

**PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO:  
ASPECTOS CIENTÍFICOS, ÉTICOS E SOCIAIS**

**Seminário**

**Instituto Fernando Henrique Cardoso**

**São Paulo, 30 de Novembro de 2004**

**Marco A Zago<sup>1</sup> & Dimas T Covas<sup>2</sup>**

**Parte 1 – Fundamentos da Terapêutica com Células-Tronco**

**Parte 2 – O Debate sobre as Células-Tronco**

**Parte 3 – Resumo e Conclusões**

---

<sup>1</sup>Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo, Coordenador do Centro de Terapia Celular (CEPID financiado pela FAPESP). Fax (016)2101.9309. e-mail: marazago@usp.br

<sup>2</sup>Professor Associado da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo, Pesquisador do Centro de Terapia Celular. Fax (016)2101.9309. e-mail: dimas@fmrp.usp.br

## Parte 1

### Fundamentos Científicos da Terapia com Células-Tronco

**Células-tronco** diferem de outras células do organismo por apresentarem três características: a) são células indiferenciadas e não-especializadas, b) capazes de se multiplicar por longos períodos mantendo-se indiferenciadas, de forma que um pequeno número pode originar uma grande população de células semelhantes, c) são capazes de se diferenciar em células especializadas de um tecido particular.

#### **Células-tronco somáticas**

As primeiras células-tronco bem caracterizadas foram as progenitoras das células do sangue. As células maduras e diferenciadas do sangue exercem funções essenciais para a manutenção da vida: as hemácias (= glóbulos vermelhos) transportam oxigênio, neutrófilos e monócitos fazem a defesa contra microorganismos, linfócitos são intermediários nos processos de imunidade e as plaquetas participam da hemostasia, que se contrapõe à perda sangüínea após lesão de vaso ou tecido. Todas essas células têm uma vida limitada em circulação, de algumas horas a alguns meses. Já na década de 1940 sabia-se que na medula óssea existem células indiferenciadas que repõem as células maduras do sangue que vão sendo eliminadas. Essas células-tronco hematopoéticas (= formadoras de sangue) são raras (menos de 1 em 10.000 células da medula), e por isso sua identificação morfológica sempre foi muito difícil. Hoje sabemos que além de se localizarem na medula óssea, estas células-tronco circulam no sangue de adultos e, em especial, no sangue do feto. No momento do nascimento, o sangue fetal retido na placenta após a secção do cordão umbilical pode ser recuperado e constitui rica fonte dessas células que podem ser usadas para fins terapêuticos (sangue de cordão umbilical); em muitos países existem programas especiais para coletar o sangue das placentas e armazená-lo para uso terapêutico em transplantes (Bancos de Sangue de Cordão).

Hoje está muito bem demonstrado que numerosos tecidos humanos (ou talvez todos) têm células-tronco, que constituem uma reserva da qual o organismo lança mão para repor células maduras desgastadas ou quando ocorre lesão ou remodelação de tecidos. Assim, são bem conhecidas células-tronco de pele, da mucosa intestinal, do epitélio olfativo, cérebro, fígado, gordura, córnea, retina, polpa dentária e de músculos. Há controvérsias quanto à existência de células-tronco de ilhotas de pâncreas (as células responsáveis pela síntese de insulina). Algumas células-tronco são muito ativas (como as do sangue) enquanto outras são menos ativas nos adultos, como as cerebrais.

Todos esses são exemplos de células-tronco de tecidos adultos, sendo pois denominadas células-tronco somáticas (soma = corpo). Elas têm uma capacidade limitada de diferenciação, em geral restrita ao tecido de onde derivam. Como em geral podem dar origem a alguns tipos de células diferenciadas, são classificadas como células-tronco multipotentes.

#### **Fontes de células-tronco somáticas para fins terapêuticos**

Células tronco-hematopoéticas: podem ser obtidas por punção de medula óssea. Essa é a forma tradicional pela qual se obtêm células de um "doador" para um transplante de

medula óssea. Os mesmos tipos celulares podem ser obtidas do sangue do doador, submetendo-se a um processo de remoção seletiva de células que circulam em um equipamento especialmente projetado (aférese). Essas células também podem ser obtidas do sangue recolhido da placenta e armazenado em nitrogênio líquido ou freezer a  $-80^{\circ}$ .

Tecidos fetais: em casos de aborto, o cérebro fetal pode ser fonte de células que podem ser expandidas em cultura e utilizadas para tratamento de adultos. O uso de células de cérebro fetal para tratamento de doença de Parkinson tem um sucesso relativamente bom, embora a quantidade de material biológico para tratamento de cada paciente (tecido neural de 5-6 fetos abortados) tem limitado bastante essa abordagem.

### **Plasticidade de células-tronco somáticas**

A concepção de que células tronco somáticas têm capacidade de diferenciação limitada a um único tecido tem sido desafiada recentemente. Numerosos experimentos têm apresentado evidências de que células-tronco de um tecido podem se diferenciar em células especializadas de outros tecidos. Por exemplo, células-tronco hematopoéticas se diferenciando em células do sistema neurológico, células hepáticas ou cardíacas ou vasculares. Esses resultados são muitas vezes encarados com ceticismo ou francamente rejeitados, mas em alguns casos as evidências são convincentes.

No momento, a posição mais cautelosa é a de apoiar a continuidade de pesquisas que visem a confirmar ou rejeitar a plasticidade de células-tronco de adultos, entendendo que os resultados obtidos até o presente não justificam uma firme opinião a favor ou contrária à hipótese. Parece mais provável que o fenômeno da plasticidade será de fato confirmado para alguns tipos de células-tronco somáticas, mas em geral parece ter eficiência restrita e ter aplicações médicas práticas limitadas. De todas as formas de células-tronco adultas estudadas até o presente, as células-tronco mesenquimais são aquelas que podem ser derivadas de um maior número de fontes diversas e ao mesmo tempo têm a mais ampla capacidade de diferenciação. Por exemplo, as chamadas células-tronco mesenquimais obtidas de medula óssea podem se diferenciar *in vitro* em adipócitos ( = células gordurosas), condrócitos ( = células de cartilagem), osteoblastos ( = células ósseas), miócitos ( = células musculares). No entanto, é preciso ressaltar que até o presente não há células tronco somáticas pluripotentes que possam ser isoladas de tecidos adultos por meio de uma abordagem prática e reprodutível.

### **Células-tronco pluripotentes**

São células capazes de dar origem aos mais de 250 tipos diferentes de tecidos do adulto. Incluem células derivadas do embrião, do feto ou de um tipo de célula híbrida em um processo chamado de transferência de núcleo somático (ou "clonagem").

**Células-tronco embrionárias.** Quando o óvulo (contendo 23 cromossomos de origem materna ou metade do material genético nuclear de uma célula do corpo) é fecundado pelo espermatozóide (contendo 23 cromossomos de origem paterna), forma-se uma célula cujo núcleo contém 23 pares de cromossomos. Essa célula sofre repetidas divisões formando um "embrião" que, se conseguir se implantar no útero poderá desenvolver-se até a fase final de um feto e finalmente um adulto. Na fase inicial desse processo ( $4^{\circ}$  –  $5^{\circ}$  dia), o "embrião" contém uma camada externa e uma massa celular interna. Essas células

da massa interna podem ser retiradas e cultivadas, dando origem a linhagens de células tronco-embrionárias.

**Células germinais embrionárias.** Numa fase mais avançada do desenvolvimento fetal (5° – 10° semana), da região da prega gonadal (de onde vão se originar as células germinais do adulto) podem ser retiradas células que dão origem a células pluripotenciais, geralmente denominadas de células embrionárias germinais.

**Transferência de núcleo somático.** Esse método permite criar uma célula pluripotencial a partir de uma célula somática (= célula do corpo de um adulto). O núcleo de uma célula adulta (por exemplo, da pele) é retirado e transferido para um óvulo do qual o próprio núcleo foi removido. Essa célula híbrida pode ser estimulada a se dividir, e origina uma massa celular semelhante à blástula de um embrião normal. Dessa massa celular podem ser retiradas células que, sob condições apropriadas diferenciam-se em muitos (ou todos) tecidos humanos.

### **Classificação das células-tronco quanto à origem e capacidade de diferenciação**

---

#### **Células-tronco pluripotentes**

- Células-tronco embrionárias: derivadas da massa interna do blastocisto de 4-5 dias
- Células germinais embrionárias: derivadas da prega genital de feto de 5-10 semanas
- Células-tronco embrionárias: obtidas por transferência de núcleo somático em adultos

#### **Células-tronco de adultos** (somáticas, multi ou unipotentes)

- Células-tronco hematopoéticas: obtidas de medula óssea, sangue ou cordão umbilical
  - Células-tronco de cérebro
  - Células-tronco de numerosos outros tecidos adultos: pele, mucosa intestinal, epitélio olfativo, cérebro, fígado, gordura, córnea, retina, polpa dentária, músculos
- 

### **Pesquisas com células-tronco**

As pesquisas com células-tronco visam principalmente os seguintes fins:

- Aplicações médicas para tratamento de doenças
- Compreensão do desenvolvimento humano, da diferenciação e da proliferação celular
- Geração de linhagens celulares humanas para teste de drogas *in vitro*

### **Aplicações médicas potenciais de células-tronco**

A medicina regenerativa ou terapia celular procura empregar células-tronco embrionárias ou de adultos, dirigindo sua diferenciação no sentido de um tecido específico para repor ou reparar tecidos lesados ou destruídos, como a recuperação de tecido neurológico (doença de Parkinson, lesão da medula espinal), tecido endócrino do pâncreas (diabete), células musculares e vasos cardíacos (insuficiência cardíaca, enfarte).

Para essa finalidade podem ser utilizadas:

***Células-tronco do adulto do tecido a ser regenerado.*** A forma mais comum de tratamento com células-tronco no momento é o transplante de células progenitoras de medula óssea (também podem ser obtidas de sangue de cordão umbilical ou de sangue circulante), largamente empregada para tratar leucemias, linfomas e algumas doenças hereditárias.

***Células-tronco de adultos ou fetais diferenciadas in vitro.*** Obtidas de adultos ou fetos, as células são orientadas a se diferenciarem em cultura no tipo celular que queremos obter, e em seguida transplantadas: células produtoras de dopamina (doença de Parkinson), células musculares cardíacas (insuficiência cardíaca), células do pâncreas produtoras de insulina (diabete).

***Injeção direta de células-tronco.*** Nesse caso espera-se que as células injetadas vão alojar-se no órgão que se deseja reparar, diferenciando-se no sentido esperado. São exemplos as células obtidas da medula óssea ou do sangue injetadas na circulação, nas coronárias ou no tecido cardíaco para corrigir defeitos do coração.

***Estimulação das células tronco endógenas.*** A injeção de substâncias biológicas (fatores de crescimento, citocinas) que estimulam a mobilização, crescimento e diferenciação de células-tronco do próprio indivíduo.

Em cada caso, podem ser utilizadas células-tronco **embrionárias** ou de **adultos**, sendo que no caso de células do adulto podem ser utilizadas as células obtidas do próprio doente ser tratado (células autólogas = do próprio indivíduo).

## Parte 2

### O Debate sobre as Células-Tronco

Considerando a grande massa de informações sobre a utilização terapêutica de células-tronco, vamos procurar focalizar alguns tópicos centrais desse debate, reduzindo, em cada caso, aos seus aspectos mais simples:

- Qual a situação atual das pesquisas com células-tronco?
- Quais as vantagens de células-tronco embrionárias em relação às adultas?
- Quais são os resultados das aplicações para tratamento médico com células-tronco?
- Quais são as principais questões éticas na pesquisa e uso de células-tronco?
- A posição especial da transferência de núcleo somático.
- Qual é a situação legal da pesquisa com células-tronco em diferentes países?

#### Qual a Situação Atual das Pesquisas com Células-Tronco?

A grande maioria das pesquisas com células-tronco focaliza aspectos básicos da fisiologia celular, procurando caracterizar tipos celulares específicos com relação à sua capacidade de diferenciação em tecidos diversos. Parcela menor focaliza a aplicação clínica destas células em modelos animais. Escassos trabalhos de investigação têm abordado a utilização das células-tronco no tratamento de doenças em humanos, justificando a persistência de grandes incertezas a respeito das reais potencialidades das células-tronco tanto embrionárias como somáticas para o tratamento de doenças específicas.

**Células-Tronco Embrionárias.** As pesquisas com células-tronco embrionárias murinas começaram há cerca de 20 anos, quando foram isoladas pela primeira vez a partir da massa celular interna do blastocisto e cultivadas *in vitro*. Células-tronco embrionárias humanas foram isoladas e cultivadas de forma semelhante em 1998.<sup>1</sup> Estas células possuem a capacidade de formar todas os tecidos corporais, podendo ser propagadas em cultura em estado indiferenciado indefinidamente quando cultivadas em co-cultura sobre uma camada de células alimentadoras constituída por fibroblastos embrionários murinos.

Uma das mais interessantes propriedades destas células-tronco é a sua capacidade de diferenciação em múltiplos tipos celulares em cultura quando são utilizados estímulos apropriados. O método mais simples de início da diferenciação em cultura é a formação de estrutura tridimensionais esféricas denominadas corpos embrióides (CE), agregados celulares que contêm células representativas das três camadas embrionárias (mesoderma, ectoderma e endoderma), sendo sua formação um pré-requisito para a geração de linhagens celulares somáticas mais maduras. Corpos embrióides não geram embriões, apenas células com características embrionárias. Diversos tipos celulares são obtidos destas culturas incluindo cardiomiócitos, condrócitos, adipócitos, células endoteliais,

---

<sup>1</sup> Thomson GA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al . Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282:1145-1147, 1998

osteócitos, neurônios, astrócitos, aligodendrócitos, epitélio alveolar, hepatócitos e ilhotas pancreáticas.

Embora as células-tronco embrionárias possuam considerável potencial terapêutico, vários obstáculos precisam ser superados antes de qualquer aplicação clínica. O mais importante é representado pela observação de que todos os métodos de diferenciação empregados até o momento não produzem populações com 100% de pureza em termos de maturação. Este fato, por si, impede a utilização clínica destas células visto que células indiferenciadas ou comprometidas com mais de uma linhagem celular podem originar a formação de teratomas (tumores embrionários). Outro obstáculo é representado pela imunorreatividade destas células que podem ser rejeitadas pelo hospedeiro, necessitando da utilização de terapias imunossupressoras concomitantes.

**Células-Tronco Somáticas.** Inúmeras publicações têm sugerido que as células-tronco somáticas não estariam exclusivamente restritas à produção de células específicas para o tecido do qual se originam e seriam capazes de exibir um espectro maior de diferenciação, caracterizando a plasticidade das células-tronco somáticas. Vários trabalhos demonstraram que após o transplante de células da medula óssea, células derivadas do doador apareciam em diversos tecidos do receptor, além do tecido hematopoético. De forma semelhante, o transplante de células do cérebro, músculo, pele e gordura resultaram no aparecimento de células originadas do doador em outros tecidos que não o de origem da célula-tronco. Estas observações levaram ao conceito de plasticidade, segundo o qual células-tronco de um determinado tipo de tecido quando colocadas em um novo micro-ambiente podem se transdiferenciar e iniciar a produção de células específicas do tecido onde elas estão residindo. Este novo conceito de plasticidade das células-tronco somáticas desafia frontalmente os conceitos tradicionais da embriologia, que rejeita a transdiferenciação entre células de diferentes origens embriológicas.

Com base nestes estudos iniciais, difundiu-se a crença de que o transplante de células da medula óssea poderia ser utilizado para o tratamento de doenças não hematológicas. Mesmo diante da falta de dados precisos e convincentes derivados dos estudos em modelos animais, pesquisadores iniciaram estudos clínicos de fase II e III utilizando células da medula óssea para o tratamento de doenças cardíacas, neurológicas e musculares. Os estudos iniciais sobre a plasticidade das células-tronco, embora excitantes, eram de natureza descritiva. Nenhum destes trabalhos indicava claramente o mecanismo biológico que pudesse explicar a ocorrência do fenômeno e também não identificavam o tipo celular diretamente responsável pelos fatos observados. Nos últimos anos, entretanto, estudos rigorosos destinados a estabelecer o mecanismo básico para a chamada plasticidade das células-tronco somáticas demonstraram que o fenômeno da transdiferenciação pode ser explicado em alguns casos pela contaminação celular e em outros pela ocorrência de fusão celular entre as células do doador e as células dos diversos tecidos do receptor estudados. Outro aspecto a ser ressaltado é que a contribuição das células da medula óssea na reposição celular de outros tecidos que não o hematopoético é mínima, situando-se entre 1 e 2%, o que indica que a chamada

“transdiferenciação” seja um evento extremamente raro, não fisiológico e de ocorrência aleatória.<sup>2</sup>

A medula óssea, além das células-tronco hematopoéticas, contém outras células-tronco que apresentam potencial terapêutico, como as células mesenquimais e as células progenitoras endoteliais.

As células mesenquimais são células pluripotentes presentes em muitos tecidos do indivíduo adulto e do feto como a medula óssea, gordura, músculo, sangue do cordão umbilical e outros. Estas células são de fácil obtenção e podem ser amplificadas *in vitro* sem perda da sua multipotencialidade, sendo capazes de se diferenciar *in vitro* em células gordurosas, musculares, ósseas e condrocitárias (cartilagem). Estudos clínicos em animais demonstraram a possibilidade de regeneração articular e óssea após infusão destas células em associação com fatores de crescimento celular específicos. Entretanto, os resultados destes estudos não são ainda suficientemente sólidos para permitir que este tipo de tratamento seja aplicado em humanos.

Outro tipo de célula-tronco presente na medula óssea é a célula progenitora endotelial, envolvida na formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese e neoangiogêneses). Este tipo celular ainda é pouco conhecido, mas o seu potencial terapêutico é grande, visto que as doenças vasculares são as principais causas de morte nos países desenvolvidos.

### **Quais as vantagens de células-tronco embrionárias em relação às adultas?**

A principal vantagem das células-tronco somáticas ou do adulto é que elas são retiradas diretamente do paciente que será tratado com elas, de modo que não devem despertar a rejeição quando reinjetadas. No entanto, até o momento somente foi possível obter diferenciação dessas células em um número limitado de tipos celulares adultos, em contraposição às células embrionárias, que podem diferenciar-se em praticamente todos os tipos de tecidos. Além disso, as células adultas acumulam lesões (especialmente de DNA) durante a sua vida, que finalmente vão reduzir sua eficiência metabólica ou capacidade de diferenciação, inutilizá-las ou propiciar o desenvolvimento de doenças crônicas como o câncer. Na falta de fundamentação experimental ampla, a melhor opção parece ser a transferência de núcleo somático (“clonagem terapêutica”): como o seu DNA provém do receptor (doente), não deve ocorrer rejeição e sendo uma célula “embrionária” diferencia-se em qualquer tecido do organismo.

### **Quais são os resultados das aplicações para tratamento médico com células-tronco?**

As restrições técnicas, éticas e legais têm limitado muito o avanço científico. Por outro lado, a possibilidade de obtenção de resultados “espetaculares” tem estimulado vários grupos a apressar as tentativas de aplicações práticas no homem antes de obter fundamentação básica e desviando-se às vezes da via penosa da experimentação bastante

---

<sup>2</sup> Camargo FD, Chambers SM, Goodell MA. Stem cell plasticity: from transdifferentiation to macrophage fusion. *Cell Prolif* 37:55-65, 2004

controlada para obtenção de respostas graduais. Vamos resumir alguns aspectos atuais da pesquisa médica aplicada empregando células tronco, utilizando como exemplo três doenças humanas.

**Doenças cardíacas.** As doenças cardíacas constituem a principal causa de mortalidade nos países industrializados e em muitos países em desenvolvimento. Particularmente, a doença coronariana isquêmica provoca o infarto de regiões do miocárdio resultando na formação de cicatrizes fibrosas que impedem o funcionamento adequado da bomba cardíaca. O músculo cardíaco não possui capacidade intrínseca de regeneração. Nos estágios mais avançados de falência cardíaca o único tratamento disponível é o transplante de coração que, no entanto, é uma terapêutica limitada pela disponibilidade de órgãos e pelas complicações associadas com o tratamento imunossupressores a que os transplantados têm que se submeter.

A terapia celular para a regeneração do miocárdio tem sido proposta a partir de estudos iniciais que mostraram a produção *in vitro* de cardiomiócitos a partir de células-tronco embrionárias ou somáticas. Há cerca de 9 anos apareceram os primeiros trabalhos a respeito da regeneração miocárdica após a injeção direta de cardiomiócitos gerados a partir de célula embrionárias em modelos animais de cardiopatia isquêmica<sup>3, 4</sup>. A estes estudos seguiram-se a utilização de células-tronco somáticas, notadamente as células obtidas da medula óssea. Grande parte destes estudos animais suporta a noção de que o transplante de células no coração infartado determina a melhora da função contrátil do órgão. O mecanismo deste fenômeno, no entanto, não foi esclarecido até o momento. Não existe demonstração convincente de que as células medulares transplantadas tornaram-se células semelhantes aos cardiomiócitos. Ao contrário, dois estudos bem controlados demonstraram que as células-tronco hematopoéticas implantadas no miocárdio isquêmico não se diferenciaram em cardiomiócitos mas sim em células do sangue, como seria de se esperar<sup>5, 6</sup>.

Apesar destes dados demonstrarem que o transplante de células-tronco da medula óssea não regenera o músculo cardíaco, inúmeros estudos clínicos de fase I, II e III em humanos estão sendo conduzidos no mundo.<sup>7</sup> Alguns destes estudos em humanos mostraram melhora de padrões hemodinâmicos cardíacos após o transplante de células

---

<sup>3</sup> Koh GY, Soonpaa MH, Klug MG, Pride HP, Cooper BJ, Zipes DP, Field LJ. Stable fetal cardiomyocyte grafts in the hearts of dystrophic mice and dogs. *J Clin Invest* 96:2034-42, 1995

<sup>4</sup> Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 98:216-24, 1996

<sup>5</sup> Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 428:668-673, 2004,

<sup>6</sup> Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KBS, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford F, Dowell JD, Williams DA, Field LJ. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004, 428:664-668.

<sup>7</sup> Lovell MJ, Mathur A. The role of stem cells for treatment of cardiovascular disease. *Cell Prolif* 37:67-68, 2004.

da medula óssea.<sup>8</sup> Entretanto, estes trabalhos são estudos observacionais não controlados e com reduzido tempo de observação, reduzindo sensivelmente o impacto de suas conclusões. Estudos controlados e aleatórios são necessários para se estabelecer se terapia celular tem utilidade real no infarto do miocárdio, mesmo levando em consideração o fato de que não ocorre regeneração miocárdica nesta situação específica.

Além das células-tronco da medula óssea outras células têm sido utilizadas em associação ou não com biomateriais com o propósito de promover a substituição de áreas lesadas do miocárdio por outras mais funcionais.<sup>9</sup> Estes estudos são promissores e até o momento estão sendo conduzidos em modelos animais, esperando-se que não sejam aplicados em humanos sem a necessária comprovação experimental, como aconteceu recentemente com o uso de fator estimulante de colônias granulocitárias (G-CSF) pós infarto que em estudo randomizado mostrou-se deletério, promovendo a re-estenose de *stents*, o que levou à interrupção prematura do estudo.<sup>10,11</sup> Em síntese, a terapia celular para as doenças cardíacas no momento permanece como uma possibilidade que precisa ser avaliada em estudos clínicos bem controlados.

**Diabete melito.** Apenas nos EUA existem cerca de 1 milhão de portadores de diabete melito tipo 1 (forma mais grave da doença, em geral iniciada na infância ou juventude) e 17 milhões de afetados com o tipo 2. Avalia-se em 140 milhões o número de afetados por diabete no mundo todo. A forma mais promissora de tratamento curativo do diabete melito é o transplante de ilhotas de pâncreas (uma forma de transplante de mini-órgão, sendo a ilhota uma estrutura organizada do pâncreas que contém as células beta, capazes de funcionar como sensores e produzir insulina).<sup>12 13</sup> Até recentemente esse procedimento era altamente ineficiente: apenas 8% dos 267 pacientes transplantados entre 1990 e 2000 permaneciam independentes do uso de insulina um ano após o transplante. Isso se devia principalmente a dois fatores: transplante com número insuficientes de ilhotas e uso de corticóide como agente imunossupressor. Com protocolos mais restritos, usando mais de 4000 ilhotas/kg do receptor, e a exclusão do corticóide do regime de imunossupressão (usando apenas rapamune, tacrolimus e anticorpo anti-IL2-R), pôde ser obtida uma

---

<sup>8</sup> Assmuss B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher A. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 106:3009-317, 2002.

<sup>9</sup> Zammaretti P, Jaconi M. Cardiac tissue engineering: regeneration of the wounded heart. *Current Opinion in Biotechnology* 15:430-434, 2004.

<sup>10</sup> Kang H-J, Kim H-S, Zhang S-Y, Park K-W, Cho H-J, Koo B-W, Kim Y-J, Lee D S, Sohn S-W, Han K-S, Oh B-H, lee M-M, Park Y-B. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilized with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial. *Lancet* 363:751-756, 2004.

<sup>11</sup> Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, MacDonald KA, Kittleson MD. Intra-coronary artery injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 363:783-784, 2004

<sup>12</sup> Rother KI and Harlan DM. Challenges facing islet transplantatio for the treatment of type 1 Diabetes Mellitus. *Science in Medicine* 114:877-883, 2004.

<sup>13</sup> Hardikar AA. Generating new pancreas from old. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 15:198-203, 2004.

resposta duradoura em todos os pacientes tratados.<sup>14</sup> No entanto, para cada paciente foi necessário usar pâncreas de 2-3 doadores. Avaliação da situação dos EUA mostra a disponibilidade anual de 12 mil cadáveres para obtenção de órgãos para doação; excluindo as situações inadequadas, restariam cerca de 6 mil pâncreas anuais para transplante, o que viabilizaria no máximo a 1.000-3.000 transplantes, ou seja, poderiam ser atendidos 0,1% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 ou 0,005% do total. Uma alternativa sob avaliação em nosso centro consiste em aplicar ao paciente com diabetes melito tipo 1 um tratamento imunossupressor intenso, com o objetivo de interromper a reação autoimune que destrói as células pancreáticas. O tratamento imunossupressor intenso também provoca destruição da medula óssea, exigindo um “transplante” de células progenitoras hematopoéticas autólogas (ou seja, do próprio paciente, colhidas antes do tratamento imunossupressor e conservadas sob congelamento).<sup>15</sup> Os resultados preliminares dessa abordagem são promissores.

### Tratamento radical do diabetes melito

Forma de tratamento	Origem das células	Situação atual	Restrição
Transplante de ilhotas de pâncreas	Ilhotas de pâncreas de cadáveres	Alta eficiência. Limitada a poucos centros	Escassez de órgãos para transplante
Imunossupressão com recuperação autóloga	Células beta do próprio indivíduo	Em testes clínicos. Resultados promissores	Diabetes tipo 1. Deve ser aplicado no início, quando ainda existem células beta autólogas para recuperar o pâncreas
Transplante de células-tronco beta pancreáticas	Célula-tronco embrionária diferenciada ou célula-tronco de adulto	Identificação da célula-tronco em adulto (?); protocolos de diferenciação <i>in vitro</i>	

Finalmente, há grande interesse na possibilidade de transplantar células beta obtidas a partir de células tronco.<sup>16,17</sup> Um fonte possível seriam as células-tronco pancreáticas

<sup>14</sup> Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM and Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New England Journal of Medicine* 343:230-238, 2000.

<sup>15</sup> Nikolic B, Takeuchi Y, Leykin I, Fudaba Y, Neal Smith R and Sykes M. Mixed hematopoietic chimerism allows cure of autoimmune diabetes through allogeneic tolerance and reversal of autoimmunity. *Diabetes* 53:376-383, 2004.

<sup>16</sup> Hussain MA, Theise N. Stem-cell therapy for diabetes mellitus. *Lancet* 364:203-205, 2004.

obtidas de adultos, mas até o momento não se tem certeza da existência desse tipo celular. Uma fonte bastante testada é a medula óssea, mas os resultados de experimentos em animais são negativos ou de interpretação controversa; em alguns casos, parece que precursores endoteliais da medula óssea contribuem para promover a vascularização e ajudar a recuperação do pâncreas lesado. As tentativas de diferenciar células embrionárias em células beta produtoras de insulina têm sido parcialmente bem sucedidas, mas os experimentos de transplantes em animais não mostraram eficiência funcional dessas células *in vivo*.

**Doença de Parkinson.** A doença de Parkinson é uma doença degenerativa do sistema nervoso central caracterizada pela morte de neurônios secretores de dopamina do trato nigroestriatal, resultando em alterações autonômicas, afetivas e do tônus muscular, e déficits cognitivos. Neste contexto, o transplante de células-tronco que poderiam originar neurônios dopaminérgicos é uma possibilidade que tem excitado os neurologistas. Entretanto, não podemos ainda responder se a terapia celular é uma abordagem realista para esta doença e quais procedimentos (se é que existem) poderiam ser aplicados clinicamente.

Experimentos com células-tronco embrionárias mostraram a viabilidade da produção de neurônios *in vitro*.<sup>18, 19</sup> Os próximos desafios neste campo seriam os transplantes destas células garantindo que elas sobrevivessem, se integrassem e restaurassem a função neural em modelos animais da Doença de Parkinson. Resultados preliminares mostraram que ainda estamos distantes de vencer estes desafios.<sup>20, 21</sup> A aplicação clínica de células-tronco em neurologia deve ser vista com extrema cautela para evitar resultados desanimadores ou catastróficos como ocorreu recentemente com o transplante de neurônios mesencefálicos fetais que, no início, foi uma terapia cercada de euforia e que foi progressivamente sendo substituída por ceticismo e finalmente decepção, em vista dos resultados revelados por estudos duplo-cegos que indicaram a ocorrência de piora clínica em muitos pacientes.<sup>22</sup> Uma visão mais objetiva tem aparecido mais recentemente na literatura enfatizando que a utilização de células-tronco não teria o objetivo principal de

---

<sup>17</sup> Stoffel M, Vallier L, Pedersen RA. Navigating the pathway from embryonic stem cells to beta cells. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 15:327-336, 2004.

<sup>18</sup> Bjorklund LM, Sanchez-Pernoute R, Chung S, Andersson R, Chen IY, MacNaught KS, Brownell AJ, Jenkins BG, Waklestedt C, Kim KS, Isacson O. Embryonic stem-cell develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *PNAS* 99: 2344-2349, 2002

<sup>19</sup> Kim JH, Auerbach JM, Rodrigues-Gomes JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sanchez-Pernoute R, Bankiewicz K, McKay R. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 418:50-56, 2002

<sup>20</sup> Freed CR, Greene PE, Reze RE, Tsai WY, DuMonchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trajanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 344:710-719, 2001

<sup>21</sup> Barker RA, Jain M, Armstrong RJE, Caldwell MA. Stem cells and neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:553-557, 2003

<sup>22</sup> Olanow C. Transplantation for Parkinson's disease: Pros, cons, and where do we go from here? *Mov Disord* 17:515, 2002

criar novos neurônios dopaminérgicos mas poderia ser uma fonte estável de produção de fatores de crescimento neurotróficos que teriam a capacidade de proteção neuronal, evitando a morte prematura dos neurônios dopaminérgicos. Esta nova visão está direcionando os esforços científicos atuais.<sup>23, 24, 25</sup>

### Quais são as principais questões éticas na pesquisa e uso de células-tronco?

**Células-tronco de adultos.** As questões éticas, tanto relacionadas com a pesquisa como aquelas envolvendo os tratamentos daí derivados, não são questões “novas”: podem ser resolvidas dentro do contexto conceitual e prático dos transplantes de órgãos e tecidos, e da avaliação de novos tratamentos em geral na medicina. O tratamento com células tronco de adultos é, na verdade, um “transplante” de células autólogas (= do próprio indivíduo) ou alogênicas (= de um outro indivíduo da mesma espécie), incluindo muitas vezes algum tipo de manipulação laboratorial (separação, purificação, expansão em cultura).

**Células-tronco embrionárias.** A questão ética e legal central deriva do fato que, para se obter as células-tronco, é necessário destruir o embrião. Há que se considerar em primeiro lugar uma questão filosófica ou religiosa, a definição do momento de origem da vida individual, ou seja, em que momento a massa de células, o embrião ou o feto pode ser visto como um indivíduo, com direitos próprios. A resposta a essa questão é fortemente influenciada pela religião. Para a Igreja Católica Romana, a fecundação do ovo é o momento do início da vida individual, devendo pois o embrião pré-implantação de 8 células ser tratado com a mesma proteção à vida que um adulto: nada justificaria a destruição desse “embrião”, nem mesmo sua utilização para um tratamento que pode salvar a vida de uma criança ou um adulto, pois isso corresponderia a sacrificar um ser humano para salvar outro. Já os Cristãos Protestantes têm uma visão mais liberal a esse respeito, mas bastante heterogênea. Os Judeus, por sua vez, entendem que a vida individual somente começa com o nascimento, o que lhes permite uma abordagem mais liberal. Do ponto de vista científico estrito é impossível falar em “início da vida”, uma vez que todas as formas de criação de embriões (fecundação natural, fecundação *in vitro*, transferência de núcleo somático) combinam material de duas células vivas criando uma nova célula viva; não há, pois, “início” de vida, mas apenas continuidade.

Hoje há uma tendência a adotar uma solução pragmática ou realística. A principal fonte de embriões para obtenção de células-tronco são os embriões excedentes criados em clínicas de fertilização. Nesse processo em geral são fecundados vários óvulos e desenvolvidos até a fase de 4-16 células. Alguns são implantados na mãe e os demais são congelados para uso futuro. Por força de legislação, no Brasil, por exemplo, esses embriões

---

<sup>23</sup> Svendsen CN, Langston W. Stem cells for Parkinson disease and ALS: replacement or protection? *Nature Medicine* 10:224-225, 2004

<sup>24</sup> Barker RA, Foltynie T. The future challenges in Parkinson's Disease. *J Neurol* 251:361-365, 2004.

<sup>25</sup> Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders – how to make it work. *Nature Medicine* 10 (Suppl):S42-S50, 2004

supranumerários devem ser mantidos congelados indefinidamente. Há uma forte tendência em diversos países (inclusive no Brasil na nova Lei de Biossegurança que tramita no Congresso) de liberar a pesquisa com células-tronco embrionárias obtidas de embriões excedentes resultantes de fertilização *in vitro* feita para fins reprodutivos, desde que haja consentimento dos doadores, e que estejam congelados por um tempo prolongado (em geral 3-5 anos). No entanto, em alguns países já ocorrem decisões mais liberais, como na Inglaterra, autorizando a pesquisa em embriões produzidos especificamente para esse fim.

O seguinte trecho do relatório do Grupo de Especialistas estabelecido pelo Governo Britânico<sup>26</sup> para avaliar riscos, benefícios e alternativas da pesquisa com embriões humanos, resume uma posição equilibrada entre os dois extremos do espectro de opiniões:

A significant body of opinion holds that, as a moral principle, the use of any embryo for research purposes is unethical and unacceptable on the grounds that an embryo should be accorded full human status from the moment of its creation. At the other end of the spectrum, some argue that the embryo requires and deserves no particular moral attention whatsoever. Others accept the special status of an embryo as a potential human being, yet argue that the respect due to the embryo increases as it develops and that this respect, in the early stages in particular, may properly be weighed against the potential benefits arising from the proposed research. The current restrictions and controls on embryo research reflect this latter view, providing the human embryo with a degree of protection in law but allowing the benefits of the proposed research to be weighed against the respect due to the embryo.

**Transferência de núcleo somático.** Em geral é a questão mais polêmica. Como há uma rejeição unânime à clonagem reprodutiva, tanto nas diferentes culturas como entre os cientistas, o processo de clonagem poderia ser utilizado apenas para gerar tecidos para tratamento (clonagem terapêutica). Ainda há uma tendência na maioria dos países, de se contrapor a essa abordagem (incluindo o novo texto da Lei de Biossegurança no Brasil) com exceção da Inglaterra, Coreia do Sul e Estados Unidos (onde não existe legislação específica). A questão ética central é, como no caso anterior, a destruição do "embrião". Acredito que ainda se deveria considerar mais detidamente que essa massa de células não é de fato um embrião, mas uma cultura de células com manipulação especial, com capacidade de originar um embrião em situações muito especiais e com baixíssima eficiência.

### **A posição especial da transferência de núcleo somático**

Esse método permite criar uma célula pluripotencial a partir de uma célula somática (= célula do corpo de um adulto). Essa célula pode, em condições muito especiais e artificiais, dar origem a um embrião que se desenvolve até a fase adulta. Como o material genético nuclear originou-se apenas de uma pessoa (o doador do núcleo), o indivíduo gerado é uma cópia do adulto do qual se retirou o núcleo. Esse processo ganhou a

---

<sup>26</sup> Stem Cell Research: Medical Progress with Responsibility. Department of Health, June 2000 [http://www.doh.gov.uk/cegc/]

denominação imprópria de “clonagem”, tendo sido inicialmente empregado para produzir um mamífero adulto no célebre experimento de I. Wilmut do *Roslin Institute* de Edimburgo, que produziu a ovelha Dolly. É preciso ressaltar, no entanto, que esse é um processo altamente artificial, e que o “embrião” produzido por essa técnica somente vai originar um ser adulto excepcionalmente; no caso da ovelha Dolly foi necessário mais de 200 tentativas para ter um sucesso. Além do mais, há uma diferença conceitual importante entre esse “embrião” e um verdadeiro embrião humano originado por fecundação: ele contém o complemento cromossômico (material genético) de apenas um indivíduo, enquanto que o embrião verdadeiro abriga material genético originado de dois indivíduos, em quantidades equivalentes. Por isso, seria talvez muito mais apropriado comparar aquela massa celular a um “tumor” benigno do que a um verdadeiro embrião, o que modificaria radicalmente sua posição no plano ético.

As linhagens obtidas por transferência de núcleo somático (“clonagem”) teriam a vantagem teórica de não determinar a rejeição, pois o tecido formado teria as características genéticas do doador do núcleo (o mesmo receptor do tecido). No entanto, o conhecimento sobre a imunologia destes tipos de transplantes de células embrionárias é ainda incipiente. Por exemplo, no caso de transplante de células hematopoéticas, o uso de células do cordão umbilical mostrou-se muito mais tolerante quanto à discrepância entre antígenos HLA do doador e do receptor do que os transplantes que utilizam células de medula de adulto. Com células muito mais “primitivas”, como as células embrionárias, esta tolerância poderia ser maior ainda.

Acreditamos que infelizmente a imprensa e mesmo os textos legais continuarão a falar em *clonagem terapêutica* e *clonagem reprodutiva*, para distinguir o uso do método de transferência de núcleo de células somáticas para produzir tecidos “autólogos” (isso é, próprios, sem possibilidade de rejeição imunológica) em contraposição à aplicação desse método para originar “embriões” que se desenvolvam até a fase adulta, procedimento de baixíssima eficiência e segurança desconhecida. Essa linguagem continuará a afetar negativamente a análise da questão, pois qualquer discussão já se inicia com o viés de que a massa celular criada é um “embrião” merecedor de todo cuidado e direitos de um ser humano. Soma-se a isso o imaginário popular estimulado por contos, novelas e reportagens fantásticas, em geral centradas na clonagem reprodutiva, e temos um ambiente pouco apropriado para um debate racional sobre a questão. Talvez isso explique porque na maioria dos países onde a questão da pesquisa com células-tronco vem sendo regulamentada, há uma tendência a proibir a clonagem terapêutica juntamente com a clonagem reprodutiva.

Tanto a UNESCO como o Conselho da Europa se contrapõem à clonagem reprodutiva: *“Any intervention seeking to create a human being genetically identical to another human being, whether living or dead, is prohibited.”*<sup>27</sup> No entanto, nem a UNESCO nem o Conselho da Europa proíbem pesquisas em humanos envolvendo técnicas de clonagem. Em uma nota explicativa, o Conselho da Europa enfatiza que o Protocolo não firma uma posição favorável ou contrária à clonagem de células ou tecidos para pesquisas visando a aplicações médicas. Acrescenta ainda que a clonagem como uma técnica biomédica é um

---

<sup>27</sup> Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine: Additional Protocol on the Prohibition of Cloning Human Beings. Article 1.

importante instrumento para o desenvolvimento da medicina, em especial para o desenvolvimento de novas terapias.

### Comparação de dois métodos de produzir linhagens de células-tronco embrionárias

	<b>Fecundação</b>	<b>Tranferência de Núcleo Somático</b>
Origem do material genético	23 cromossomos paternos e 23 cromossomos maternos	Todo material genético nuclear de apenas um indivíduo <sup>§</sup>
Desfecho habitual	Formação de um embrião; desenvolvimento de um feto após implantação	Destruição. Desenvolvimento de um embrião é excepcional <sup>¶</sup>
Vantagem	Eficiência. Qualidade dos tecidos obtidos	Ausência de rejeição por incompatibilidade imunológica

<sup>§</sup> De fato, o DNA mitocondrial, por ser de herança citoplástica, será herdado da doadora do óvulo.

<sup>¶</sup> No experimento que gerou a ovelha Dolly, a eficiência foi de 1:256, ou seja, 0,4% de sucesso de criar um adulto a partir de uma célula híbrida obtida por transferência de núcleo somático.

Nos Estados Unidos, três comitês de alto nível manifestaram-se recentemente sobre a questão da clonagem. As três comissões, incluindo o *President's Council on Bioethics*,<sup>28</sup> o mais conservador deles, manifestaram-se contrariamente à clonagem reprodutiva, mas não contra a clonagem terapêutica. Neste caso, o comitê votou por uma suspensão (moratória) de quatro anos sobre a questão. No entanto, há forte reação contrária a essa moratória, tendo em vista que esse período prolongado pode levar a um atraso irreversível na liderança de pesquisas nesta área.

### Qual é a situação legal da pesquisa com células-tronco em diferentes países?

#### O. N. U.

1997. UNESCO. Declaração Universal sobre o Genoma e sobre os Direitos do Homem: "a clonagem humana é uma ofensa à sua dignidade".<sup>29</sup>

1998. Assembléia Geral. Aprova a declaração da UNESCO e deixa a cada país o encargo de regulamentar a matéria.

2001. Por proposta da Alemanha e França, o Comitê Legal da Assembléia Geral preparou o rascunho de um documento propondo a proscricção universal da clonagem reprodutiva. A proposta encontrou resistência dos representantes dos EUA e Vaticano, que desejavam incluir também a clonagem terapêutica.

2003. A Comissão Legal aprovou (80 votos a favor, 79 contra e 15 abstenções) a moção apresentada pelo Irã (em nome dos 57 países da Organização da Conferência Islâmica) adiando para 2005 o preparo de um tratado sobre a clonagem. Com isso foram afastadas

<sup>28</sup> President's Council on Bioethics. Human cloning and human dignity: an ethical inquiry. Washington, DC, 2002.

<sup>29</sup> UNESCO's Declaration on the Human Genome and Human Rights. Article 11.

duas propostas de resolução alternativas: a) uma da Costa Rica (apoiada pelos EUA) proscurendo qualquer tipo de clonagem humana; b) outra apresentada pela Bélgica (e subscrita pelo Brasil, Grã-Bretanha, China, Japão e África do Sul) vetando a clonagem reprodutiva, mas explicitamente excluindo veto à clonagem terapêutica e de pesquisa, deixando aos governos a liberdade de regulamentá-la.

2004. A questão voltaria à agenda da 59ª. Assembléia Geral em consequência de uma proposta da Costa Rica, mas em novembro de 2004 foi novamente transferida para 2005.

### **Estados Unidos da América**

Não há um texto legal específico sobre a clonagem e pesquisa com células tronco embrionárias, até o momento.

2002. O presidente GW Bush anunciou a restrição de financiamento federal a pesquisa com células embrionárias, que deveriam limitar-se às linhagens disponíveis naquele momento. Para isso foi estabelecido um Registro de Linhagens de Células-Tronco Embrionárias, excluindo-se do financiamento federal pesquisas com novas linhagens.

2003. *Human Cloning Prohibition Act*. Aprovada por 241 votos contra 151 na Câmara, proibindo todo o tipo de clonagem humana (reprodutiva ou terapêutica), ainda aguarda a tramitação no Senado.

2004. Carta de 206 deputados e 58 senadores americanos de ambos partidos solicitando ao presidente GW Bush uma nova política sobre células-tronco embrionárias.

2002-2003. Na tradição de independência legislativa dos estados americanos, Califórnia, Massachusetts e New Jersey aprovaram leis específicas que permitem o uso de embriões congelados em clínicas de esterilidade.

2004. Um plebiscito estadual na Califórnia aprovou (59% x 41%) a chamada *Proposition 71*, pelo qual o Estado da Califórnia vai alocar cerca de 3 bilhões de dólares nos próximos 10 anos para a pesquisa com células-tronco. Essa iniciativa de *California Stem Cell Research and Cures Initiative* (<http://www.yeson71.com/>), apoiada pelo governador Schwarzenegger, tenderá a transformar o estado no principal centro de pesquisas de células embrionárias no mundo, para onde já ocorre um sensível deslocamento de cientistas.

### **Bélgica**

2003. A Câmara Belga aprovou uma lei que autoriza a pesquisa com embriões humanos e a clonagem terapêutica, vetando a clonagem reprodutiva, aplicável a tratamento e prevenção de doenças crônicas. A autorização e controle caberá a comitês de ética locais, supervisionadas por uma Comissão Federal sobre Pesquisa em Embriões *in vitro*, composta por 4 especialistas médicos, 4 doutores em biologia, 4 especialistas em ética e ciências sociais e 2 juristas. A lei veta a criação de embriões especificamente para pesquisa, e autoriza a pesquisa com embriões que tenham no máximo 14 dias quando foram congelados.

### **Portugal**

Considera ilegal a utilização de embriões humanos na investigação médica. O Decreto nº 135/VII (1997), proíbe a "criação ou a utilização de embriões para fins de investigação". Entretanto, aceita a investigação que beneficie o próprio embrião.

*Clonagem Terapêutica:* Está proibida por força do Decreto nº 135/VII-1997  
*Clonagem Reprodutiva:* A Lei sobre Procriação Assistida, promulgada pelo Parlamento em julho de 1999 proíbe a clonagem reprodutiva e criminaliza sua utilização.

### **Alemanha**

É ilegal a utilização de embriões humanos na investigação médica. Existe a "Lei de Proteção do Embrião", em vigor desde janeiro de 1991, que proíbe a produção ou a utilização de embriões para fins de investigação médica, salvo em benefício do próprio embrião.

*Clonagem Terapêutica e Reprodutiva:* Estão proibidas conforme interpretação da Lei de Proteção do Embrião.

**Nota** - Mesmo sendo proibida a produção ou a utilização de embriões em pesquisas no País, é possível importar células estaminais de outros países para projetos considerados de grande importância. Essas células deverão ter origem em linhas de células estaminais criadas e estabelecidas anteriormente a 01/01/2002, devendo antes o projeto ser aprovado por comissão especial de ética.

### **Reino Unido**

É legal a utilização de embriões humanos na investigação médica, conforme Lei de Fertilização Humana e Embriologia, desde 1990, com alterações, a partir de 2001 para investigação de doenças genéticas. Os embriões devem ser eliminados a partir do 14º dia após a fertilização. É legal a produção de embriões para fim de pesquisa após o consentimento dos doadores.

*Clonagem Terapêutica:* Tornou-se legal em 2001, após a alteração na Lei de Fertilização Humana e Embriologia, a produção de embriões para obtenção de células estaminais.

*Clonagem Reprodutiva:* A lei sobre clonagem reprodutiva entrou em vigor em dezembro de 2001. Esta Lei considera crime a implantação de embriões clonados em útero humano, prevendo pena de prisão.

Entre 1991 e 1998, cerca de 48.000 embriões excedentes que haviam sido criados para fertilização *in vitro* foram usados para pesquisa, e no mesmo período foram criados 118 embriões especificamente para pesquisa. A criação de embriões para pesquisa está subordinada à autorização pela *Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)*.

Em setembro de 2002 o Medical Research Council atribuiu ao National Institute for Biological Standards and Control a responsabilidade de estabelecer um **Banco de Células-Tronco** (*UK Stem Cell Bank*), para facilitar a pesquisa com uso dessas células para o tratamento inovador de doenças comuns. A iniciativa conta com fundos iniciais de £2,6 milhões, e permitirá que haja um único instituto nacional independente responsável por preparar linhas celulares aprovadas eticamente e submetidas a controle de qualidade, que serão fornecidas aos pesquisadores. Um comitê de alto nível foi encarregado de supervisionar as atividades do banco.

### Parte 3

## Resumo e Conclusões

O princípio da terapia celular é simples: restaurar a função de um órgão ou tecido transplantando novas células para substituir as células perdidas pela doença ou substituir células que não funcionam adequadamente devido a um defeito genético. Este princípio não é novo em medicina. Por exemplo, a sua forma mais simples, a transfusão de células do sangue (hemácias, granulócitos, plaquetas), é uma das abordagens terapêuticas mais amplamente utilizadas no mundo, assim como numerosas formas de transplantes de órgãos e tecidos, como os transplantes de medula óssea, de rim, de fígado, de coração ou de pulmão. No entanto, esses transplantes de órgão inteiro são limitados porque somente se aplicam a algumas situações clínicas, há uma escassez de doadores e os custos podem ser muito elevados, superiores a 100.000 dólares no caso de transplante de fígado; além disso, são procedimentos invasivos, associados com mortalidade elevada. A alternativa é utilizar células indiferenciadas (células-tronco), injetadas em circulação ou no local da lesão, na expectativa de que elas se diferenciem em células especializadas daquele tecido ou órgão, substituindo as células defeituosas ou destruídas. Para isso é necessário dispor de um suprimento de células-tronco e conhecer os procedimentos para dirigir sua diferenciação no sentido desejado para aquele paciente.

Existe hoje um grande entusiasmo quanto às possibilidades de empregar células tronco para tratar numerosas doenças humanas. Os maiores desafios imediatos são a identificação de fontes abundantes de células purificadas e a padronização de métodos adequados para condicionar sua diferenciação no sentido do tecido necessário. No momento, as fontes mais promissoras para terapia são as células tronco de adultos obtidas de medula óssea ou de sangue periférico, além daquelas que poderiam ser obtidas do sangue de cordão umbilical. O uso de linhagens de células embrionárias é mais problemático: apesar da vantagem de serem células purificadas com amplo potencial de diferenciação, sua manipulação ainda exige mais aperfeiçoamento até que possam ser amplificadas *in vitro* e dirigidas quanto à sua diferenciação *in vivo*. As linhagens obtidas por transferência de núcleo somático ("clonagem") teriam a vantagem teórica de não determinar a rejeição, pois o tecido formado teria as características genéticas do doador do núcleo (o mesmo receptor do tecido). Qualquer que seja o método de obtenção de célula-tronco embrionária, seu uso está cercado de intensa polêmica ética e legal, pois implica a destruição do embrião.

Apesar de persistirem as controvérsias, observa-se um movimento em grande número de países para adotar legislações que autorizam, sob formas diversas, as pesquisas com células-tronco embrionárias. Na maioria deles autoriza-se experimentação com linhagens estabelecidas ou com embriões excedentes armazenados em clínicas de fertilização, proibindo-se a clonagem terapêutica.

A experimentação laboratorial envolvendo células-tronco está evoluindo rapidamente. Em geral os experimentos demonstram a capacidade de diferenciação das células-tronco

embrionárias e preocupam-se com as condições que propiciam a amplificação de populações celulares e sua diferenciação orientada. Há um grande interesse na possibilidade de identificação e isolamento de célula-tronco embrionárias (ou com características de célula embrionária pluripotencial) a partir de tecidos adultos, pois esse tipo celular poderia servir de base para diferenciação em qualquer tipo de tecido, seria autóloga (= ou seja, obtida do próprio doente que vai ser tratado), excluindo assim a rejeição imune e contornaria a questão central do debate ético envolvendo a terapia celular. Os testes clínicos em humanos são ainda incipientes, muito restritos, e em muitos casos prematuros, compreendendo principalmente estudos abertos cujos resultados não comportam interpretações unânimes. Faltam ainda estudos bem fundamentados sobre as fontes de diferentes células-tronco, métodos de purificação e expansão em cultura, e bons marcadores para acompanhar o progresso das células. As doenças de interesse cobrem amplo espectro, incluindo o diabetes melito, o infarto do miocárdio, a doença de Parkinson, e os acidentes vasculares cerebrais, entre outras. Na fase clínica, o progresso dependerá de testes clínicos bem controlados, prospectivos e duplo-cegos.

Em resumo, a promessa da terapêutica com células-tronco começa sair das bancada dos laboratórios para suas aplicações clínicas. Isso demandará organização de grupos de pesquisa, laboratórios capacitados e recursos vultosos. A decisão do Estado da Califórnia de aplicar 3 bilhões de dólares em pesquisa de células tronco nos próximos 10 anos é apenas um exemplo do intenso interesse e dos níveis de investimentos necessários. No Brasil existem condições para uma grande ampliação de pesquisas relacionadas com terapia celular. A pesquisa com células-tronco, em especial células-tronco embrionárias, é ainda muito pouco expressiva no país.