precisa de ser socialmente útil para receber uma dignidade de que, sem esta utilidade, seria privada. Será por conseguinte mais correcto deixar morrer o embrião destinado a uma morte certa (ou prolongar a sua vida até ao encontro de um projecto de adopção intra-uterina, encontro que, nas condições sociais actuais, é pouco verosímil). Considera-se então como errada a tese que mede, no embrião, a maior dignidade e a maior marca de solidariedade pela sua utilidade para nós. Esta tese acaba por voltar, a partir das teses utilitaristas, à instrumentalização do ser humano. Ela constitui uma aplicação rigorosa do princípio sem o qual não haveria ética: o fim não justifica os meios. A segunda posição que se expõe não ignora todavia que muito pior do que a utilização de embriões excedentários seria a criação de embriões para fins de investigação.

Deve mencionar-se, ainda que brevemente, uma terceira perspectiva que considera não haver obstáculos éticos à utilização dos embriões excedentários para fins de investigação. A fundamentação decorre do facto de ser assumido, por parte dos seus

defensores, que o embrião, por só conter células totipotenciais, ainda não é um indivíduo e, portanto, ainda não pode ser um ser humano. Esta posição ignora, assim, a dimensão de temporalidade e de historicidade que afecta a vida humana durante *todo* o seu desenvolvimento.

5.6. Utilização de células estaminais de embriões obtidos por clonagem somática

A clonagem somática para fins terapêuticos, encontra-se num estágio experimental muito precoce e as aplicações que se antecipam correspondem a hipóteses.

Dado que o CNECV prepara um Relatório-Parecer especificamente dedicado às questões éticas suscitadas pela clonagem, parece mais oportuno, para evitar inúteis sobreposições e repetições, remeter para este Documento.

Uma observação importante não pode contudo ser preterida. Do ponto de vista ético, a avaliação da possibilidade de recolher células estaminais do produto da clonagem depende do estatuto que se reconhece a este produto.

5.7. Supervisão da investigação em células estaminais

Na ponderação dos interesses que decorrem da investigação realizada em CE e, designadamente, como seu resultado, o patenteamento de linhas celulares delas derivadas, sobreleva o valor ético do bem público sobre quaisquer outros. Isso justifica que venha sendo advogado, de um modo consensual, que a investigação em CE seja objecto de acompanhamento por uma entidade pública idónea, que assegure o máximo de rigor e de transparência na certificação das equipas de investigação e na avaliação ética dos projectos que se propõem desenvolver.

6. DEFINIÇÃO DE TERMOS

Blastocisto – Fase do desenvolvimento embrionário que se inicia cerca do 5º dia após a fecundação com o aparecimento de espaços ocupados por líquido entre os blastómeros que irão confluir no blastocelo. A curto prazo, as células do blastocisto vão organizar-se em dois grupos celulares, sendo assim visíveis, pela primeira vez, aspectos de diferenciação celular. Forma-se uma camada externa de células designada trofoblasto,

destinada a diferenciar-se na parte fetal da placenta e estruturas que ligam o embrião e o feto à corrente sanguínea materna e uma parte interna designada MCI ou embrioblasto. Nesta fase, o embrião é constituído por cerca de 150 a 200 células. Das células do embrioblasto vão derivar as estruturas do ser humano na sua vida intrauterina e extrauterina.

Células estaminais – Células com capacidade para se multiplicarem indefinidamente, de modo a manterem-se como estaminais e para se diferenciarem em diversos tipos de células, em função dos factores indutores da diferenciação presentes no ambiente pericelular.

Células estaminais adultas – Células indiferenciadas encontradas em tecidos diferenciados que se podem, por um lado autoreplicar e, por outro, diferenciar em todos os tipos de células do tecido de que foram isoladas.

Células estaminais embrionárias – CE com origem na MCI de um embrião que se podem diferenciar em todos os tipos de células do organismo após diferenciação.

Células estaminais hematopoiéticas – Células que originam as células presentes no sangue.

Células estaminais progenitoras – Células cuja progenia terminal consiste num único tipo de célula.

Células totipotentes – Células totalmente indiferenciadas, que podem dar origem a todas as células de um organismo e aos seus anexos embrionários (vg. zigoto, primeiros blastómeros do embrião, até à fase de mórula, com 16 células).

Células pluripotentes – Células do embrião que podem dar origem a um organismo completo mas não aos seus anexos embrionários (v.g., células da MCI).

Células multipotentes – Células que podem dar origem a diversos tecidos (v.g., CE do adulto).

Clonagem – Processo pelo qual se reproduzem moléculas, células ou organismos iguais entre si e a um exemplar único inicial.

Clonagem humana – Conjunto de procedimentos destinados a obter seres humanos geneticamente idênticos uns aos outros, no que respeita, pelo menos, ao conteúdo de genes localizados no núcleo.

Clonagem embrionária – Obtenção de indivíduos por divisão das células de um embrião enquanto se mantiverem totipotenciais ou pluripotenciais.

Clonagem somática – Obtenção de indivíduos por transplantação do núcleo diplóide de uma célula somática de um indivíduo para o citoplasma de um ovócito previamente enucleado.

Clonagem reprodutiva – Obtenção de embriões por clonagem somática e sua implantação intra-uterina para se virem a desenvolver como fetos e originarem novos indivíduos.

Clonagem terapêutica – Obtenção de embriões e posterior desenvolvimento "in vitro" até à fase de blastocisto. Da MCI dos blastocistos, são colhidas células pluripotentes para serem usadas para fins terapêuticos, eventualmente após a indução específica da diferenciação no tipo de células ou tecidos necessários para o tratamento.

Clone – Conjunto de células com as mesmas características genéticas formado por divisões sucessivas, a partir de uma única célula inicial (a célula estaminal).

Cordão umbilical (sangue) – Sangue placentar residual obtido do cordão umbilical de um recém-nascido portador de CE.

Cultura celular – Metodologia que permite manter células vivas e em divisão em meio nutritivo artificial (meio de cultura), *in vitro*.

Desdiferenciação – Processo pelo qual uma célula diferenciada mobilizada do seu tecido original e transposta para outro tecido ou colocada em cultura adquire características próprias das células de outros tecidos.

Diagnóstico genético pré-implantatório – Conjunto de procedimentos destinados a realizar estudos genéticos (cromossômicos ou gênicos) em glóbulos polares colhidos do zigoto, ou em um ou dois blastómeros colhidos do embrião de 6 a 8 células. Para esta finalidade, o embrião é obtido por fecundação "in vitro", estando indicada a injeção intracitoplasmática do espermatozóide.

Diferenciação – Processo pelo qual uma célula indiferenciada adquire características próprias especializadas (v.g., células nervosas, musculares, hepáticas, de revestimento epitelial).

Diploidia – Condição em que as células possuem 23 pares de cromossomas.

DNA – Ácido desoxirribonucleico, Estrutura bicatena, formada por duas cadeias constituídas por adenina, timina, citosina e guanina, enroladas em hélice e de modo que em frente a uma timina fica na cadeia complementar uma adenina e em frente a uma citosina fica na cadeia complementar uma guanina. A sequência de nucleótidos na cadeia de DNA representa a informação genética.

Divisão celular – Processo pelo qual uma célula se divide e origina duas células

Ectoderme – Camada de células derivada da MCI do blastocisto que ocupa a posição superior do embrião na fase de folheto trilaminar. Origina, nomeadamente, as células nervosas, os nervos e a camada superficial da pele.

Embrião – Período do desenvolvimento dos seres humanos que se estende desde a fase de ovo ou zigoto até à 8ª semana. A partir da 8ª semana, o ser humano em desenvolvimento designa-se por feto.

Endoderme – Camada de células derivada da MCI do blastocisto que ocupa a posição inferior do embrião na fase de folheto trilaminar, anexa ao blastocelo. Origina, nomeadamente, o revestimento da árvore respiratória e o parênquima pulmonar e o revestimento epitelial do tubo digestivo e os seus órgãos anexos (v.g., fígado e pâncreas).

Feto – Ver “Embrião”-

Gene – Unidade de hereditariedade. Sequência da cadeia nucleotídica de DNA capaz de transmitir informação genética e de expressar essa informação por codificação de uma proteína.

Haploidia – Condição encontrada nos gametas (ovócitos e espermatozóides) em que as células possuem apenas uma cópia de cada cromossoma, ou seja 23 cromossomas.

Histocompatibilidade – Sistema de identificação do “self” e “not-self” de um indivíduo, baseado nas características imunológicas das células e que permite a sua tolerância ou rejeição.

“Imprinting genómico” – Processo pelo qual um dos dois alelos que ocupam um *locus* (lugar ocupado por um gene num par de cromossomas homólogos) tem expressão diferente do outro alelo, em função do sexo do progenitor de que foi herdado (origem paterna ou materna). Como consequência, o contributo paterno e materno para o genoma do zigoto (em termos funcionais) pode não ser equivalente, provavelmente devido a graus de metilação diferentes.

Massa celular interna – Componente do blastocisto constituída por células indiferenciadas localizadas no interior do blastocisto (células estaminais) que originam os três folhetos embrionários (ectoderme, mesoderme e endoderme) e todas as células e tecidos do organismo.

Medicina Regenerativa – Método de tratamento médico que assenta na indução da diferenciação de CE de modo a diferenciarem-se em tecidos ou tipos celulares específicos destinados a reparar tecidos degenerados ou mortos ou a substituir populações celulares em falta.

Mesoderme – Camada de células derivada da MCI do blastocisto que ocupa a posição intermédia do embrião na fase de folheto trilaminar, entre a ectoderme e a endoderme. Origina tecidos conjuntivos, ósseos e musculares.

Ovo ou zigoto – Célula diplóide (com 2n cromossomas, ou seja 46 cromossomas) resultante da fecundação de um ovócito por um espermatozóide.

Plasticidade – Capacidade das CE para originarem diversos tipos celulares diferenciados.

Proliferação celular – Expansão de uma população celular por divisão sucessiva de cada célula em duas células filhas.

Singamia – Fusão dos pró-núcleos masculino e feminino.

Telomerase – Enzima que permite a reconstituição do comprimento dos telómeros (topos dos cromossomas) após cada divisão mitótica das células, o que possibilita um número ilimitado de divisões.

Transplantação autóloga – Transplantação em que o enxerto tem origem no próprio receptor do enxerto

Transplantação alogénica – Transplantação de células de um indivíduo para outro indivíduo da mesma espécie.

Transdiferenciação – Propriedade que decorre da plasticidade de certos elementos celulares (v.g., células da medula óssea) que podem converter-se em elementos celulares adultos de natureza distinta (músculo esquelético, SNC) com recurso a modulação por factores de crescimento.

Trofoblasto – Tecido extra-embriónico responsável pela implantação do embrião, que se desenvolve em placenta.

7. BIBLIOGRAFIA

7.1 Referências

Andrews P.M. 1998. Teratocarcinomas and human embryology: pluripotent human EC lines. Review article. *APMIS* **106**: 158-167.

Arenas E. 2002. Stem cells in the treatment of Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* **57**:795-808.

Assady S., Maor G., Amit M., Itskovitz-Eldor J., et al. 2001. Insulin-production by human embryonic stem cells. *Diabetes*. **50**: 1691-1697.

Biffi A., et al. 2004. Correction of metachromatic leukodystrophy in the mouse model by transplantation of genetically modified hematopoietic stem cells. *J Clin Invest*. **113**:1118-1129.

Bjorklund A., Lindvall O. 2000. Cell replacement therapies for central nervous system disorders". *Nature Neurosciences*. **3**: 537-544.

Brivanlou A.H., Gage F.H., Jaenisch R., et al. 2003. Stem cell: settings standards for human embryonic stem cells. *Science*. **300**:913-916.

Cibelli et al., 2002. Parthenogenetic stem cells in nonhumans primates. *Science*. **295**: 819.

Edgar D.H., et al. 2000. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation. *Hum Reprod*. **15**: 175-179.

Geijsen N., et al. 2004. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature*., 427:148-154.

Gerami-Naini B., et al. Trophoblast differentiation in embryoid bodies derived from human embryonic stem cells. *Endocrinology*. 2004;145:1517-24)

Ghostine S., Carrion C., Souza L.C., et al. 2002. Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction. *Circulation*. **106**: 1131-1136.

Gosden R., et al., 2003. Rare congenital disorders, imprinted genes and assisted reproductive technology. *Lancet*. **361**; 1975-1977.

Johnson J., et al. 2005. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell*. 122:303-315.

Hagege A.A., Carrion C., Menasch P., et al. 2003. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction *Lancet*. **361**: 491-492.

Hwang W.S., Ryu Y.J., Park J.H. et al. 2004. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science*. **303**: 1669-1674.

Johansson C.B., et al. 1999. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell*. **96**:25-34.

Kim J.H., et al. 2002. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* **418**: 50-56.

Kukekov R. 1999. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain. *Exp Neurol*. **156**: 333-344.

Landry D.W. & Zucker H.Á. 2004. Embryonic death and the creation of human embryonic stem cells. *J Clin Invest*. **114**: 1184-1186.

Lumelsky N., et al. 2001. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*. 292:1389-1394.

Lyn H. et al. 2003. Multilineage potential of homozygous stem cells derived from metaphase II oocytes. *Stem Cells* **21**: 152-161.

McHugh P.R. 2005. Zygote and clonote – the ethical use of embryonic stem cells. *N Engl J Med*. **351**: 209-211.

Murry C.E., Soonpaa M.H., Reinecke H., et al. 2004. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarction *Nature*. 428: 668-674.

Odorico J.S., Kaufman J., Thomson J.Á. 2001. Multilineage differentiation from human embryonic stem cells. *Stem Cells*. **19**: 193-204.

Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. 2001. Mobilized bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. **410**: 701-705.

Orlic D. et al. 2001. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **98**:10344–10349.

Perry A.C.F. 2005. Progress in human nuclear-transfer cloning. *N Engl J Med*. **353**: 87-88.

Pittenger M.F., et al. 2000. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma. *Curr Top Microbiol Immunol*. **251**:3-11.

Planat-Bernard V., Silvestre J.S., Cousin B. et al. 2004. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. **109**: 656-673.

Sandel M.J. 2005. Embryo ethics – the moral logic of stem cell research. *N Engl J Med*. **351**: 207-209.

Sato N., et al. 2004. Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *Nat Med*. **10**:55-63)

Thomson J.Á., Itskovitz-Eldor, Shapiro S.S., et al. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. **282**: 1145-1147.

Vats A, Bielby R.C., Tolley N.S., et al. 2005. Stem cells. *Lancet*. **366**: 592-602.

7.2 Outras leituras

Carvalho, A. S. 2003. Clonagem e Investigação em Células Estaminais: Encruzilhada da Técnica e da Ética”. Tese de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto.

Comission Consultive Nationale d’Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. 2003. La recherché sur les embryons. Cahiers de la C.N.E., fascicule VIII., Luxembourg.

Comité Asesor de Ética en la Investigación Científica y Tecnológica. 2003. La Investigación sobre Células Troncales. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.

Draper, J.S., Andrews, P.W. 2002. Embryonic stem cells: advances toward potential therapeutic use. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* **14**: 309-315.

ESHRE Taskforce on Ethics and Law. 2002. Stem Cells. *Human Reproduction*. **17**: 1409-1410.

European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE). 2000. Opinion n° 15 Regarding Ethical Aspects of Human Stem Cell Research and Use.

http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis15_en.pdf

National Bioethics Advisory Commission (NBAC). 1999. Ethical Issues in Human Stem Cell Research. Rockville, Maryland, USA

<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/stemcell.pdf>

Groupe de Travail du CIB sur les Aspects Ethiques des Recherches sur les Cellules Souches Embryonnaires. 2001. L’utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche therapeutique”. A. M Smith e M Revel (Coord.). UNESCO.

The President's Council on Bioethics 2004. Monitoring Stem Cell Research. Washington.

http://bioethics.gov/reports/stemcell/pcbe_final_version_monitoring_stem_cell_research.pdf

The President's Council on Bioethics 2004. Alternative sources of pluripotent stem cells. Washington.

http://bioethics.gov/reports/white_paper/alternative_sources_white_paper.pdf

Snow N. E. 2003. Stem Cells Research. New Frontiers in Science and Ethics. Ed. University of Notre Dame Press, Notre Dame, Indiana, USA.

Nuffield Council on Bioethics (NCB). Abril 2000. Stem Cell Therapy: the Ethical Issues. London, UK.

http://www.nuffieldbioethics.org/filelibrary/doc/stem_cell_therapy2.doc

Paul, G., Li, J-Y., Brundin, P. 2002. Stem cells: hype or hope? Drug Discover Today 7: 295-302.

Holm, S. 2002. Going to the roots of the stem cell controversy. Bioethics 6: 493-507.