

ANDRÉ ARAÚJO FERREIRA

**REFLEXÕES SOBRE AS DIRETRIZES BIOÉTICAS NO USO DE CÉLULAS PLURIPOTENTES
INDUZIDAS (iPS)**

JOINVILLE

2013

ANDRÉ ARAÚJO FERREIRA

**REFLEXÕES SOBRE AS DIRETRIZES BIOÉTICAS NO USO DE CÉLULAS PLURIPOTENTES
INDUZIDAS (iPS)**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville. Orientador: Prof. Dr. Carlos José Serapião.

JOINVILLE

2013

RESUMO

As atuais normas que envolvem as pesquisas com células-tronco principalmente as pluripotentes induzidas (iPS) necessitam encontrar suas diretrizes éticas devido à significativa interferência na vida humana, atual e futura. Através de revisão da literatura referente às tecnologias e aos preceitos bioéticos principalmente na modalidade não terapêutica do uso das células-tronco induzidas, procurou-se evidenciar os estudos existentes sobre o assunto, através da análise das publicações selecionadas. Após uma reflexão sobre os fundamentos da tecnologia resultante e do destino dos conhecimentos obtidos pelos estudos científicos realizados, concluiu-se que as conseqüências éticas para a sociedade divergem quando se utiliza diferentes origens das células pluripotentes, todavia permanecem evidentes os riscos bioéticos potenciais de sua utilização, quando se vislumbra o livre uso da tecnologia com finalidades não terapêuticas.

Palavras chave: células pluripotentes induzidas, bioética, biotecnologia.

ABSTRACT

The current rules involving research with stem cells mainly induced pluripotent (iPS) need to find their ethical guidelines due to significant interference in human life, present and future. By reviewing the literature related to technologies and bioethical precepts mainly in the form of non-therapeutic use of stem cells induced, tried to highlight existing studies on the subject, through the analysis of selected publications. After a reflection on the fundamentals of the technology and the resulting fate of the knowledge obtained by scientific studies, it was concluded that ethical consequences for society differ when using different sources of stem cells, however, remain evident bioethical potential risks of its use when one sees the free use of technology with non-therapeutic purposes.

Keywords: induced pluripotent stem cells, bioethics, biotechnology.

Lista de abreviaturas e siglas

(ES) - Celula-tronco

(ESC) - células-tronco embrionárias

(iPS) - células pluripotentes induzidas

(ASC) - células estaminais somáticas ou adultas

(ICM) - massa celular interna

(FIV) - fertilização in vitro

(MSC) célula-tronco mesenquimal

(SCNT) - transferência nuclear de células somáticas

(UCB) - sangue do cordão umbilical

(FSC) - célula-tronco fetal

(ANT) – transferência nuclear alterada

(ISSCR) - Sociedade Internacional para Pesquisa com Células-tronco

(OAR) – reprodução assistida

SUMÁRIO

1 Introdução:.....	6
2 Objetivos:	7
3 Revisão:	9
3.1. Células-Tronco	9
3.2- Métodos de obtenção de células-tronco	13
3.3- Células-tronco embrionárias	16
3.4 - Células-tronco somáticas	17
3.5 - Células-tronco pluripotentes induzidas	17
3.6 - A Bioética e o uso de células-tronco	20
3.7 - Regulamentações do uso e pesquisa com células-tronco pelo mundo.....	32
3.8 - Usos terapêuticos das células-tronco	36
3.9 - Usos não terapêuticos das células-tronco.....	36
4 Metodologia:	37
5 Resultados:.....	39
6 Discussão :	43
7 Conclusão:.....	53
Referências:	55

1 Introdução

Neste momento da sociedade mundial, caracterizado por múltiplas controvérsias éticas, os debates envolvendo a população como um todo, são importantes para que esta sociedade, moralmente complexa, expressando diversificados conceitos do bem, idéias antagônicas de justiça, e nenhuma definição completa do que poderíamos caracterizar como uma “vida boa”, aceite dialogar com eficientes veículos de comunicação visando alcançar um progressivo conhecimento sobre nosso patrimônio cultural. Isto poderia nos conduzir a importantes e variadas contribuições a partir de novas idéias e novas ações políticas.

Aceitar o desafio de nosso direcionamento e redirecionamento, de nos avaliar e reavaliar, de julgar e rever, acaba se constituindo numa necessidade irrefutável, sobretudo nestes últimos anos caracterizados por rápidas e extraordinárias contribuições da ciência e das suas conseqüências tecnológicas.

As chamadas fronteiras biológicas que passaram a se deslocar com incrível velocidade, fazem com que não seja surpresa, a existência de numerosas controvérsias éticas resultantes das múltiplas variáveis que envolvem estes novos poderes científicos.

Tais discussões refletem uma tentativa multilateral e transdisciplinar de redesenhar um futuro que seja consistente com os valores morais, e de modo mais significativo, com o extraordinário patrimônio cultural acumulado.

Já se falam numa “bioética progressista”, defendida por seus seguidores, como sendo capaz de criar atitudes distintas frente a novos desafios, a qual olharia os avanços científicos como elementos fundamentais no desenvolvimento das condições da humanidade (MORENO, 2010)

Essa ciência que se desenvolveu através de metodologias extremamente complexas, capazes de fazer nascer e evoluir objetos externos mostra-se ao mesmo tempo incapaz de se pensar, e com isso se conhecer.

Surge a idéia de que a atividade reflexiva do objeto científico sobre si mesmo seria quase impossível, pois que os métodos científicos conduziram a uma

separação ou até mesmo um antagonismo no pensar o objeto concreto, frente à filosofia e à moral.

As grandes soluções prometidas reiteradamente pela ciência e esperada pela humanidade, com fundamentos na razão e no humanismo, acabaram se transformando em problemas essenciais, com escassas interpretações quanto ao porvir.

EDGAR MORIN enumera suas observações iniciais através do que ele chama de teses: 1. A relação entre ciência e técnica passou a ser dominante e indissolúvel. 2. É necessário o desenvolvimento de uma filosofia da ciência. 3. Há uma pluralidade nos imperativos éticos. 4. Existem desenvolvimentos manipuladores arriscados quanto à pessoa humana. 5. Estamos, na Bioética, condenados a compromissos provisórios... Conclui parodiando: "a ciência é um processo sério demais para ser deixado somente nas mãos dos cientistas" (MORIN, 1982)

É oportuno, portanto, utilizando um exemplo ainda pouco trabalhado em seus aspectos éticos e no que concerne aos riscos potenciais à "identidade da pessoa", conhecer e interpretar alguns marcos bibliográficos sobre esta questão.

ADORNO, em seu livro "Bioética y Dignidad de la Persona", afirma: "O ser humano é o único sobre a Terra que possui um grau de individualidade tal que lhe permite dizer "eu", distinguindo-se dos demais, por ser ele mesmo, existir como "pessoa". O atual desenvolvimento da biotecnologia, com manipulações tecnológicas que incluem engenharia genética, farmacologia, inteligência artificial, nanotecnologia, citogenética etc , apresentam riscos também para a personalidade humana".(ADORNO, 2012)

2 Objetivos

Geral: Neste trabalho procura-se verificar se as atuais diretrizes da Bioética contemplam em sua análise e julgamento de fundamentos morais, pesquisas que envolvem o uso de células pluripotentes induzidas.

Específico: Analisar, à luz da Bioética, se as pesquisas que envolvem o uso de células-tronco, especialmente as células pluripotentes induzidas (iPS) em seu “modelo não terapêutico”, estariam sendo conduzidas sob a tutela dos preceitos bioéticos, considerando seu grande potencial de interferência na vida da humanidade.

3 Revisão

3.1 Células-Tronco

No conceito de Rehen e Paulsen (2007) células-tronco são células não especializadas com capacidade de se dividir e originar tanto células idênticas a elas, quanto outras, mais especializadas e capazes de formar diferentes tecidos e órgãos (ZACHARIAS et al., 2011), (SCHWINDT; BARNABÉ;MELLO 2005). O mecanismo para desempenharem estas funções ainda não está completamente elucidado, embora alguns aspectos importantes já sejam conhecidos. (MOTA; SOARES; SANTOS, 2005).

São definidas por sua dupla capacidade de simultaneamente agir em dois processos distintos: a auto-renovação e a diferenciação celular (MONTI et al., 2012).

As células-tronco são as células responsáveis pelo abastecimento celular do organismo. Elas suprem o corpo com novas células, livrando-o das antigas já com o DNA desgastado, com acúmulo de proteínas mal formadas, ou encurtamento dos telômeros. Elas também fazem cópias de si mesmas, reabastecendo suas próprias fileiras no processo. (WEHRWEIN, 2012).

As primeiras linhagens de células-tronco embrionárias foram derivadas em 1981, a partir de embriões de camundongo. Mas devido a impasses de ordem legal e ética somente em 1988, com os trabalhos de John Gearhart (SHAMBLOTT, 1998) e James A. Thomson foram obtidas as primeiras linhagens de células-tronco embrionárias humanas (THOMSON, 1998), expandidas e congeladas sendo até hoje utilizadas em pesquisas.

A diferença fundamental entre as plataformas biológicas de células estaminais, ou seja, células-tronco, é definida pela potência celular. Linhas celulares parentais igualmente capazes de auto-renovação e de divisão celular assimétrica têm diferentes capacidades de diferenciação em tipos de células e tecidos alvo, como por exemplo, as células estaminais embrionárias. Estas células são pluripotentes e capazes de dar origem a todos os tecidos do organismo em desenvolvimento e em todas as três camadas germinais embrionárias, quando permitido, para diferenciar dentro do microambiente apropriado. Em contraste, as células estaminais adultas

são multipotentes e dão origem a tipos de células especializadas, tipo restrito a uma camada de germe embrionário, como por exemplo, incluem as células-tronco neurais, que se desenvolvem apenas em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. As células-tronco musculares são ainda mais especializadas, estas células unipotentes produzem apenas células musculares (WAGERS, 2004), mesmo quando cultivadas dentro de um ambiente protetor embrionário.

Notavelmente, essas duas classificações são distintas de totipotência, que é definida como a capacidade de dar origem à autonomia de um animal adulto, através da produção de ambos tecidos: embrionário e extra-embrião, permitindo o desenvolvimento de gestação completa. Estes tipos de células somente são encontrados no embrião, tornando-se células corpóreas ou não (WEHRWEIN, 2012). Deste modo, a potência celular representa um espectro de capacidade biológica em que as células que são menos diferenciadas possuem um maior grau de maleabilidade e capacidade tecnológica para aplicações biomédicas, à custa de um aumento das preocupações éticas com as fontes das quais são derivadas. (ZACHARIAS et al., 2011)

Desde o primeiro momento em que foram isoladas, as células-tronco embrionárias humanas passaram a dominar o panorama das células-tronco e ainda são atualmente consideradas como "padrão-ouro." (ZACHARIAS et al.2011).

A terapia com células-tronco tem sido proposta como tratamento para muitas doenças como, por exemplo, traumas na coluna vertebral, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, paralisia cerebral, esclerose múltipla, diabetes tipo I, regeneração pós-infarto do miocárdio (PEPPER, 2010).

Alguns tipos de terapias baseadas no uso destas células têm sido usados com muito sucesso desde os anos 50, como as terapias de transplante de medula. Outras formas de terapia celular atualmente utilizadas constam do tratamento de queimados, feridas na córnea e em problemas ortopédicos. Estas terapias têm sido repetidamente testadas e verificadas através de rigorosos controles clínicos (PEPPER, 2010).

Não é para se admirar que o aproveitamento das células-tronco, seja visto como um caminho possível na correção ou manutenção de tecidos e órgãos em falência, visando talvez retardar o declínio físico geral imposto pela velhice.

Como um local para atuação de células-tronco ativas, os músculos mais velhos poderiam se tornar mais fortes, a falência do cérebro poderia tornar-se menos propensa a lapsos cognitivos e a medula óssea poderia, com a idade, ser melhor capaz de produzir células B e T de combate às infecções.

As células-tronco em uma pessoa mais velha não são as mesmas que as de alguém mais jovem. Elas tendem a ser menos produtivas e menos confiáveis, e tornam-se mais lentas e menos previsíveis quando se trata de reposição de células afetadas por doença, lesão ou senescência - e os tecidos que se servem delas menos saudáveis e vitalizados.

Em outras palavras, as células estaminais são proeminentes na biologia do envelhecimento. Se as células-tronco pudessem ser produzidas em pessoas mais velhas, nas mesmas condições que em jovens, poderiam manter a sua eficácia e talvez ossos quebrados e ferimentos na pele pudessem ser curados mais rapidamente e, com o tempo, poderíamos ser capazes de tratar as condições da velhice, como por exemplo: a demência e doenças cardíacas. (WEHRWEIN, 2012).

O envelhecimento afeta também, outros tipos de células-tronco e de diferentes maneiras, como acontece com as células-tronco formadoras de sangue (hematopoiética). Com as células estaminais da medula óssea ocorre uma mudança no sentido de se tornarem células mais mielóides e menos linfóides, aquelas que geram células T e B. Esta mudança pode ajudar a explicar por que as pessoas mais velhas são mais propensas a desenvolver leucemia mielóide e são mais vulneráveis às infecções.

Da mesma forma, de acordo com um estudo de Mark LaBarge, biólogo celular do Lawrence Berkeley National Laboratory (YARRIS, 2012) na Califórnia, as células-tronco dos mais velhos localizadas no tecido mamário humano tendem a produzir menos supressor de tumor de células mioepiteliais do que as células-tronco mais jovens. Em ambos os casos, o número de células estaminais pode permanecer a mesma, ou mesmo aumentar, com a idade.

Com o cérebro e os cabelos, parece haver uma história diferente. O conjunto de células estaminais disponíveis começa a se reduzir. Com efeito, o declínio cognitivo e sensorial da velhice tem sido associado a uma redução no número de células estaminais neurais, afetando a produção de novas células cerebrais. E menos células-tronco produtoras dos melanócitos reduz a produção de melanina que leva os cabelos à condição de grisalhos, um dos sinais mais evidentes do “status sênior”.

Utilizando estudos semelhantes, outros investigadores têm ampliado a descoberta de tipos diferentes de células estaminais. (CARLSON e CONBOY, 2007) em um trabalho sobre a perda da capacidade de regeneração de células estaminais em nichos envelhecidos oferece uma hipótese para explicar esse efeito. Ela observou que as células-tronco são normalmente quiescentes. "Elas têm um talento para se sentar calmamente e ficar esperando", diz ela. No tecido velho, sinais são transmitidos para que as células-tronco “continuem a sentar-se calmamente e não fazer nada". Mas com estímulos adequados pode-se mudar este seu ambiente.

Outro aspecto do ambiente das células-tronco é o envelhecimento das células normais. Células senescentes secretam uma variedade de moléculas de sinalização, tais como citocinas e quimiocinas, proteínas como fatores de crescimento, e enzimas como as proteases. Segundo Rodier e Campisi (2011) que estuda a senescência do Instituto Buck de Pesquisa do Envelhecimento em Novato, Califórnia, as citocinas podem atuar diretamente sobre as células-tronco para restringir sua proliferação e versatilidade, e as proteases podem degradar o ambiente extracelular. O transplante de células-tronco jovens em um local cheio de células mais velhas, algumas das quais são senescentes, provavelmente não vai funcionar muito bem, diz ela. "Há evidências de que as células senescentes no nicho vão ser uma parte importante da história do transplante de células-tronco." (RODIER e CAMPISI, 2011).

Então, tão entusiasta como os pesquisadores, estariam às células-tronco habilitadas a fazer velhos se tornar jovens novamente!

Eles estão bem conscientes de que este é um território novo, onde a melhor das intenções poderia facilmente ter conseqüências inesperadas. (WEHRWEIN, 2012).

As células estaminais embrionárias (ESC) e as células estaminais pluripotentes induzidas (iPS) têm a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula especializada do corpo humano e, portanto, seus derivados celulares oferecem um grande potencial para a medicina regenerativa. No entanto, a chave para a concretização deste potencial requer uma forte compreensão da biologia das células-tronco, técnicas para mantê-las, e estratégias para manipulação, para que haja a diferenciação das células de forma eficiente e em direção a um tipo de célula desejada. (KINGHAM; OREFFO, 2013)

Para Zacharias e colaboradores (2011), dado o envelhecimento da população dos Estados Unidos da América, a necessidade de intervenções específicas para doenças crônicas degenerativas vai se tornar cada vez mais urgente, estimulando assim ainda mais as pesquisas sobre tratamentos e soluções para doenças ligadas à destruição progressiva celular e tecidual.

As tecnologias que fazem uso das células-tronco estão avançando rapidamente em direção ao campo da medicina regenerativa, permitindo a produção de novos tecidos, o que proveria de novos recursos o diagnóstico e a terapêutica, superando o perfil de risco-benefício dos métodos convencionais de reparação como, por exemplo, transplante de órgão sólido e rejuvenescimento de tecidos. (ZACHARIAS et al.2011).

3.2 Métodos de obtenção de células-tronco

As células-tronco por suas origens podem ser adultas (ASC), embrionárias (ESC) e pluripotentes induzidas (iPS), sendo que alguns autores ainda acrescentam as células obtidas por transdiferenciação. (SANTOS; JUNCÁ, 2012). Suas fontes podem ser embrionárias e adultas, com um subgrupo - o fetal.

As células-tronco adultas fetais são encontradas nos tecidos fetais, porém mais imaturas e ainda pouco estimuladas. Recentes pesquisas demonstraram sua

presença no líquido amniótico. (TAJIRI et al. 2012). As células-tronco adultas ou somáticas podem ser encontradas em cada órgão ou tecido como da medula espinhal (hematopoiéticas e mesenquimais), no cérebro, na pele, tecido adiposo, intestino, fígado, pâncreas, polpa dentária, no fluido amniótico, (REHEN; PAULSEN, 2007).

No caso das células-tronco encontradas no sangue do cordão umbilical, existem pesquisas atuais que demonstraram a sua utilização clínica como fonte alternativa aos transplantes de medula óssea. (SILVA JR. et al. 2009) Na medula óssea foi demonstrado que as células tronco circulam para o sangue periférico e de volta para a medula óssea em um processo fisiológico estreitamente regulado por uma complexa interação de citocinas.(MOTA; SOARES; SANTOS, 2005).

As células-tronco adultas, ao contrário das embrionárias, não são capazes de manter suas propriedades por longos períodos em cultura e podem ser induzidas à diferenciação com a administração de fatores de crescimento apropriados ou outros sinais externos. (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005).

As células-tronco embrionárias são derivadas da massa interna do blastocisto cinco dias após fertilização *in vitro* (em humanos) e podem ser expandidas em cultura na presença de fatores que impeçam sua diferenciação. (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005).

Com o intuito de resolver o problema de casais inférteis ou estéreis surgiu a técnica na fertilização *in vitro* que tem como marco, o nascimento em 25 de julho de 1978 do primeiro ser humano do mundo designado como “bebê de profeta”.

Para aumentar a probabilidade de gestação e diminuir o desconforto da mulher protegendo-a de repetidas estimulações ovarianas, produzem-se mais embriões do que aqueles que serão implantados. Os remanescentes são criopreservados. (TEIXEIRA; OLIVEIRA, 2011) Estes embriões excedentes, quando não mais utilizados para reprodução e, mediante autorização dos pais, são usados para a obtenção das células-tronco embrionárias.

Better, em 1997, produziu embriões humanos através da SCNT, ou clonagem terapêutica, que seria a transferência do núcleo de uma célula somática em um

oócito enucleado. Isto dá origem a um zigoto clonado a partir de células somáticas e, portanto, passando a ser células estaminais embrionárias. Estes tipos de células são geneticamente compatíveis com o paciente e suas particulares doenças (ZACHARIAS et al., 2011) (HYUN, 2010). Este método teve bastante repercussão com a criação do clone de uma ovelha, “a ovelha Dolly”.

Meissner e Jaenisch (2006) propuseram a transferência nuclear alterada (ANT) e reprogramação assistida (OAR). Esta técnica consiste no silenciamento do gene Cdx 2 a partir do núcleo da célula somática transferida para o oócito. (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005) Os trofoblastos clonados eram morfológicamente anormais com nenhuma expressão do gene Cdx2 e não conseguiam ser implantados em mães adotivas. (ZACHARIAS et al., 2011).

Outras técnicas desenvolvidas por Robert Lanza em 2006 para a obtenção das células-tronco embrionárias seriam a biópsia do embrião, onde um ou mais blastômeros são removidos a partir de um embrião vivo. Esta técnica encontra uma série de objeções de ordem ética, desde serem os embriões obtidos por fertilização *in vitro*, até do risco que se colocaria no embrião com a retirada das células embrionárias. (KLIMANSKAYA, 2006).

Células somáticas também podem ser reprogramadas para um estado de pluripotência. Estes fatos levaram à hipótese de que certos elementos podem induzir reprogramação epigenética de células somáticas para produzir células estaminais embrionárias sem o uso de um ovo.

Em 2007, Takahashi e Yamanaka publicaram um artigo sobre reprogramação nuclear, demonstrando que isso era possível. Eles comprovaram a hipótese de que fatores que desempenham um papel crucial na manutenção da pluripotência em células-tronco embrionárias também poderiam induzir pluripotência se apresentado à célula somática. Eles primeiro selecionaram 24 genes como candidatos para esta finalidade. Esses genes são expressos em ESC e são responsáveis por suas características únicas. (TAKAHASHI, *et al.*, 2007).

Os genes foram introduzidos por transdução retroviral em células da pele de rato (fibroblastos). Takahashi e Yamanaka obtiveram uma pequena porcentagem de colônias resistentes aos medicamentos. Estas células foram semelhantes às células

tronco embrionárias no crescimento, morfologia e marcadores de pluripotência. (YAMANAKA, 2007).

Em pesquisas foram obtidas células-tronco multipotentes através da transdiferenciação, o que conduziu a um grande interesse frente à possibilidade de se obter células-tronco que não estão disponíveis ou não são facilmente obtidas em adultos. Além disso, sugeriu-se que pode ser possível induzir a transformação de um tipo de célula tronco em outra, como ocorre na transdiferenciação de célula tronco da medula óssea em neural (MEZEY *et al.*, 2000) ou transdiferenciação de célula tronco neural em hematopoética (BOHELER *et al.*, 2002).

3.3 Células-tronco embrionárias

As culturas de células-tronco embrionárias humanas primeiramente foram obtidas com sucesso *in vitro* a partir da massa interna de um blastocisto humano em 1988. Este foi um marco na compreensão do desenvolvimento da homeostase dos tecidos, e um progresso na Medicina Regenerativa. A principal característica das células-tronco embrionárias (ESC) é a capacidade de se multiplicar *in vitro* indefinidamente mantendo sua natureza pluripotente, ou seja, capacidade de se diferenciar em tipos celulares dos três folhetos embrionários, tanto *in vitro* como *in vivo* e a capacidade de serem biologicamente manipuladas para vários tipos de células e vários diferentes tecidos (SANTOS; JUNCÁ, 2012), (SANTOS, 2007), (ZACHARIAS *et al.*, 2011).

Apesar de serem consideradas as mais promissoras das células-tronco em função da sua pluripotencialidade, existe ainda, a possibilidade de formação de tumores resultantes da diferenciação desorganizada destas células. (MOTA; SOARES; SANTOS, 2005).

Estas células, em condições apropriadas, podem se manter indiferenciadas e se multiplicar indefinidamente mantendo sua potencialidade, sendo que devido a estas características são utilizadas como um instrumento de pesquisa para o estudo dos mecanismos de diferenciação celular e dos efeitos de substâncias tóxicas e biologicamente ativas no desenvolvimento embrionário. (PEREIRA, 2008).

Os limites éticos na obtenção de ESC humanos têm incentivado os esforços para obtê-los com técnicas que não gerem objeções éticas, sendo a mais relevante delas a destruição de embriões humanos. (VENTURA; SANTOS; LARRAIN, 2009).

3.4 Células-tronco somáticas

Também denominadas células-tronco estaminais adultas. As células-tronco também podem ser encontradas na maioria dos tecidos e órgãos de um animal desenvolvido ou organismo humano. Seu principal papel é “consertar” ou manter o tecido em que elas são encontradas. Elas são chamadas de células estaminais adultas (ASC) ou células estaminais somáticas, incluindo as obtidas a partir do cordão umbilical, líquido amniótico, medula óssea e tecido adiposo. (VENTURA; SANTOS; LARRAIN, 2009)., (ZACHARIAS et al., 2011).

As células-tronco adultas (ASC) podem ser cultivadas *in vitro*, mas isto é mais difícil em comparação com a multiplicação de células-tronco embrionárias (ESC). As ASC mais estudadas e utilizadas clinicamente são a células hematopoiéticas e mesenquimais da medula óssea. (MSC) (SANTOS; JUNCÁ, 2012)

Pesquisas com MSCs tanto por via sistêmica ou sítio-dirigido foram utilizadas para o tratamento de um largo espectro de modelos de doença. A multipotência e a extensa disponibilidade clínica destas células progenitoras fizeram das MSCs uma ferramenta comum para a engenharia de tecidos. (ZACHARIAS *et al.*, 2011).

3.5 Células-tronco pluripotentes induzidas

A técnica de células pluripotentes induzidas (iPS) foi iniciada em 2006 por Kazutoshi Takahashi e Shinya Yamanaka, em Kyoto, Japão. Usando retrovírus para inserir quatro genes associados em fibroblastos dérmicos de ratos, eles mostraram que estas células comuns puderam ser reprogramadas para se comportar como células-tronco embrionárias e classificaram estas células reprogramadas como células-tronco pluripotentes induzidas (células iPS). (TAKAHASHI, *et al.*, 2007).

Mais tarde, no laboratório de Yamanaka, uma equipe independente de pesquisadores foi capaz de mostrar que as células iPS humanas poderiam ser criadas, e que elas se comportariam muito bem como células-tronco embrionárias humanas.(HYUN, 2010).

Os relatos de Shinya Yamanaka representaram a primeira geração de Células Pluripotentes Induzidas (iPS) feitas em camundongos em 2006 seguida da geração de iPS humanas em 2007, e a criação em 2008 usando vetores de DNA de plasmídeo.

A partir daí muitos pesquisadores ao redor do mundo já estão trabalhando em estudos com o uso de células iPS, que poderão um dia encontrar aplicações na medicina regenerativa e ser uma ferramenta de pesquisa na descoberta de novos medicamentos.

Para que estes objetivos venham a ser alcançados, explica o pesquisador, será necessário o estabelecimento de protocolos para uma ótima geração de células iPS visando o aprofundamento da compreensão dos mecanismos que estão subjacentes à reprogramação de células diferenciadas a um estado não diferenciado. (YAMANAKA, 2007) (SANTOS; JUNCÁ, 2012).

A reprogramação de células somáticas humanas em um estado pluripotente permitiria a criação de células-tronco específicas para o paciente e sua respectiva doença. (TAKAHASHI *et al.*,2007).

As células humanas do iPS se assemelham às células estaminais embrionárias na morfologia, na expressão gênica e na capacidade para formar teratomas em ratinhos imuno-deficientes. Estes dados demonstram que os fatores definidos podem reprogramar células somáticas humanas à pluripotência, e estabelecer um método pelo qual as células específicas do paciente possam ser criadas em cultura. (PARK *et al.*, 2008)

Yu e colaboradores (2007) demonstraram que após a reprogramação de células somáticas humanas, as células pluripotentes induzidas resultantes apresentaram as características essenciais das células-tronco embrionárias (ESC). Estas células iPS possuem cariótipos normais, expressão da atividade de

telomerase, marcadores de superfície e expressão gênica que caracterizam as células embrionárias humanas, e mantêm o potencial de desenvolvimento e de se diferenciar em derivados avançados de todas as três camadas germinais primárias.

Tais linhas de células pluripotentes induzidas humanas devem ser úteis na produção de novos modelos de doença e no desenvolvimento de drogas, bem como para aplicações na medicina de transplantes, uma vez que as limitações técnicas sejam eliminadas. (YU *et al.*, 2007).

Com o advento das células iPS, os oponentes das pesquisas que fazem uso de células-tronco embrionárias, anunciaram o fim da oposição até então feita. Contudo a grande maioria dos cientistas de células-tronco não acreditam que as células iPS, ou qualquer outra “fonte alternativa” venham a impedir a necessidade do uso de células-tronco embrionárias em pesquisas.

Está consolidado, que as células-tronco embrionárias humanas devem ser utilizadas como parâmetros para avaliação tanto do comportamento como do potencial científico das células iPS, para tanto se faz necessário o avanço das pesquisas.

Outro ponto forte na utilização das células-tronco embrionárias, seria que as células iPS não são capazes de responder algumas questões importantes sobre o desenvolvimento humano precoce. Além disto, outro problema importante para as pesquisas com células iPS, está nas aplicações clínicas, pois os métodos usados no processo de geração de células iPS poderiam causar mutações nas células resultantes.

À luz destas e de outras preocupações, as células iPS podem talvez vir a ser mais úteis em seu potencial para expandir nossa compreensão global da biologia de células-tronco, e a certeza de que irão fornecer a melhor esperança de descoberta de novas terapias para pacientes. (HYUN, 2010)

Miura e colaboradores (2009) avaliaram a propensão de formação de teratomas secundários na neurosfera (SNS), gerados a partir de 36 linhas de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) de ratos derivadas de células em 11 maneiras diferentes. O desenvolvimento de SNS a partir de células embrionárias

derivadas de fibroblastos iPS foi semelhante ao encontrado a partir de células-tronco embrionárias (ESC). Em contraste, a partir de células iPS derivadas de diferentes tecidos adultos, variou substancialmente na sua propensão formadora de teratomas, o que se correlacionava com a persistência de células indiferenciadas.

No entanto, enquanto as realidades clínicas de células iPS parecem promissoras, deve-se reconhecer as limitações atuais da tecnologia, para evitar exageros, e articular eticamente objetivos médicos e científicos. (ZACHARIAS *et al.*, 2011).

3.6 A Bioética e o uso de células-tronco

Edgar Morin (2005 p. 107), em seu livro *Ciência com Consciência* faz considerações acerca da tecnologia na atualidade. Para o autor, não se pode separar o conceito da tecnologia, do conceito da ciência, e o da indústria. “[...] a ciência ocidental desenvolveu-se como ciência experimental e, para suas experiências, teve de desenvolver poderes de manipulação precisos e seguros, ou seja, técnicas de verificação. Em outras palavras, a ciência começou como um processo em que se manipula para verificar, ou seja, para encontrar o conhecimento verdadeiro, objetivo ideal da ciência. [...]”

[...] o cientista está convencido de que manipula (experimenta) para a verdade, e manipula não só objetos, energias, elétrons, não só unicelulares, bactérias, mas também ratos, cães, macacos, [células, tecidos, órgãos e o próprio ser humano]

convencido de que atormenta e tortura pelo ideal absolutamente puro do conhecimento. [...]

Sérgio Rego (2007), conceitua o que seria a bioética dentro do campo da ética, para o autor:

Entendemos a bioética como um campo da filosofia moral que se preocupa em analisar os argumentos morais a favor e contra determinadas práticas humanas que afetam a qualidade de vida e o bem-estar dos humanos e de outros seres vivos e a qualidade de seus ambientes. Não é algo contemplativo apenas. A bioética tem duas dimensões indissociáveis. Uma, a descritiva; outra a prescritiva. E a partir das reflexões dos

Professores Kotow e Schramm, temos promulgado uma terceira dimensão, a dimensão protetora – profundamente relacionada com a prática da saúde pública e que visa justamente a proteger os atores em conflito com destaque principal da proteção dos mais fragilizados e desamparados – aqueles que além de poderem ser considerados como quaisquer outros seres biológicos como “vulneráveis” posto que sujeitos a doenças e também finitos, são chamados por Schramm de vulnerados.(REGO, 2007. P. 163).

O fato de uma pesquisa ser científica e metodologicamente correta não implica que ela seja eticamente aceitável. Vários acontecimentos ao longo da história comprovam este fato.

No sentido amplo do conceito que se pretende dar à bioética Volnei Garrafa (2007) discorre:

Os verdadeiros fundamentos dos atuais conceitos de bioética podem ser encontrados por meio de uma ação multidisciplinar que inclua, além das ciências médicas e biológicas, também a filosofia, o direito, a teologia, a antropologia, a ciência política, a comunicação, a sociologia, a economia. A rapidez já referida dos avanços científicos e tecnológicos exigiu que as diversas áreas do conhecimento envolvidas com os fenômenos relacionados com o nascimento, vida e morte das pessoas, além das intervenções sobre a natureza, se adequassem à nova realidade. [...] Procurando sintetizar um pouco do que foi dito até aqui, sente-se a necessidade de, por um lado, que não deixemos de investir no desenvolvimento científico e tecnológico; e, pelo outro que, frente às dúvidas e incertezas, é indispensável que exista um controle prudente sobre estas novidades. [...] (GARRAFA, 2007, p. 178).

Nas palavras de Córdoba (2008), o processo de secularização da sociedade ocidental com o desaparecimento de códigos morais únicos dando lugar a códigos múltiplos; o aumento dos recursos de diagnóstico e terapêutico; o desenvolvimento industrial; o aumento populacional levando como consequência uma maior contaminação do meio ambiente, juntamente com movimentos pacifistas e ecologistas; a luta pelos direitos humanos e das minorias, a globalização, e por fim nos últimos anos, os avanços tecnológicos geraram novos impasses e dilemas morais originados na possibilidade de manipular a vida. (CÓRDOBA, 2008).

No entanto, como muitas ferramentas potenciais de medicina, a tecnologia de células-tronco não está se desenvolvendo sem implicações éticas. Este campo, em

particular, continua a ser uma fonte de discussão em curso, com a maioria da controvérsia centrada na destruição de embriões.

Este debate é resultante dos conceitos de não-maleficência (evitar danos), beneficência (proteção e defesa dos direitos dos outros, prevenir o dano, removendo o mal existente e promovendo o bem), justiça (oportunidade justa, o direito, e a distribuição de recursos) e da dignidade humana (condição moral e ética para a definição de pessoa).

Para a pesquisa que exige a destruição do embrião, o veredicto ainda está entre os clínicos e pesquisadores sobre uma das regras fundamentais da ética médica: "*Primum non nocere*" (Primeiro, não fazer mal.) (ZACHARIAS *et al.*, 2011).

Segundo Sgreccia (1996) justificando a epistemologia da Bioética:

A Bioética existe como tentativa de reflexão sistemática acerca de todas as intervenções do homem em seres vivos, reflexão essa que define para si própria um objetivo específico e árduo: o de identificar valores e normas que orientem o agir humano, a intervenção da ciência e da tecnologia na própria vida e na biosfera. .. [A Bioética deverá adquirir os instrumentos que permitam reunificar aquilo que a ciência dissociou. (SGRECCIA, 1996, p. 53).

Ainda com base nos ensinamentos de Sgreccia: a ligação entre a ciência e a ética – ou melhor, entre a investigação científica e a ética – não é uma questão de opção ou de moda recente, mas uma exigência múltipla que nasce no interior do próprio procedimento científico. (SGRECCIA, 1996)

Nas palavras de Dalmo de Abreu Dallari temos uma idéia clara da vida humana como valor ético:

Qualquer ação humana que tenha algum reflexo sobre as pessoas e seu ambiente deve implicar o reconhecimento de valores e uma avaliação de como estes poderão ser afetados. O primeiro desses valores é a própria pessoa, com as peculiaridades que são inerentes à sua natureza, inclusive suas necessidades

materiais, psíquicas e espirituais. Ignorar essa valoração ao praticar atos que produzam algum efeito sobre a pessoa humana, seja diretamente sobre ela ou através de modificações do meio em que a pessoa existe, é reduzir a pessoa à condição de coisa, retirando dela sua dignidade. Isto vale tanto para as ações de governo, para as atividades que afetem a natureza, para empreendimentos econômicos, para ações individuais ou coletivas, como também para a criação e aplicação de tecnologia ou para qualquer atividade no campo da ciência.

Nas palavras de Serapião (2007)

Surgiram fortes indícios de que os avanços tecnológicos que se apresentam desprovidos de um amplo e profundo exame dos principais fundamentos e valores da nossa cultura estejam contribuindo para uma perturbação do equilíbrio social, alterando o contexto das relações individuais e coletivas, destruindo sistemas ecológicos, e tornando urgente e universal a preocupação de buscar soluções para alguns dos principais problemas deste tempo. (SERAPIÃO, 2007, p. 9).

Com o argumento do êxito no tratamento de doenças hoje em dia incuráveis, como por exemplo, Mal de Parkinson, Alzheimer, diabetes mellitus tipo I, Síndromes mielodisplásicas, desordens leucodistróficas, artrite reumatóide, acidentes vasculares cerebrais, doenças hematológicas, nefropatias dentre várias outras, busca-se novas terapias, no caso em questão o uso de células-tronco, especialmente as embrionárias, as quais já possuem resultados incontestáveis e promissores.

Contudo estas novas técnicas estão causando verdadeiros embates éticos, ou melhor, bioéticos, principalmente no que tange à obtenção destas células.

A questão debatida nos meandros da Bioética, hoje em dia encontra sérias discussões, pois muitas pessoas não reconhecem o status de indivíduo para os embriões em estágios iniciais. (DINIZ; AVELINO, 2009).

Para os defensores desta idéia, um embrião em sua fase inicial, consistiria apenas de um conjunto de células, tanto que utilizam o termo pré-embrião que foi proposto no Relatório Warnock em 1984: “pré-embrião”, produto da fusão de células germinativas até 14 dias após a fertilização, *in vivo* ou *in vitro*, quando do início da formação da estrutura que dará origem ao sistema nervoso”.

Nós recomendamos que não fosse utilizado nenhum embrião humano vivo derivado de fertilização *in vitro*, criopreservado ou não, com o período de desenvolvimento além de 14 dias após a fertilização, bem como utilizado como objeto de pesquisa. Recomendamos ainda que deva ser criminalizado manipular ou utilizar como objeto de pesquisa, qualquer embrião humano vivo derivado de fertilização *in vitro* para além desse limite. Recomendamos que nenhum embrião que foi utilizado para a pesquisa seja transferido para uma mulher. Este período de 14 dias não inclui o tempo durante o qual o embrião pode ter sido congelado. (United Kingdom. Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology. Department of Health & Social Security, 2008.)

Outros julgam que o uso do embrião, mesmo quando em estágios iniciais é indefensável por se constituir em um ser geneticamente único e irreprodutível pertencente à espécie *homo sapiens*. Seria também um ser dotado de potencialidade de vida, portanto capaz de atingir o estágio somático e cognitivo de uma pessoa em sua plenitude. (COSTA, 2012).

Talvez o acontecimento mais discutido e intrigante das questões concernentes à bioética envolva, atualmente, o processo de transição de conhecimento das “bancadas dos laboratórios” para a cabeceira dos pacientes, da teoria para à prática, com as pesquisas envolvendo células-tronco.

Questões éticas emergentes desta fase clínica das pesquisas vão muito além do debate acerca do embrião, uma vez que abrangem todos os tipos de células-tronco, e não somente células-tronco embrionárias humanas, e porque também, envolvem seres humanos, que, apesar do que se possa pensar sobre o estatuto moral de embriões, são pessoas com inequívocos direitos e interesses morais que podem ser prejudicados.

Em conferência apresentada no V Encontro de Bioética do CREMERJ, Schramm (2004) afirmou:

Em outros termos, os artefatos e as práticas da biotecnociência são percebidos como uma espécie de jano de duas faces: uma prometedora e outra ameaçadora e a percepção pública dessas práticas está determinada por crenças, visões de mundo e ideologias, muitas vezes incomensuráveis entre si e nem sempre legítimas para a sociedade como um todo. Isso pode levar a verdadeiras guerras de trincheiras entre defensores e detratores de novas práticas, e dos artefatos envolvidos, baseadas nos avanços da ciência e da técnica, isto é, das próprias tecnociências e biotecnociências como um todo.

Até muito recentemente, não existia qualquer orientação profissional para pesquisadores que utilizassem as pesquisas básicas com células-tronco em aplicações clínicas para os pacientes.

Em 2008, a Sociedade Internacional para Pesquisa com Células-tronco (ISSCR) lançou um conjunto de diretrizes internacionais para preencher este vazio, resumidamente:

Passando da teoria para a prática irão desenvolver várias etapas, muitas das quais com uma grande complexidade, cientificamente falando. Todos estes aspectos, no entanto, são relevantes no sentido da bioética, uma vez que afetam diretamente a relação risco / benefício que deve ser avaliada antes da permissão da pesquisa clínica com pacientes do ponto de vista ético. Como exemplo: normas uniformes para processamento e fabricação de células, devem ser acordadas pela comunidade internacional de pesquisadores, os bancos de células-tronco, e os reguladores. Normas para testes pré-clínicos com modelos animais devem ser esclarecidas antes que, os primeiros testes clínicos em humanos possam começar. (HYUN, 2010)

As diretrizes também recomendam que a ISSCR dê ênfase especial aos riscos originais da pesquisa com células-tronco, com base clínica durante o processo de consentimento informado. Estes riscos incluem a formação de tumores, reações imunológicas, um comportamento imprevisível das células, e os efeitos em longo

prazo sobre a saúde ainda desconhecidos. Os riscos para os participantes das futuras pesquisas podem ainda ser minimizados através da monitorização cuidadosa de pacientes/sujeitos e comunicação prévia de eventos adversos. (HYUN, 2010)

A administração de intervenções de células-tronco não comprovadas fora de protocolos de pesquisa coloca os pacientes em risco individuais e compromete o progresso legítimo de investigação científica com células-tronco.

Ao avançar nos debates sobre o status do embrião em questões relativas aos usos de todas as variedades de células-tronco, podemos começar a focar o discurso bioético, nas questões em que haja um maior consenso relativo ao paciente, a proteção ao sujeito da pesquisa e justiça social. (HYUN, 2010)

A polêmica passa também pela preocupação de que a utilização dessas novas técnicas possa levar progressivamente a uma “desumanização”, com dano irreparável à vida, vigente em nossa cultura. (SEGRE, 2004)

Na literatura, encontram-se diversas teorias sobre o início da vida, cujas podem ser brevemente expostas aqui.

- Teoria concepcionista: Preconiza que, o início da vida ocorre no momento da fertilização do óvulo pelo espermatozóide. Assim o embrião humano teria as mesmas garantias dadas ao homem. Como defensores desta teoria tem-se a Igreja Católica (MOORE, 2006), e também um grupo de pensadores, que inclusive encontram abrigo legal, no caso do Brasil, das idéias na constituição no *caput* do artigo 5º “o direito à vida é inviolável”; no código civil em seu artigo 2º “os direitos do nascituro estão assegurados desde a concepção”; o artigo 4º do Pacto de São José “a vida do ser humano deve ser preservada desde o zigoto”. (MARTINS, 2011)

- Teoria da Nidação: Para os defensores desta teoria, o ponto inicial da vida seria a fixação do óvulo fecundado no endométrio. Conforme reafirma Mônica Scarparo (1991, p. 43) “Não seria viável falar de vida humana enquanto o blastocisto ainda não conseguiu a nidação, o que se daria somente no sétimo dia, quando passa a ser alimentado pela mãe”.

Para muitos autores, antes da implantação do óvulo no útero, haveria apenas um aglomerado de células que posteriormente darão origem ao embrião. Em síntese, para os defensores desta teoria não há nenhuma vida humana em um embrião fertilizado em laboratório, por não haver condição de desenvolvimento fora do útero materno, portando não necessitaria de proteção como pessoa humana. (SOUZA, 2010)

- Teoria das primeiras atividades cerebrais: Nesta teoria, o embrião *in vitro*, na sua fase de blastocisto por não apresentar ainda traços de uma atividade nervosa não possuiria vida, sendo considerada apenas uma potencialidade para ela. Para determinar que o embrião tenha “vida”, os defensores desta teoria buscam seu balizamento na morte, ou seja, para se caracterizar morte há necessidade da não existência de atividade cerebral. Portanto, para que se caracterize vida haveria que existir alguma atividade cerebral. Salienta-se que o direito brasileiro adotou esse momento para considerar alguém morto por motivação essencialmente utilitária (SOUZA, 2010) Contudo não há consenso entre os pesquisadores de quando se inicia a atividade cerebral, variando de um circuito básico de neurônios até que é quando se acredita que o tálamo estaria pronto.

O sistema nervoso surge muito cedo (3ª a 4ª semanas pós-fecundação) no embrião, como um espessamento longitudinal do ectoderma denominado placa neural. Ao invaginar-se, esta placa se transforma em goteira neural e, posteriormente, em tubo neural. O processo de fechamento da goteira e formação do tubo se dá por volta do 24º-28º dia de vida. (PINHEIRO, 2007).

- Teoria do pré-embrião: Também chamada de teoria do décimo quarto dia ou do embrião precário. O escopo desta teoria é de que no décimo quarto dia, após a fecundação as células do embrião perdem a sua potencialidade para começarem a se diferenciar para formar os vários tecidos e órgãos do organismo do feto. Para SILVA (2003)

Escorada neste dado, a teoria do pré-embrião também entende que não se pode falar em individualidade genética enquanto a totipotência, que caracteriza o zigoto e as primeiras células decorrentes de sua clivagem, não for superada pela especialização. Isto

porque, antes de definidas as células que formarão o embrião propriamente dito, ou os embriões monozigóticos, e as células que se destinarão às estruturas extra-embrionárias, que servem às necessidades de seu desenvolvimento, não é possível falar em vida humana em ato. Para a teoria do pré-embrião, somado à possibilidade de cisão gemelar, o período de indiferenciação celular veda o reconhecimento da individualidade humana. (p. 65-67).

Esta teoria foi utilizada, não há muito tempo, como base para a legislação que envolve manipulação de embriões para fins de pesquisa por grande parte dos países. Essa vertente originou-se do Informe Warnock sobre a Fertilização e Embriologia, publicado no Reino Unido em 1984. (TEIXEIRA e OLIVEIRA, 2011).

- Teoria da potencialidade da pessoa humana: Esta corrente reconhece no embrião desde o primeiro momento de sua existência, uma autonomia que não é “humana” nem “biológica”, e sim “embrionária” (SOUZA, 2010)

Diante dessa assertiva, o embrião considerado como pessoa em potencial, necessita amparo jurídico para que não seja tratado com objeto, e que lhe assegure a vida e dignidade que lhe são inerentes. (SOUZA, 2010)

As pesquisas com células-tronco embrionárias humana tem sido uma notável fonte de debate contínuo, resultando em diferentes políticas e regulamentos em todo o mundo.

Desde que as primeiras células-tronco foram isoladas e cultivadas em 1988, a partir de embriões doados por casais e que não mais seriam utilizados para fins de inseminação, iniciaram-se as pesquisas, com um significativo número de questionamentos de ordem ética.

No corpo dessa controvérsia segue sintomático o mal-estar público gerado no curso sobre os potenciais impactos negativos da ciência na sociedade. Desde o seu surgimento, as pesquisas com células-tronco embrionárias humanas têm gerado temores sobre a clonagem humana, a mercantilização de material biológico humano,

a mistura de espécies humana e animal, e a busca pela imortalidade. Embora tais preocupações públicas sobre a ciência e suas implicações não sejam em si novas, as pesquisas com células-tronco embrionárias humanas seguem oferecendo oportunidades para todas estas incipientes preocupações que se aglutinaram em torno de um único novo campo científico. (HYUN, 2010)

Com o objetivo de eliminar as controvérsias em torno da destruição de embriões e não impedir os avanços das pesquisas com células-tronco foi incentivado de diversas formas a busca de “fontes alternativas” de células-tronco pluripotentes.

Em um primeiro momento foram identificadas quatro destas abordagens:

1 - células estaminais obtidas a partir de embriões já falecidos; 2- células estaminais obtidas a partir de embriões vivos por biópsia não destrutiva; 3- células estaminais obtidas a partir de embriões de bioengenharia; 4- células estaminais obtidas a partir de células somáticas diferenciadas.

Cada uma destas abordagens tem preocupação de gerar o equivalente funcional às células embrionárias derivadas do blastocisto - células estaminais pluripotentes humanas que são geneticamente estáveis e de longa duração. (HYUN, 2010)

As investigações científicas têm demonstrado uma maior dificuldade na utilização de células-tronco adultas (ASC) relativamente às embrionárias, devido ao reduzido número de ASC nos tecidos adultos, que se associa à dificuldade de serem identificadas, isoladas e se mantidas indiferenciadas, à falta de plasticidade para se diferenciarem e se manterem funcionais, ao lado do risco de originar neoplasias. (TEIXEIRA; OLIVEIRA, 2011)

Os cientistas consideram que a tecnologia iPS atual ainda está longe de ser perfeita. Tal como acontece com as células ESC, os protocolos para reprogramação nuclear necessitam de aperfeiçoamento, em particular para contornar o problema da baixa eficiência e reprogramação parcial de células transformadas ou, que contaminam o conjunto de células estaminais. Embora as células iPS preservassem certas características da ESC, como a pluripotência, é importante reconhecer que nem todas as células iPS geradas até agora demonstraram equivalência funcional

longitudinal para com a ESC em razão da inexistência de um prazo longo de estudos de seguimento. (ZACHARIAS *et al.*, 2011).

Enquanto a controvérsia sobre a destruição de embriões continua longe de ser resolvida, o advento das células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) têm ajudado a reduzir grande parte do calor por trás do debate público sobre a pesquisa com células-tronco embrionárias humanas.

Apesar de suas limitações, a bioengenharia oferece vantagens biológicas e éticas únicas.

Em primeiro lugar, elas permitem uma limitação do número de plataformas de células-tronco embrionárias existentes; eliminam o risco de rejeição imunológica e outra muito importante é proporcionar a possibilidade para o transplante autólogo na terapia regenerativa eliminando a necessidade de uma terapia imunossupressora.

Segundo, as células iPS demandam uma capacidade ilimitada de recursos, porque elas exigem apenas o tecido de uma biópsia para sua derivação (ou seja, qualquer pessoa pode doar e a doação é fácil), enquanto que as células-tronco embrionárias têm a capacidade de geração severamente limitada porque elas devem ser derivadas de embriões descartados após fertilização *in vitro*. Terceiro, o processo de doação de tecido para a produção de iPS seria uma alternativa mais segura e menos invasiva para os pacientes do que a doação de óvulo durante a fertilização *in vitro*

Finalmente, e talvez mais importante, as células iPS evitam os dilemas éticos que envolvem a destruição de embriões. (ZACHARIAS *et al.*, 2011).

As células iPs devido à sua transformação, podem possuir um potencial crescimento displásico devido à inserção retro viral de fatores de transcrição de reprogramação no genoma, um processo conhecido como mutagênese *inercial*. Para resolver esta limitação específica, estudos realizados nos últimos três anos têm apresentado uma grande variedade de evidências preliminares e introduziram protocolos de sucesso, incluindo o uso de vetores virais *nonintegrating* (por exemplo, adenovírus, plasmídeo, e vetores episomais), sistemas de *traceless* para remover a transgenia após indução; pluripotência com proteínas recombinantes, e transição

com ARN modificado. Embora esses avanços sejam animadores, a produção segura de células iPS altamente purificadas continuará a ser um sério desafio para uma futura aplicação clínica terapêutica. (ZACHARIAS *et al.*, 2011)

Portanto, a perspectiva de se ter uma linha de células iPS derivadas de um doador vivo implica em mudanças das questões éticas. Entram em jogo em relação, por exemplo, o re-contato e acompanhamento de doadores, o que fazer com as descobertas acidentais que podem impactar a saúde de um doador vivo, a extensão e o alcance dos doadores "alcance por meio de direitos para os usos decorrentes das pesquisas e benefícios comerciais das suas linhas de células geneticamente compatíveis iPS . A interseção de pesquisas com células iPS e essas questões em curso de ética em pesquisa genética e tecido tem ainda que ser totalmente explorado. (HYUN, 2010)

Alguns podem alegar que as células iPS, em teoria, poderiam ser usadas para criar embriões humanos e, portanto, devem ser consideradas igualmente tão problemáticas como células-tronco embrionárias humanas. Por outro lado, as tecnologias de IPS não devem ser rejeitadas por causa de um risco, mesmo que teórico, de abuso. (ZACHARIAS *et al.*, 2011)

Nos dias atuais os países, pelo menos sua grande maioria, e dentre estes os que possuem um maior grau de biotecnologia, já se pronunciaram do ponto de vista legal sobre as pesquisas que fazem uso das células-tronco, mesmo tendo como certo que não houve uma unanimidade dos pensamentos. Contudo, estas legislações somente fazem menção às células-tronco embrionárias.

Como existiria uma maior pressão, seja ética ou mesmo econômica, na busca de terapias alternativas do uso de células-tronco embrionárias (ESC), houve um aumento na pesquisas envolvendo células adultas (ASC), com a certeza de que, pelo menos neste momento, seria impossível, do ponto de vista técnico, o abandono das pesquisas com as embrionárias

3.7 Regulamentação do uso e pesquisa com células-tronco pelo mundo

Com base os trabalhos de Walters (2004) e, tendo como exemplo países com uma permissão ou uma política flexível sobre as pesquisas com células-tronco embrionárias, estes foram divididos em três grupos:

- "Política Permissiva": países que permitem várias técnicas de derivação de células-tronco embrionárias, incluindo transferência nuclear somática (TNCS), também chamado de clonagem terapêutica. Países nesta categoria incluem: Austrália, Bélgica, China, Índia, Israel, Japão, Cingapura, Coreia do Sul, Suécia, Reino Unido e outros.

- "Política Flexível": países que permitem como derivação única, as doações de clínicas de fertilidade, excluindo TNCS, e muitas vezes, com certas restrições. A pesquisa é permitida apenas em embriões excedentes e não mais necessários para a reprodução. Países nesta categoria incluem o Brasil, Canadá, França, Irã, África do Sul, Espanha, Holanda, Taiwan, e outros.

- "Política Restritiva" ou com nenhuma política estabelecida. Políticas restritivas vão desde a proibição pura e simples das pesquisas com embriões humanos ou sobre linhas de células-tronco embrionárias importadas para a pesquisa, permitindo apenas em um número limitado de linhas de células-tronco previamente estabelecidas. Os países com uma política restritiva incluem a Áustria, Alemanha, Irlanda, Itália, Noruega e Polônia.

Diniz e Avelino (2009) concluem que há uma tendência internacional de autorizar as pesquisas com células-tronco embrionárias e que em suas pesquisas, 23 países já possuem marco legal ou normas éticas.

Dentre todos os países analisados chama atenção à Itália como sendo o único país com capacidade tecnológica equivalente à brasileira que proíbe por lei a pesquisa com células-tronco embrionárias e a Alemanha que permite a pesquisa embrionária apenas com linhagens importadas.

Com o advento das novas pesquisas envolvendo células-tronco, principalmente as embrionárias, surgiram questionamentos acerca do patenteamento destes materiais, obrigando a Comissão Europeia a apresentar um relatório sobre o âmbito

das patentes de sequenciamento de genes que foram isolados do corpo humano, até o patenteamento de células estaminais humanas e de linhagens obtidas a partir delas.

Na Europa, através da DIRETIVA 98/44/CE de 6 de julho de 1998 do Conselho do Parlamento Europeu, que entrou em vigor em julho de 2000, foi estabelecida à proteção jurídica das invenções biotecnológicas.

O primeiro impasse desta lei foi conseguir lidar com os desafios do pluralismo moral e legal dos Estados-membros do continente. Esta questão altamente controversa abrange a proteção das invenções biotecnológicas e de um mercado potencialmente lucrativo e de grande porte, mas também os aspectos éticos do patenteamento. (VARJU; SANDOR, 2012)

A edição da citada diretiva pelo Parlamento Europeu em 1998, visa a proteção jurídica das invenções biotecnológicas, uma proteção jurídica clara e eficaz no domínio da biotecnologia é essencial para a investigação técnico-científica e, ao mesmo tempo, para o desenvolvimento econômico da Europa. É este o objetivo da presente diretiva, que proíbe também explicitamente a clonagem humana, assim como qualquer intervenção na identidade genética. Compete a um comitê independente, incumbido de dar os seus pareceres à Comissão, zelar pelos aspectos éticos. Visa também esclarecer a distinção entre o que é e o que não é patenteável. Trata-se de confirmar, entre outros aspectos, que o corpo humano, em todas as fases da sua constituição e do seu desenvolvimento, os processos de clonagem de seres humanos e a intervenção gênica no Homem não podem ser considerados como invenções patenteáveis.

No intuito de proteger as invenções biotecnológicas, os Estados-Membros devem zelar por que o respectivo direito nacional de patentes se conforme as disposições da presente diretiva.

Com respeito a Patenteabilidade:

São patenteáveis as invenções que impliquem uma atividade inventiva e sejam susceptíveis de aplicação industrial, mesmo quando incidam sobre um produto composto de matéria biológica ou que contenha matéria biológica. Uma matéria

biológica isolada do seu ambiente natural ou produzida com base num processo técnico pode também ser objeto de uma invenção.

Não são patenteáveis:

- As variedades vegetais e as raças animais.
- Os processos essencialmente biológicos de obtenção de vegetais ou de animais, tais como o cruzamento ou a seleção. Todavia, esta exclusão não prejudica a patenteabilidade de invenções que tenham por objeto um processo microbiológico.
- O corpo humano, bem como a simples descoberta de um dos seus elementos, incluindo a seqüência total ou parcial de um gene.
- As invenções cuja exploração comercial seja contrária à ordem pública ou aos bons costumes são excluídas da patenteabilidade. Trata-se, nomeadamente, de:
 - Processos de clonagem de seres humanos;
 - Processos de modificação da identidade genética do ser humano;
 - Utilizações de embriões humanos para fins industriais ou comerciais;
 - Processos de modificação da identidade genética dos animais que lhes possam causar sofrimentos sem utilidade médica substancial, bem como os animais obtidos por esses processos.

Em contrapartida, qualquer elemento isolado do corpo humano ou produzido por um processo técnico, incluindo a seqüência total ou parcial de um gene, pode constituir uma invenção patenteável.

Quanto aos aspectos éticos, todos os aspectos éticos ligados à biotecnologia são avaliados pelo Grupo Europeu de Ética para as Ciências e as Novas Tecnologias da Comissão. (PARLAMENTO EUROPEU, 1998).

No Brasil, a legislação sobre o uso das células-tronco segundo Para REZENDE e REZENDE (2009)

A discussão a respeito da Lei nº 11.105, de 4 de janeiro de 2005, não é novidade para os cientistas, visto que as ciências sociais não evoluíram no mesmo diapasão das ciências naturais e biológicas. Como corolário, há uma reflexão defasada e uma necessidade imperiosa de reajustar os sistemas de valores em função das estruturas da sociedade contemporânea. A formulação

de princípios que ao serem interpretados se completam é a função dos juristas e dos que manipulam os embriões. Existe, no entanto, certo descompasso da produção das normas jurídicas em acompanhar o desenvolvimento da ciência médica.

A partir daí percebe-se que a preocupação da Lei foi de autorizar as pesquisas com embriões e a inquietação maior passou a ser de ocupar-se dos aspectos éticos que circundam tal possibilidade. A pergunta consiste em definir como e sob que condições as pesquisas com células-tronco embrionárias podem ser praticadas no país? (BRAUMER, 2007)

Todavia a lei brasileira não faz distinção quanto à proibição da clonagem terapêutica ou reprodutiva, ela veta a clonagem simplesmente, o que leva a pensar que esteja afastada toda e qualquer técnica que possibilite a clonagem. (BRAUMER, 2007).

Entretanto, no período inicial da vigência da Lei de Biossegurança surgiram muitos questionamentos sobre o conceito de embriões inviáveis, o prazo para a contagem do tempo legal necessário para a utilização dos embriões e outras dúvidas. Contudo, através do Decreto 5.591 de 22 de novembro de 2005 (BRASIL, 2005) os incisos do artigo 3º, explicitam as definições necessárias. Igualmente faz referências ao conceito de genitores e dispõe sobre a necessidade de haver o consentimento informado dos genitores que farão a doação dos embriões para a pesquisa. Também regulamentam sobre o tema a portaria 2.526 de 21 de dezembro de 2005 do Ministério da Saúde e da Resolução da Diretoria Colegiada nº 33 de 17 de fevereiro de 2006 da ANVISA.

Como lembra Braumer, (2007) há de se destacar que até hoje o país não possui lei regulamentando a prática da reprodução assistida, embora não falem projetos de lei sobre o tema, ou seja, todo o material biológico que se encontra nas clínicas de reprodução assistida não estão sendo controlados. E no que tange a existência de financiamento público para as pesquisas asseguraria, com maior facilidade a possibilidade do retorno à sociedade brasileira dos resultados terapêuticos, que já se apresentam promissores.

3.8 Uso terapêutico das células-tronco

A primeira é a promessa da medicina regenerativa através da substituição das células danificadas com novas células saudáveis, o que permite o tratamento e inclusive a cura de doenças, muitas delas sem conhecidos tratamentos eficazes tais como a doença de Parkinson, diabetes, osteoporose, lesões da medula espinal, doença de Alzheimer da doença de esclerose, múltipla e leucemia. (VENTURA; SANTOS, LARRAÍN, 2009).

Existem opções promissoras para a saúde e qualidade de vida como, por exemplo, um infarto que poderia ser tratado e eliminado graças a clonagem de células do mesmo coração e re-implantadas no lugar das células lesionadas. (ANTONIE, 2004)

Sabe-se hoje que as esperanças terapêuticas com o uso das células tronco são enormes como, por exemplo: a correção de órgãos e tecidos, terapia celular e numerosas enfermidades como, por exemplo, diabetes, Parkinson, lesões medulares entre outras. (ANTONIE, 2004).

Usos terapêuticos: prevenção e tratamento de doenças genéticas, a terapia por administração de genes (e introdução de material genético em um tipo de célula ou tecido apropriado para efetivar a expressão gênica de modo a obter um efeito terapêutico desejado) de células somáticas, terapia genética de células para alteração do material genético em tratamento de hemofilia; a produção de novos agentes terapêuticos a partir de hormônios, proteínas e anticorpos.(CÓRDOBA,2008).

No entanto, para a maioria das outras doenças mencionadas, não existem dados concretos clínicos para justificar a uso rotineiro de células-tronco para o tratamento. (VENTURA; SANTOS, LARRAÍN, 2009).

3.9 Uso não terapêutico das células-tronco

As características de células iPS que as tornaram potenciais substitutas de células-tronco embrionárias também levantam algumas questões relacionadas com o seu potencial de desenvolvimento. Impacto de células iPS humanas no

prejuízo dos embriões e o respeito pela vida humana. Embriões viáveis podem ser obtidos a partir de células iPS usando complementação tetraplóide da mesma maneira que eles podem ser obtidos a partir de células-tronco embrionárias. Isto significa que as células iPS humanas poderiam ser usadas para a clonagem reprodutiva. (WATT; KOBAYASHI, 2010).

Muitos perigos que estão associados com a clonagem reprodutiva, decorrem de crenças errôneas no determinismo genético (por exemplo, o medo de um exército de Hitler ou a perda da individualidade), existem também preocupações mais plausíveis sobre o bem-estar dos clones, as implicações para a "família" e os indivíduos na sociedade (por exemplo, os temores sobre a criação de clones para serem usados como peças de reposição, pais de clonagem, "substituições" para crianças falecidas ou a criação de híbridos humano-animais) (WATT; KOBAYASHI, 2010).

4 Metodologia

Realizou-se pesquisa qualitativa de caráter descritivo baseada no método de revisão bibliográfica. O material foi coletado entre janeiro e dezembro de 2012, em ambiente virtual na BVS, nas bases LILACS e SCIELO, utilizando os seguintes descritores:

- Células-tronco embrionárias
- Células-tronco somáticas
- Células pluripotentes induzidas
- Bioética e Ciência

Foram considerados os seguintes aspectos na seleção dos trabalhos:

- Fontes dos trabalhos examinados conforme base de dados anteriormente citadas;
- Obras com maior número de citações em trabalhos;
- Uniformização e distribuição dos sumários selecionados

Foram selecionados 76 trabalhos.

A análise da literatura permitiu realizar do ponto de vista etiológico, as pesquisas envolvendo células-tronco tanto na sua modalidade embrionárias, somáticas e em especial as pluripotentes induzidas, sua relação com a Bioética, bem como relacionar com as leis vigentes em vários países que possuem capacidade técnica para a realização das pesquisas com células-tronco.

5 Resultados

A questão que gerou e ainda gera novas implicações éticas a respeito das células-tronco, deixando para trás questões até então de maior relevância como diz respeito à utilização de células-tronco embrionárias, é a do possível patenteamento de células-tronco. Nas palavras de Fernandes (2008):

Na perspectiva das células-tronco, as questões ligadas à Medicina, à Economia, à Ética estão entrelaçadas. A ciência não pode ser impedida de se desenvolver, de buscar amenizar o sofrimento e salvar vidas. Por sua vez, os investimentos econômicos são fundamentais para que as pesquisas científicas ocorram. A relação de dependência entre a produção científica e os investimentos em pesquisa e desenvolvimento e as questões bioéticas decorrentes do possível patenteamento de células-tronco torna esta questão global.

Afirmam, Samyra e Adymila Rezende (2009). O avanço das pesquisas com células-tronco tem trazido muitas conquistas para a humanidade, ao mesmo tempo que estimulam novos patamares de discussão, o que pode possibilitar soluções adequadas. Contudo, também traz muitos riscos. Como consequência, a aplicabilidade desse procedimento precisa ser revista e repensada, pois embora possa ser científico, nem sempre é ético.

Azevedo (2010), na mesma discussão explica que:

Os avançados conhecimentos tecnológicos e científicos que prolongam artificialmente a vida humana e a pertinência ou não do testamento vital; a justiça na saúde, tendo em conta a distribuição e a equidade; a sustentabilidade ambiental e a sua relação com a saúde dos seres vivos; e a multiculturalidade. Em nossa opinião, estes são os temas dominantes abordados numa perspectiva ética e que preocupam e envolvem hoje toda a sociedade.

Para Brotas (2009), “Enquanto o século 20 foi marcado pelas descobertas advindas da física e da química o século 21 está marcado pela biotecnologia”

Ainda segundo a mesma autora:

No contexto de valorização do conhecimento tecnocientífico, o tema das patentes tem relevância garantida, podendo-se perceber um fortalecimento do sistema de patentes tanto na intensificação, que corresponde à ampliação dos direitos dos detentores de patentes, ao aumento de vigilância e das punições dos infratores, quanto na extensão no estabelecimento de novos tipos de patentes, sendo os mais importantes e mais controvertidos os das patentes de matéria viva, dentre as quais estão às células-tronco humanas.

As principais questões bioéticas associadas com células-tronco humanas envolvem sua derivação e uso para pesquisa. O discurso ético sobre as pesquisas com células-tronco foi primeiramente, caracterizado pelo predomínio do debate sobre a destruição de embriões, embora haja interessantes questões éticas envolvendo a recolha e utilização de células-tronco somáticas (adultas), de fetos abortados e do sangue do cordão umbilical. Contudo, a controvérsia mais intensa foi centrada sobre a fonte das células-tronco embrionárias humanas (ESC).

Desde sua criação, as pesquisas com células-tronco embrionárias têm se aproveitado de antigos temores distópicos sobre a clonagem humana, a mercantilização de material biológico humano, a mistura de espécies humanas e animais e a busca pela imortalidade.

No presente, novos problemas éticos começam a surgir em torno da derivação e da utilização de outras células semelhantes a células estaminais embrionárias que têm a capacidade de se diferenciarem em todos os tipos de tecidos humanos.

Em um futuro próximo, como o campo de células-tronco avançará mais perto da clínica, questões éticas adicionais deverão surgir sobre a tradução clínica de conhecimentos básicos de células-tronco em terapias de pacientes, com certo grau de segurança, eficazes e acessíveis. Além disso, alguns defensores das pesquisas com ESC têm apontado que nenhum embrião elegível para a pesquisa tem um potencial absoluto, intrínseco à vida humana completa, desde que a escolha pessoal foi feita para não se implantar no útero de uma mulher, este embrião excedente de clínicas de fertilidade. E a menos que este passo essencial seja tomado, o potencial para a vida de um embrião pré-implantado, só existe no sentido mais abstrato e hipotético para a vida plena. (HYUN, 2010)

Por mais de uma década, os pesquisadores têm intensificado os estudos envolvendo células-tronco adultas, que foram provisoriamente dirigidas para substituir e reparar tecidos. As pesquisas avançaram e o homem começou a estudar as células embrionárias, que têm a capacidade de se diferenciar em qualquer célula devido a suas características. (OLIVEIRA, 2012)

O uso de células pluripotentes induzidas humanas (iPS) é menos controverso do ponto de vista bioético do que a utilização de células embrionárias humanas. Menos, porque a produção de células iPS não requer qualquer dano direto aos embriões e, assim, em grande parte evita a principal fonte de controvérsia no debate sobre células-tronco .

No entanto, as células iPS humanas não são susceptíveis de representar o fim dos debates, uma vez que os conhecimentos gerados através das células-tronco embrionárias humanas continuarão a serem necessários para um futuro previsível, como "padrão ouro" de células-tronco. Além disso, as utilizações de células iPS levantam preocupações de ordem éticas específicas envolvendo a reprogramação de células somáticas, embora em muitos casos, possamos razoavelmente esperar que os atuais problemas possam ser superados em um futuro próximo. Assim, embora o uso de células iPS humanas venha fazer muito para reduzir o debate sobre células-tronco, a controvérsia certamente vai sobreviver. (WATT; KOBAYASHI, 2010).

Dante Gallian (2005), citando Manañón, defende o desenvolvimento de uma crítica ao modelo dogmático da medicina, fundamentada, por um lado, no reconhecimento da falácia do dogmatismo científico – o cientificismo – e, por outro, no reconhecimento da profunda complexidade dos fenômenos deste mundo, que requerem participação de outros saberes, de maneira coerente e séria.

Então, o que faz o olhar futuro para com as pesquisas envolvendo células-tronco? Mais pertinente qual seria o ideal que estamos buscando? É o objetivo de encontrar a cura de forma biologicamente mais acessível a todos e, tanto quanto possível, evitar dilemas éticos? Isso, certamente, parecia ser o objetivo daqueles que permitiram pela primeira vez as pesquisas com células-tronco embrionárias.

O antigo desafio para a ciência tem sido o de evitar tornar-se rígida e inflexível. Quando estes questionamentos são tão verdadeiramente importantes e fundamentais quanto à natureza do ser humano, talvez seja melhor não avançar continuamente à frente em nome do progresso científico. Caso contrário, em aderir rigidamente a um curso definido de ação, podemos estar ignorando outras considerações que forneçam um valor e contexto para o processo da ciência. (ZACHARIAS *et al.*, 2011)

No Brasil, um dos países pioneiros em pesquisas e tratamentos com células-tronco, centenas de pessoas detêm toda sua esperança nos benefícios da aplicação terapêutica deste novo campo de tratamento na expectativa do prolongamento de sua própria existência.

Não obstante os resultados das pesquisas com células-tronco estão cercadas de questionamentos legais, éticos, religiosos e legislativos como pontos ponderadores para o atual momento no País.

Para Samyra e Adymyla Rezende (2009), os padrões éticos e morais tão fortalecidos no meio social, aliados ao sentimento religioso proclamam ser esse avanço científico-legal um retrocesso, uma vez que as pesquisas possibilitam a manipulação de embriões, potenciais seres humanos. Em contrapartida, cientistas e pacientes que sofrem de algum mal sem cura, defendem invariavelmente a técnica aprovada pela legislação.

A Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 (BRASIL, 2005), que regulamentou os incisos II, IV e V do §1º do art. 225 da Constituição Federal, disciplina [dentre várias], as questões ligadas à pesquisa genética com embriões. Destarte, as questões que norteiam a regulamentação devem ter como alicerce a proteção do direito à vida, prerrogativa inserida na Carta Constitucional e tida como o mais valioso bem jurídico.

Desta forma, estimula novos patamares de discussão, o que pode possibilitar soluções adequadas. O avanço das pesquisas com células-tronco tem trazido muitas conquistas à humanidade. Contudo, também traz muitos riscos. Como consequência, a aplicabilidade desse procedimento precisa ser revista e repensada, pois embora possa ser científico, nem sempre é ético.

6 Discussão

Hoje seria comum afirmar que as últimas aplicações da genética vão afetar a intimidade de nossas vidas e fundamentarão uma nova sociedade: o último avatar de uma cidade utópica. (ANTONIE, 2004)

Explanando sobre o futuro do conhecimento científico Shinn e Ragouet (2008 p.162) dizem: “Certos sociólogos profetizam e reforçam que somente tem futuro o conhecimento dito aplicado, modelado pela demanda social e pelas exigências econômicas do mercado.”

O homem ocidental tende a buscar a imortalidade. Pesa sua inexorável vontade de seguir buscando vias para se viver mais e melhor, “rejuvenecer” e sobre tudo, não morrer.

O principal problema bioético no uso de células-tronco consistiria em saber se estamos usando simples células ou se trata de seres humanos vivos em potencial. (ANTONIE, 2004)

A ciência genômica mudou a evolução da vida no planeta, estabelecendo uma série de dilemas éticos, que exigem uma transformação da bioética para responder os desafios que enfrentaremos no século XXI.

Morin (2005 p.109) verificou uma “tomada de consciência nos últimos decênios: o desenvolvimento da técnica não provoca somente processos de emancipação, mas também novos processos de manipulação do homem pelo homem ou dos indivíduos humanos pelas entidades sociais.”

Os feitos mais relevantes que caracterizam a biotecnologia vão delimitar a existência de desenvolvimentos bioéticos, pois cada vez mais os desenvolvimentos biotecnológicos requerem grande intervenção de empresas de caráter privado, que possuem um foco no lucro, pois dependem de uma lógica de mercado e uma eficiência financeira principalmente no sistema de patentes. Haveria também uma lacuna entre os países ricos e pobres em razão de que estes possuem pouca capacidade de desenvolvimento biotecnológico, e se tornam consumidores sujeitos

às leis de oferta e procura, ou em locais de fornecimento de matéria-prima biológica. (CÓRDOBA, 2008)

Esta situação tenderia também, a tornar as pessoas vulneráveis às seduções de empresas com o abuso de promessas sobre as células-tronco, problema agravado pela propensão das pessoas a acreditarem de forma abusiva no seu poder de cura. Há uma grande soma de dinheiro nas instituições envolvidas.

Embora existam inquestionáveis vantagens acerca das terapias baseadas em células-tronco, a maior parte delas, ainda está com os seus benefícios para um futuro, ou seja, não faz parte da realidade atual mas sim no reino das probabilidades.

Contudo, a esperança gerada nestas promessas futuras, necessitam atenção urgente com as questões regulatórias. Todas estas áreas que estão envolvidas com pesquisas utilizando tecidos humanos necessitam de legislações que estejam em vigor.

Os profissionais de saúde devem estar cientes da natureza questionável dos atuais tratamentos que são oferecidos aos pacientes, e aconselhá-los de forma adequada para evitar efeitos colaterais como decepção, resultado indesejado e despesas desnecessárias.

Nós certamente podemos imaginar um mundo em que as promessas envolvendo células-tronco sejam cumpridas. A esperança é uma ferramenta poderosa na manutenção da saúde física, emocional e espiritual, mas também devemos lutar para manter um equilíbrio entre a realidade e a fantasia, e evitarmos práticas sem escrúpulos, desonestas e antiéticas. (PEPPER, 2010)

As questões histórica, lexical e conceitual embutidas na biologia das células-tronco são revistas a partir dos aspectos: técnicos, éticos, filosóficos, jurídicos, clínicos, perspectivas econômicas e biopolíticas. (MONTI, 2012)

O direito à vida, nas palavras de Rezende (2009) é uma proteção contida na Constituição Federal Brasileira, deve ser amplamente respeitada, independente de opiniões divergentes a respeito de seu marco inicial. Nunca se deve olvidar de que a

vida é o maior bem que nos cerca. Considerando essa prerrogativa e frente ao avanço científico evidente e irremediável, o caminho viável foi o da regulamentação séria da pesquisa com embriões, para que a procura por tratamentos tão esperados e prometidos pelos cientistas seja realizada efetivamente e os seus resultados oferecidos a todos aqueles que desejam e necessitam de tais inovações.

Contudo, é inegável o impacto desta pesquisa num contexto social que abrange crenças diversas e posicionamentos conflitantes. E, sendo a técnica de manipulação de embriões uma inovação, traz consigo todas as dúvidas e esperanças inerentes àquilo que é novo. Sendo assim, diante de questões tão controversas como a utilização de embriões humanos, a bioética é o instrumento apto a balizar a ciência e as condutas provenientes das pesquisas com células-tronco.

Nortear questões, repensando constantemente as práticas científicas, reformulando os modelos pertencentes não só à ciência, mas à sociedade é indispensável para a sobrevivência da prática de manipulação de embriões. É necessário promover a valorização da dignidade da pessoa humana, em respeito à Constituição, sendo a bioética um instrumento fundamental para que se atinja este objetivo.

Para Santos e Juncá (2012), as expectativas razoáveis da medicina regenerativa de células-tronco poderiam correr o risco de transformar esperanças em campanha publicitária. Contudo com esta mesma medicina pode haver uma enorme evolução. Esta esperança tem bases sólidas nas pesquisas pré-clínicas realizadas em laboratório e em animais, com diferentes tipos de células-tronco bem como, resultados de alguns tratamentos clínicos com células-tronco adultas.

No entanto, existem graves problemas científicos ainda não resolvidos a superar, e antes da evolução para o uso clínico. O problema da produção de tumor é uma das mais relevantes.

A Sociedade Internacional para Pesquisa com Células-Tronco afirmou que, até agora, a terapia utilizando apenas células-tronco incorporadas como um padrão de tratamento médico seria o uso de células-tronco adultas para um pequeno número de doenças tais como transplante hematopoiético, e outras doenças do sangue, as células estaminais epiteliais para tratar queimaduras e alguns problemas com a

córnea. O transplante de medula certamente trouxe uma qualitativa melhora na medicina nos últimos anos.

O nível mundial de ensaios clínicos em curso com células-tronco adultas supera centenas. No caso das células-tronco embrionárias humanas, apenas um rastro clínico está em andamento. No caso das células-tronco pluripotentes induzidas iPS, existem atualmente mais de 10 ensaios clínicos em curso, mas sem um tratamento aprovado para uso clínico regular. É altamente provável que a dinâmica da investigação neste campo pode chegar a tratamentos clínicos validados em diversas outras áreas da medicina com tipos diferentes de células- troncos (SC). No entanto, a percepção pública, a mídia e muitos pacientes possuem expectativas além do desenvolvimento atual da medicina regenerativa com células-tronco (SC).

A angústia de pacientes e às vezes o entusiasmo de médicos e investigadores podem obscurecer o fato de que há um longo caminho pela frente para a pesquisa pré-clínica, antes da aplicação clínica segura.

Em resumo, a tradução da pesquisa básica à clínica prática, no caso de SC levanta especiais questões éticas e científicas que dizem respeito atualmente a cientistas e bioeticistas.

Há consenso entre os cientistas bioeticistas de que, geralmente, o mais seguro e mais a responsável rota para a aprovação de novos tratamentos é o processo de protocolos de estudos clínicos. A experiência de décadas demonstrou a importância deste percurso, em especial no caso de novas drogas, que inclui primeiro estudos pré-clínicos, em seguida, uma seqüência de fases clínicas pretendendo testar a segurança e os benefícios do novo tratamento.

O rigor do processo inclui que os protocolos devam ser aprovados pelas autoridades competentes inclusive no seu aspecto bioético. Estes procedimentos significaram um avanço sólido em medicina e proteção ao paciente, tornando-se o paradigma de pesquisa clínica. (SANTOS, 2012)

Para auxiliar na identificação dos desafios que modificaram o pensamento e os dilemas bioéticos gerados após a aplicação da genômica, Córdoba (2008) lançou alguns questionamentos:

Tudo o que é tecnicamente possível é eticamente praticável, tudo o que é eticamente viável seria tecnicamente possível?

Quais são os propósitos da biotecnologia?

Quais são os valores e princípios que norteiam o desenvolvimento da biotecnologia em uma sociedade pluralista em um mundo globalizado?

Como garantir que a pesquisa em biotecnologia equilibraria seus interesses comerciais com a preocupação por problemas prioritários globais?

Como se equilibraria proteção da propriedade intelectual com o benefício às populações, principalmente os mais vulneráveis?

A ciência deve servir ao homem, ou ele é um objeto da ciência?

É o papel da bioética em face aos desenvolvimentos biotecnológicos, analisar olhando para trás ou com efeitos prospectivos ou antecipatórios?

Como conseguir uma ciência equilibrada com o desenvolvimento progressivo de valores compartilhado entre a ciência e a sociedade ?

Uma questão de extrema relevância, segundo NORIEGA e colaboradores (2011), é o consentimento informado, para garantir que o paciente compreenda os riscos das terapias celulares que incluem a sensibilidade aos produtos celulares (reações do sistema imunológico), geração de tumores, necessidade de tratamento imunossupressor com desconhecidos efeitos em longo prazo. Isso faz com que haja necessidade de uma assessoria especializada na revisão dos aspectos científicos e éticos da concepção do ensaio clínico.

Em março de 2009, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) autorizou o primeiro ensaio clínico nos Estados Unidos com células-tronco no tratamento de traumas medulares.(NORIEGA *et al.*, 2011)

Criadas a partir de células adultas por um simples truque genético, as células pluripotentes induzidas (iPS) parecem ter recuperado um "stemness" embrionário que lhes permite transformarem-se em qualquer tipo de célula no corpo.

O conceito é tão atraente que alguns cientistas e legisladores até argumentaram que as abordagens relacionadas, tais como a clonagem terapêutica e a pesquisa com células-tronco embrionárias, que requerem a destruição de embriões, deveriam ser interrompidas. Mas para os biólogos, as células iPS ainda representam uma caixa preta. Com a utilização de novos recursos e o aumento das expectativas dos pacientes, alguns cientistas se perguntam se as expectativas em relação à utilização das células iPS, não estariam exageradas ?

As células iPS provavelmente irão fornecer em primeiro lugar, modelos para a doença, para mais tarde a cura, pesquisadores poderiam rapidamente através de cultura, criar uma determinada doença, como por exemplo, os neurônios motores a partir de um doente com esclerose lateral amiotrófica, as células do músculo cardíaco de uma pessoa com a doença cardíaca, ou a partir de células da retina de um paciente com degeneração macular. Essas linhas poderiam ser rastreadas e observado como elas se desenvolvem, e as empresas de biotecnologia poderiam testar medicamentos preventivos ou terapêuticos sobre elas. (CYRANOSKI, 2008)

FUNG e KERRIDGE (2013) discorrem que a descoberta das células pluripotentes induzidas (iPS) em 2006 foi saudada como um grande avanço na pesquisa de células-tronco. Desde então, o progresso na tecnologia de células iPS abriu o caminho para a aplicação clínica, particularmente a terapia de reposição celular, que tem reabastecido o debate sobre a ética da pesquisa com células-tronco. No entanto, grande parte do discurso centrou-se em questões de status moral e potencialidade, com vista para as questões éticas que serão introduzidas pelo teste clínico de terapias de reposição de células iPS.

Os primeiros ensaios em humanos, em particular, levantam uma série de questões éticas como o consentimento informado, o assunto recrutamento e minimização de danos, bem como a incerteza inerente e os riscos que estão envolvidos em testar procedimentos médicos em seres humanos pela primeira vez.

Estas questões, enquanto uma característica de qualquer pesquisa com seres humanos, tornam-se mais complexas no caso da terapia com células iPS, dada a gravidade dos riscos potenciais, a falta de confiabilidade de modelos animais

disponíveis, a vulnerabilidade dos pacientes grupo-alvo, e as apostas elevadas em uma área tão intensamente pública da ciência.

Neste trabalho os autores, acima citados, apresentaram um estudo de caso detalhado de terapia de reposição de células iPS para a doença de Parkinson para destacar estas preocupações éticas e epistemológicas. Se aceitarmos que a tecnologia de células iPS é repleta de desafios, que vão muito além de simplesmente refutar a potencialidade das linhas de células-tronco embrionárias, podemos concluir que a pesquisa com células iPS não deve substituir, mas continuar ao lado das pesquisas com células-tronco embrionária e somática adulta para promover o cruzamento de conhecimento e dos melhores resultados clínicos.

David Cyranoski (2008) em artigo produzido na Revista *Nature* faz alguns comentários a cerca de um artigo escrito uma semana mais tarde, do anúncio da descoberta das células-tronco pluripotentes induzidas. O próprio Yamanaka em um artigo na revista *Nature* comenta: "Estamos apresentando novas questões éticas, algumas talvez piores, porque muitas pessoas podem fazer isso - e sem dizer a ninguém." Yamanaka estava preocupado que alguém pudesse usar as células iPS para derivar gametas - células reprodutivas humanas . Ovos e esperma podem ser derivados de células iPS de um homem, por exemplo, e, em seguida, ser utilizados num procedimento de fertilização *in vitro*. O resultado não seria um clone idêntico porque necessitaria recombinar genes durante a formação do gameta. Mas seria "estranho e potencialmente perigoso", afirma Yamanaka.

Gametas a partir de células iPS podem atender às demandas por tratamentos de infertilidade. E produção de ovos de células masculinas iPS permitiria que um casal gay produzisse descendentes entre eles. (Casais de lésbicas estariam impossibilitados, pois, necessitariam dos genes do cromossomo Y necessários para produzir espermatozóides).

Tais tratamentos de fertilidade seriam atormentados por questões de segurança, mas a julgar a partir de experimentos com células-tronco embrionárias, não vai acontecer em breve. Aventureiros de células iPS também podem tentar criar um ser humano, vivo clonado. Cyranoski no mesmo artigo relata que Jaenisch conseguiu clonar ratos, através da transferência de células iPS em embriões especialmente

produzidos por fusão das duas células. Ao colocar estes embriões em mães de aluguel, Jaenisch produziu vários fetos que eram geneticamente idênticos à fonte de células iPS. (Não houve nascidos vivos, mas Jaenisch diz que é apenas uma questão de tentar.)

Repetindo o experimento em seres humanos seria, de acordo com Jaenisch, "possível, em princípio". Ele acrescenta, entretanto, que, devido ao fato de mais 100" embriões serem provavelmente necessários para fazer o trabalho, seria irrealista e uma coisa ridícula para fazer. Mas, como embriões fertilizados são mais fáceis de obter do que os ovos frescos utilizados na clonagem, alguém de comportamento inadequado poderia dar-lhe uma tentativa. Células iPS geradas a partir de uma pessoa poderiam também ser inseridos em um embrião animal fertilizado e fazer um bebê quimérico.

Estas estratégias reprodutivas provavelmente falhariam, pelo menos com o estado atual da tecnologia. Mas, dada a rápida taxa de inovação e à ampla gama de capacidades de células iPS, experiências perigosas serão mais difíceis de controlar.

Yamanaka preocupado com a ética envolvendo células iPS, pressionou o governo japonês para a regulamentação. Em 21 de Fevereiro de 2007, o ministério da ciência do Japão enviou a todas as universidades e agências de pesquisa, uma notificação proibindo especificamente "a implantação de embriões feitos com células iPS em úteros humanos ou animais, a produção de um indivíduo de qualquer outra forma a partir de células iPS, a introdução de células iPS em um estado de embrião ou feto, e a produção de células germinativas a partir de células iPS. (CYRANOSKI, 2008).

No editorial da revista Nature de 27 de março de 2008 relata que a concorrência é boa. Na verdade, é uma das principais razões por que a pesquisa com células iPS floresceu desde 2006, quando Yamanaka mostrou pela primeira vez que um punhado de genes pode reprogramar uma célula a um estado pluripotente. No entanto, os campos de movimento rápido da ciência estão mostrando algumas tendências desagradáveis. Pesquisadores estão pulando etapas e cometendo erros. Eles estão fazendo promessas sensacionalistas que provavelmente não serão cumpridas. E eles estão negligenciando outras importantes áreas de

investigação. Tudo isso já foi visto em pesquisas com células iPS. (CASTELVECCHI, 2008)

WATT e KOBAYASHI (2010) argumentam que as questões éticas que envolvem o uso de células iPS e suas contrapartes, as células-tronco embrionárias, são de muitas formas, eticamente menos controversas, contudo elas certamente não vão não terminar o debate.

Para evitar a criação de uma falsa esperança na mente dos pesquisadores, legisladores e do público em geral, é essencial que do ponto de vista ético, o potencial tecnológico das células iPS como uma alternativa menos problemática em relação as células-tronco embrionárias seja cuidadosamente examinado nos seguintes aspectos:

1) os problemas éticos decorrentes da investigação com células-tronco embrionárias humanas;

2) a extensão em que as células pluripotentes induzidas (iPS) humanas irão resolver estes problemas, e

3) novos potenciais problemas éticos criados pela utilização de células iPS humanas. (WATT; KOBAYASHI, 2010)

Do ponto de vista bioético, as linhas de células embrionárias humanas estabelecidas, utilizando a transferência nuclear somática (SCNT) não seriam menos controversas do que as estabelecidas pelos meios mais convencionais. Um embrião humano clonado é ainda um embrião humano, daí, a sua destruição seria tão problemática como a destruição de embriões obtidos mais convencionalmente através da fertilização *in vitro* (FIV).

Deste modo, derivando ES humanas células usando SCNT podem exigir a destruição de muitos mais embriões do que outros métodos. Outra razão para a preocupação com derivação de células embrionárias humanas usando SCNT é que clonagem terapêutica humana poderia levar à clonagem reprodutiva humana.

Outros perigos associados com a produção de células embrionárias (ES), é que, óvulos humanos são necessários para a criação de células ES quer seja através de

FIV ou TNCS / ANT), e a demanda por linhas de células embrionárias é susceptível de ultrapassar a oferta de óvulos "excedentes" no decurso de reproduções assistidas. Isso levaria a coleta de óvulos, especificamente para a criação de embriões para pesquisa.

Uma vez que os procedimentos de colheita de óvulos são arriscados e altamente invasivos e envolvem considerável desconforto, as mulheres não são susceptíveis em consentir-los apenas para uma questão de pesquisa.

Pela mesma razão, qualquer investigação que leva ao patenteamento (ou outras formas de propriedade) de linhas de células humanas, incluindo linhas de células iPS, também levantam preocupações sobre a mercantilização. (WATT; KOBAYASHI, 2010)

O surgimento das clínicas de "turismo genético", nome dado às pessoas que no afam da busca pela cura de várias doenças, buscam tratamentos através de células-tronco em países como uma maior permissão para testes clínicos, provocando uma preocupação entre cientistas e bioeticistas que levantam sérias questões éticas subjacentes a esta situação e o prestígio das pesquisas com células-tronco e a segurança dos pacientes. (SANTOS, 2012).

As crescentes ofertas de tratamentos utilizando-se de células-tronco em clínicas de vários países ao redor do mundo fizeram com que a International Society for Stem Cells Research (ISSCR) em 2010 publicasse o Manual do Paciente sobre Terapias células estaminais, que está disponível em várias línguas no endereço eletrônico:

http://www.isscr.org/The_Patient_Handbook.htm

Podemos razoavelmente defender a posição ética de que somos moralmente responsáveis tanto pelo mal que infligimos como pelo bem que deixamos de fazer sendo possível e razoável fazê-lo. (SCHRAMM, 2004)

Cyranoski (2013) fez o anúncio que *será* realizado o primeiro estudo clínico de células pluripotentes induzidas (iPS) em seres humanos pelo cientista Masayo Takahashi do Centro de Biologia do Desenvolvimento, em Kobe, Japão. O estudo foi realizado para tratar a degeneração macular, uma doença que afeta a retina e

pode levar à cegueira. Depois de ter recebido a aprovação do IBR (Institute for Biotechnological Research), Takahashi pode, em sua instituição de origem, avançar para o passo final antes de recrutamento de pacientes: O ensaio clínico, destinado a demonstrar a segurança do procedimento em seres humanos, não é esperado para reverter os danos de a degeneração macular, mas os pesquisadores esperam, pelo menos, retardar o seu progresso

Para Garrafa, 2007 (p. 181):

O “xis” da questão, portanto, está no fato de que dentro de uma escala hipotética de valores vitais para a humanidade, a ética ocupa posição diferenciada em comparação com a pura ciência e a técnica. Nem anterior, nem superior, mas simplesmente diferenciada. Além de sua importância qualitativa no caso, a ética serve como um instrumento preventivo e prudencial contra abusos atuais e futuros que venham a trazer lucros abusivos para poucos, em detrimento do alijamento e sofrimento da maioria da sociedade e do próprio desequilíbrio planetário.

7 Conclusão

Uma reflexão acerca dos fundamentos “ideológicos” da tecnociência e das suas consequências morais para a humanidade permite alinhar algumas conclusões precursoras do que se poderia estabelecer como princípios norteadores do uso destes recursos biotecnológicos.

1. Os obstáculos éticos apresentados pela biotecnologia das células-tronco embrionárias não parecem estar presentes quando do uso de células-tronco pluripotentes induzidas.
2. Os problemas bioéticos pertinentes à tecnociência em toda e qualquer área de sua atuação tornam-se cada vez mais significativos, e deverão continuar a ser discutidos até que a ciência ou a tecnociência tenha alcançado níveis mais elaborados no seu relacionamento filosófico.
3. A discussão sobre as extraordinárias e preocupantes pesquisas com a utilização de seus resultados pelas respectivas tecnologias delas decorrentes, ao lado do papel retro indutor destas mesmas pesquisas conduzirá, sem dúvidas, a um dilema bioético.
4. Neste dilema se identifica a tecnociência como um elemento de maior significado do que o de simples coadjuvante nos problemas éticos globais, o que vem sendo considerado por vários autores como um componente desta espécie de “crise de civilização”.
5. A circunstância de “o saber” possuir a mesma dimensão do nosso “agir” (ciência “versus” tecnologia) exige uma nova concepção de direitos e deveres muito além dos conceitos éticos até agora propostos, os quais parecem se apresentar incapazes de oferecer princípios, quanto mais uma doutrina bioética pronta e acabada.

Referências

- DALLARI, Dalmo de Abreu. Bioética e Direitos Humanos. **DHnet**. Natal, RN, Disponível em:
<http://www.dhnet.org.br/direitos/militantes/dalmodallari/dallari_bio.html> Acesso em 10 fev. 2013.
- ADORNO, Roberto. **Bioética y Dignidade de la Persona**. Madri: Tecnos. 2012
- ANTONIE, Jean-Lue M. J. Genoma y bioética: una visión holística de cómo vamos hacia el mundo feliz que nos prometen las biociências. **Acta bioethica**, Santiago, Chile, ano X, n.2, 2004. Disponível em:
<http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S1726569X2004000200002&script=sci_arttext> Acesso em: 23 jan de 2013.
- AZEVEDO, Maria L. A. S. Origens da bioética. **Nascer e crescer revista do hospital de criança Maria Pia**. Porto, Portugal, v. 19, n. 4, p. 255-259, dez. 2010. Disponível em:
<http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?pid=S087207542010000400005&script=sci_arttext> Acesso em: 23 de jan. 2013.
- BERTOCHÉ, Gustavo. O uso de células-tronco embrionárias: um problema filosófico. **Oficina de Filosofia**. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em:
<<http://oficinadefilosofia.wordpress.com/2008/03/05/celulas-tronco-embrionarias-um-problema-filosofico/>> Acesso em 17 de fev. 2013
- BETTER. Reprogramming and Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT). **Stanford School of Medicine**. Stanford, CA, USA. Disponível em:
<<http://hesc.stanford.edu/research/programs/scnt.html>> Acesso em: 10 fev. 2013.
- BOHELER, Kenneth R. et al. Differentiation of pluripotent embryonic stem cells into cardiomyocytes. **Circulation Research**, Baltimore, MD, v. 91, n. 3, p. 189-201, 9 aug. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169644>> Acesso em: 10 fev. 2013.
- BRAUMER, Maria Claudia C. Regulamentação das pesquisas com células-tronco no Brasil. In: EMERICK, Maria C.; MONTENEGRO, Karla B. M.; DEGRAVE, Wim (Org.). **Novas tecnologias na genética humana: Avanços e impactos para a saúde**. Rio de Janeiro: Projeto Ghente, 2007, parte IV.
- BRASIL. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, 28, mar. 2005. Disponível em: <
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm> Acesso em 01 abr. 2013.

BROTAS, Carmen L. C. CÉLULAS-TRONCO: UMA AVALIAÇÃO DAS (IM) POSSIBILIDADES DE PATENTEAMENTO. In. Congresso Nacional do CONPEDI, 18, 2009, São Paulo. **Anais...** São Paulo, 2009. p. 1201-1219. Disponível em: <http://www.publicadireito.com.br/conpedi/manaus/arquivos/Anais/sao_paulo/2014.pdf> Acesso em: 9 mar. 2013.

CARLSON, Morgan E.; COMBOY, Irina M. Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches. **Wiley-blackwell online open**. Bethesda, MD, v. 6, n. 3, p. 371-382, june 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2063610/>> Acesso em: 9 de mar. 2013.

CLARKE, Arthur C. A reprogramming rush: Stem-cell research is in danger of falling foul of haste. **Nature**. New York, NY, v.452, p.388, 27 Mar. 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v452/n7186/full/452388a.html>> Acesso em: 10 fev. 2013.

CÓRDOBA, Ana Isabel Gomes. Retos de la Bioética en el siglo XXI: "evolución para la evolución" La Ciencia Genómica, como caso biotecnológico paradigmático. **Revista latinoamericana de bioética**, Bogotá, Colômbia, v. 8, n.1, p.66-75, jan.-jun.2008. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S165747022008000100007&script=sci_arttext> Acesso em: 9 de mar. 2013.

COSTA, Sergio I. F. Células-tronco e Bioética. **Portal Bioética**. Terezina, PI, Disponível em: <http://portalbioetica.com.br/adm/artigos/celulastronco_serjio.pdf> Acesso em: 8 fev. 2013.

CYRANOSKI, David. Stem cells: 5 things to know before jumping on the iPS bandwagon. **Nature**. New York, NY, p.406-408, v. 452 26 Mar. 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/news/2008/080326/full/452406a.html>> Acesso em: 9 de mar. 2013.

_____. Embryo-like stem cells enter first human trial. **Nature**. New York, NY, Disponível em: <<http://blogs.nature.com/news/2013/02/embryo-like-stem-cells-enter-first-human-trial.html>> Acesso em 29 mar. 2013.

_____. Japan fast-tracks stem-cell patent. **Nature**. New York, NY, p. 269, v. 455, 17 sept. 2008a. Disponível em: <<http://www.nature.com/news/2008/080917/full/455269b.html>> Acesso em: 30 mar. 2013.

DINIZ, Débora; AVELINO, Daniel. Cenário internacional da pesquisa em células-tronco embrionárias. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, SP, Brasil, v.43, n.3, p.541-7, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n3/414.pdf>> Acesso em: 10 fev. 2013.

FERNANDES, Márcia S. Células-tronco. **Rev. Hospital das Clínicas de Porto Alegre**. Porto Alegre, v. 28, n.3, p.168-176, 2008. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/7220>> Acesso em: 9 de mar. 2013.

FUNG, Ronald K. F.; KERRIDGE, Ian. Uncertain Translation, Uncertain Benefit and Uncertain Risk: Ethical Challenges Facing First - In - Human Trials of Induced Pluripotent Stem (IPS) Cells. **Social science research network**. New York NY, v.27, n.2, p. 89-96, fev. .2013. Disponível em: <http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2199271> Acesso em: 10 mar. 2013.

GALLIAN, Dante M. C. Por detrás do último ato da ciência-espetáculo: as células-tronco embrionárias. **Estudos avançados**. São Paulo, vol.19 n. 55, Set./Dez. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142005000300018> Acesso em: 9 de mar. 2013

GARRAFA, Volnei. Bioética e Ciência: Os limites da manipulação da vida humana. In: EMERICK, Maria C.; MONTENEGRO, Karla B. M.; DEGRAVE, Wim (Org.). **Novas tecnologias na genética humana: Avanços e impactos para a saúde**. Rio de Janeiro: Projeto Ghente, 2007, parte III.

HYUN, Insoo et al. New Advances in iPS Cell Research Do Not Obviate the Need for Human Embryonic Stem Cells. **Cell stem cell**. Philadelphia, PA, v. 1, n. 4, p.367-368, oct. 2007. Disponível em: <<http://www.cell.com/cell-stem-cell/retrieve/pii/S1934590907001762>> Acesso em: 10 fev. 2013.

HYUN, Insoo. The bioethics of stem cell research and therapy. **The Journal of clinical investigation**. Cleveland, Ohio, United States, v.120, n.1, p.71-75, 2010. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/40435>> Acesso em: 9 de mar. 2013.

KINGHAM, Emmajayne; OREFFO, Richard O. C. Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cells: Understanding, Creating, and Exploiting the Nano-Niche for Regenerative Medicine. **ACS Nano**. Southampton, United Kingdom. v. 7, n.3, p. 1867-1881, 15 fev. 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nn3037094>> Acesso em: 9 fev. 2013.

KLIMANSKAYA, Irina et al. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. **Nature**. New York, NY, v. 444, p. 481-485 23 aug. 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7118/full/nature05366.html>> Acesso em 10 fev. 2013.

LANDRY, D. M.; ZUCKER, H. A. Embryonic death and the creation of human embryonic stem cells. **J. Clin Invest**. New York, NY, USA, v. 114, n.9, p. 1184-1186, nov. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520846>> Acesso em 10 fev. 2013.

MARTINS, Ives G. da S. A constituição e as células-tronco adultas. **Editores Cléofas**. Lorena, SP, 12 abr. 2011. Disponível em: <<http://cleofas.com.br/a-constituicao-e-as-celulas-tronco-adultas/>> Acesso em 16 mar. 2013.

MEISSNER, A; JAENISCH, R. Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. **Nature**. New York, NY, v. 439, n. 7073, p. 212-215, 12 Jan 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16227971>> Acesso em 10 fev. 2013.

MEZEY, Eva et al. Turning Blood into Brain: Cells Bearing Neuronal Antigens Generated in Vivo from Bone Marrow. **Science**. Washington, DC, v. 290, n. 5497, p. 1779-1782, 1 dec. 2000. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/290/5497/1779>> Acesso em 10 fev. 2013.

MORENO, Jonathan D. **Progress in Bioethics**. Massachusetts. USA: MIT, 2010.

MIURA, Kyoko et al. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. **Nature biotechnology**. New York, NY, v.27, n. 8, p. 743-745, 2009. Disponível em: <<http://www.nature.com/nbt/journal/v27/n8/abs/nbt.1554.html>> Acesso em: 8 de mar. 2013.

MONTI, Manuela et al. Stem cells: sources and therapies. **Biol Res**, v. 45, Pavia, Italy, n.3, p. 207-14, june.2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23283430>> Acesso em: 8 de mar. 2013.

MOORE, Malcolm. Vatican vows to expel stem cell scientists from church. **The Telegraph**, London, United Kingdom, 30 June. 2006. Disponível em: <<http://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/1522737/Vatican-vows-to-expel-stem-cell-scientists-from-Church.html>> Acesso em: 9 de mar. 2013.

MORIN, Edgar. Tradução Maria D. Alexandre e Maria Alice Sampaio Dória. **Ciência com consciência**. 82 ed. São Paulo SP, Bertrand Brasil, 2005. 350 p.

_____. **Science avec Conscience**. Paris: Librairie Arthéne Fayard, 1982.

MOTA, Augusto C.A.; SOARES, Milena B. P.; SANTOS, Ricardo R. Uso de terapia regenerativa com células-tronco da medula óssea em doenças cardiovasculares – perspectiva do hematologista. **Revista Brasileira de Hematologia**. São José do Rio do Preto, SP, v. 27, n.2, p. 126-132, abr./jun. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151684842005000200013&script=sci_arttext> Acesso em: 10 fev. 2013.

NORIEGA, Fará L. C. et al. Aspectos bioéticos en los tratamientos con células madre Aspectos. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas**, Havana, Cuba, v. 30, n.4, p. 528-536, sept.-dic.2011. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002011000400010> Acesso em: 10 fev. 2013.

OLIVEIRA JUNIOR, Eudes Q.; OLIVEIRA, Pedro B. Q. Protection of genetic in the era of cloning. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v.34, n. 6, p.452-8, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323071>> Acesso em: 10 fev. 2013.

PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. Diretiva 98/44/CE de 6 de julho de 1998. Relativa a proteção jurídica das invenções biotecnológicas, **JO L 213**, Bruxelas BE, de 30/07/1998 p. 13-21. Disponível em: <http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/p_harmaceutical_and_cosmetic_products/l26026_pt.htm> Acesso em 10 mar. 2013.

PARK, In-Hyun et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. **Nature**. New York, NY, v. 451, n. 7175, p. 141-146, jan. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157115>> Acesso em: 9 fev. 2013.

PEPPER, Michael S. Cell-based therapy - navigating troubled waters. **SAMJ-South African Medical Journal**, Cape Town, South African, v. 100, n. 5, maio, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.org.za/scielo.php?pid=S025695742010000500012&script=sci_arttext> Acesso em: 9 de mar. 2013.

PEREIRA, Lygia da V. A importância do uso das células tronco para a saúde pública, **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 13, n.1, p. 7-14, jan./fev. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232008000100002&script=sci_arttext> Acesso em: 9 de mar. 2013.

PINHEIRO, Marta. Fundamentos de neuropsicologia – o desenvolvimento cerebral da criança. **CEODO**. Trindade, GO, 2007. Disponível em: <<http://www.fug.edu.br/revista/artigos/organizados/desenvolvimentosn.pdf>> Acesso em 10 fev.

REGO, Sergio. Pesquisas com células-tronco embrionárias: O diálogo necessário em busca de um entendimento entre cidadãos. In: EMERICK, Maria C.; MONTENEGRO, Karla B. M.; DEGRAVE, Wim (Org.). **Novas tecnologias na genética humana: Avanços e impactos para a saúde**. Rio de Janeiro: Projeto Ghente, 2007, parte III.

REHEN, Stevens; PAULSEN, Bruna. **Células-tronco: O que são ? Para que servem?** Rio de Janeiro: Vieira & Lent, 2007.

REZENDE, Samyra S. M.; REZENDE, Adymila S. M. Células tronco embrionárias: relevâncias bioéticas e jurídicas. **HU Revista**. Juiz de Fora, Minas Gerais, v.35, n. 1, p53-58, jan.-mar.2009. Disponível em: <www.seer.ufjf.br/index.php/hurevista/article/download/316/209> Acesso em: 8 mar. 2013.

RODIER, Francis; CAMPISI, Judith. Four faces of cellular senescence. **The journal of cell biology**. New York, NY, v.192, n.4, p. 547-556, 14 fev. 2011. Disponível em: <<http://jcb.rupress.org/content/192/4/547>> Acesso em: 5 mar. 2013.

SANTOS, Laymert G. Disagreement or Misfit? Brazilian biotechnology faces socio and biodiversity. **Novos estud. – CEBRAP**, São Paulo, v.3, n.78, p. 49-57, jul. 2007. Disponível em: <http://socialsciences.scielo.org/scielo.php?pid=S010133002007000100002&script=sci_arttext> Acesso em: 5 de mar. 2013.

SANTOS, Manuel; JUNCA, Patricio V. Bioethical aspects of basic research and medical applications of human stem. **Biological Research**, Santiago, Chile, v.45, n.3, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071697602012000300013&script=sci_arttext> Acesso em: 5 de mar. 2013.

SCARPARO, Mônica S. **Fertilização Assistida**: questão aberta, aspectos científicos e legais. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 1991.

SCHRAMM, Fermim R. Bioética da proteção no uso de células-tronco. In. Encontro de Bioética, 5, 2004, Rio de Janeiro. **Conferencia**: CREMERJ, Rio de Janeiro, 2004.

SCHWINDT, T. T.; BARNABÉ, G. F.; MELLO, L.E.A.M. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**. São Paulo, SP, v. 16, n.1, p. 13-19, 2005. Disponível em: <http://www.vet.ufg.br/uploads/66/original_celulas_tronco_revisao.pdf> Acesso em: 9 fev. 2013.

SEGRE, Marco. Ética e ciências da vida: A propósito da utilização de células-tronco embrionárias. **Estudos Avançados**, São Paulo. v. 18, n.51, p.257-262 maio/jun. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0103\40142004000200017&script=sci_arttext> Acesso em: 10 de mar. 2013.

SERAPIÃO, Carlos J. Introdução à Bioética. In: NIGRE, André L. **Direito e Medicina**. Rio de Janeiro RJ: Editora Lúmen-Juris, 2007. 478 p. 478.

SGRECCIA, Elio. **Manual de Bioética**: Fundamentos e ética biomédica. São Paulo: Ed. Loyola, 1996.

SHAMBLOTT, M. J. et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. **Medline**. Baltimore, MD, USA, v.96, n.3, p. 1162, 2 feb. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811868>> Acesso em: 9 de mar. 2013.

SHINN, Terry; RAGOUET, Pascal. Tradução Pablo Rubén Mariconda e Sylvia Gemignani Garcia. **Controvérsias sobre a ciência**: Por uma sociologia transversalista da atividade científica. São Paulo: Editora 34, 2008. 208 p.

SILVA JUNIOR, Francisco C.; ODONGO, Fatuma C.; DULLEY, Frederico L. C. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, SP, v. 31, supl.1, p. 53-58 22 mai. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151684842009000700009&script=sci_arttext> Acesso em: 10 fev. 2013.

SILVA, Reinaldo Pereira. **Biodireito: A Nova Fronteira dos Direitos Humanos**. São Paulo: LTR, 2003, p. 112.

SIQUEIRA, José Eduardo. Bioethical reflections on sexuality and human reproduction. **Revista de Bioética y Derecho**. [Barcelona, Espanha], n. 20, p. 18-23, 2010. Disponível em: <http://www.ub.edu/fildt/revista/pdf/RByD20_ArtSiqueira.pdf> Acesso em: 10 fev. 2013.

SOUZA, Priscila B. **TEORIAS DO INICIO DA VIDA E LEI DE BIOSSEGURANÇA**. 2010. Disponível em: <<http://intertemas.unitoledo.br/revista/index.php/ETIC/article/viewFile/1863/1773>> Acesso em: 8 de fev. 2013.

TAJIRI, Naoki et al. Intravenous Grafts Of Amniotic Fluid-Derived Stem Cells Induce Endogenous Cell Proliferation and Attenuate Behavioral Deficits in Ischemic Stroke Rats. **Plos one**. Austrália, v. 7, n. 8, 17 aug. 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0043779>> Acesso em: 8 de fev. 2013.

TAKAHASHI, Kazutoshi et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. **Cell**. Cambridge, MA, v.131, p.861-872, nov.2007. Disponível em: <<http://images.cell.com/images/Edimages/Cell/IEPs/3661.pdf>> Acesso em: 10 de jan. 2013.

TEIXEIRA, Margarida; Clara C. A Bioética e a investigação em células estaminais humanas – em Portugal e na Comunidade Européia. **Revista Brasileira de Bioética**. v.7 (1-4), p.32-46, 2011. Disponível em: <[http://www.rbbioetica.com.br/submissao/index.phd/RBB/article/view/RBB2011_7\(1-4\):32-46](http://www.rbbioetica.com.br/submissao/index.phd/RBB/article/view/RBB2011_7(1-4):32-46)> Acesso em: 6 fev. 2013.

THOMSON, James A. et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. **Science**. Washington, DC, v. 282, n. 5391, p. 1145-1147, 6 nov. 1998. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/282/5391/1145.abstract>> Acesso em: 5 mar. 2013.

United Kingdom. Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology. **Department of Health & Social Security**. London, England, 1998. Disponível em: <http://www.hfea.gov.uk/docs/Warnock_Report_of_the_Committee_of_Inquiry_Human_Fertilisation_and_Embryology_1984.pdf> Acesso em: 8 fev. 2013.

VARJU, Marton; SÁNDOR, Judit. Patenting Stem Cells in Europe: The Challenge of Multiplicity in European Union Law. **Common Market Law Review**, United Kingdom. V.49, p. 1007-1038, 2012. Disponível em: <<http://celab.ceu.hu/node/29916>> Acesso em: 10 fev. 2013.

VENTURA, Patricio J; SANTOS, Manuel, LARRAIN, Juan. Proposals for embryonic stem cell production without destroying human embryos: scientific and bioethical challenges. **Acta Bioethica**, Santiago, Chile, v.15 (2), p. 222-233, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/abioeth/v15n2/art14.pdf>> Acesso em: 9 de mar. 2013.

WAGERS, A. J. ; WEISSMAN, I. L. Plasticity of adult stem cells. **Cell**. Stanford, CA, USA, v. 116, n.5, p. 639-648, 5 mar. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006347>> Acesso em: 8 fev. 2013.

WALTERS, LeRoy. Public Policies on Human Embryonic Stem Cell Research: An Intercultural Perspective. **National Academy of Sciences Workshop**, October 12, 2004. Disponível em; <<http://mbbnet.umn.edu/scmap.html>> Acesso em: 15 jan. 2013.

WATT, Julia C. ; *KOBAYASHI*, Nao R. The Bioethics of Human Pluripotent Stem Cells: Will Induced Pluripotent Stem Cells End the Debate? **The Open Stem Cell Journal**. [S.l.] v.2, p.18-24, 2010. Disponível em:<<http://www.benthamscience.com/open/toscj/articles/V002/SI0001TOSCJ/18TOS CJ.pdf>> Acesso em: 6 jan. 2013.

WEHRWEIN, Peter, Stem cells:Repeat to fade. **Nature**. New York, NY, v. 492, p.12-13, 6 Dec. 2012. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v492/n7427_supp/full/492S12a.html> Acesso em: 13 fev. 2013.

YAMANAKA, Shinya. Research Overview. **Center for iPS cell research and application**. Kyoto, Japan, 2007. Disponível em: <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/e/research/yamanaka_summary.html> Acesso em 17 fev. 2013.

YARRIS, Lynn. Aging and Breast Cancer Berkeley Lab Researchers Uncover Cellular Basis for Age-related Breast Cancer Vulnerability. **News Center**. Berkeley, CA, USA, 4 june 2012. Disponível em: <<http://newscenter.lbl.gov/news-releases/2012/06/04/aging-and-breast-cancer/>> Acesso em: 28 mar. 2013.

YU, Junying et al. Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. **Science**. [S.l.] v. 318, p. 1917-1920, 21Dec. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/318/5858/1917>> Acesso em: 6 de mar. 2013.

ZACHARIAS, David G. et al. The science and ethics of induced pluripotency: what will become of embryonic stem cells? **Mayo Clinic Proceedings**. Rochester, Minnesota, USA, v.86, n.7, p. 634-640, july 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719620>> Acesso em: 6 de mar. 2013.