

CÉLULAS ESTAMINAIS E IMPLICAÇÕES BIOÉTICAS

Maria Helena Santos Passadouro^{*}; Ramiro Délio Borges Meneses^{**}

^{*}Enfermeira

^{**}Instituto Politécnico de Saúde do Norte

Resumo

Vivemos numa época de importante viragem no paradigma da relação entre a ética e a ciência. O hiato temporal entre as descobertas científicas e a concomitante reflexão ética desvanece-se progressivamente; a ética, ou talvez mais corretamente a bioética, encontrou o seu ritmo. Aquilo que se designa atualmente de bioética das situações emergentes (clonagem, células estaminais, terapia génica, diagnóstico genético pré-implantário) tem contribuído de forma marcante para esta viragem. Hoje, a ciência vai acontecendo e a bioética vai refletindo; refletindo sobre as possibilidades, equacionando os riscos, avançando propostas que, sem serem científicas, imprimem matizes importantes ao ritmo do desenvolvimento científico. A utilização de células estaminais na investigação biomédica permitirá desenvolver novas terapêuticas para inúmeras doenças incuráveis. Contudo, a investigação em células estaminais levanta grandes problemas éticos relacionados com a doação e manipulação de embriões.

Palavras-chave: Células-tronco, bioética, genética, éticas geral e aplicadas.

Abstract

We live in an era of important turning point in the paradigm of the relationship between ethics and science. The gap in time between the scientific discoveries and the concomitant ethical reflection gradually wears off; ethics, or perhaps more accurately bioethics, found his rhythm. What is currently bioethics of emerging situations (cloning stem cells, gene therapy, Preimplantation Genetic Diagnostics) has been contributed undoubtedly to this change. Today, Science happens and bioethics reflects; reflecting on the possibilities, considered the risks, advancing proposals which, without being scientific, print hues in the pace of scientific development. The use of stem cells in biomedical research will permit the development of news therapeutics for several incurable diseases. However the stem cells research give rise to several certain ethical.

Key words: Embryonic stem-cells, bioethics, genetics, general and applied ethics.

Introdução

Desde o início do século XX, que se sabe que existem, nos tecidos dos organismos adultos, "células-tronco", que são as precursoras das células

diferenciadas. A particularidade destas células é que elas podem, ao mesmo tempo, multiplicar-se de forma idêntica para restituir células-tronco e diferenciarem-se para produzir células especializa

das. Experiências em laboratório demonstraram que as células hematopoiéticas de ratos, que normalmente originam células sanguíneas, podem, sob certas condições, produzir células do fígado, dos tecidos musculares ou do parênquima pulmonar (Barbosa, 2013).

As células estaminais definem-se por duas propriedades básicas: a capacidade de se autorrenovarem indefinidamente num estado indiferenciado e a possibilidade de se diferenciarem num ou mais tipos de células especializadas. O trabalho com células estaminais embrionárias (células ES, *Embryonic Stem cells*) de ratinho tem sido uma ferramenta inestimável na compreensão dos processos do desenvolvimento embrionário inicial, bem como no estabelecimento das bases moleculares da pluripotência e da autorrenovação celulares. Para além disso, por permitir a criação de animais transgênicos (*knock-outs*) através de recombinação homóloga, estas são determinantes no estudo da função genética *in vivo* (Barbosa, 2013).

Não menos importante, os estudos das células ES de ratinho abriram o caminho à investigação das células ES humanas, que, dada a sua capacidade de autor-renovação e diferenciação, têm um elevado potencial para uso em terapia celular.

As células ES derivadas de uma célula única têm a capacidade de formar todos os 220 tipos de células, que constituem um organismo adulto e de formar teratomas, quando injetadas em ratinhos. De forma geral, a cada tipo de tecido corresponde um dado tipo de célula estaminal adulta e a lista de tecidos e órgãos dos quais foram isoladas células estaminais adultas cresce constantemente e inclui a medula

óssea, o sangue periférico, o cérebro, a medula espinal, a polpa dentária, os vasos sanguíneos, o músculo esquelético, o epitélio da pele e do sistema digestivo, a córnea, a retina, o coração, o fígado e o pâncreas, entre outros. As células estaminais adultas estão também presentes em tecidos fetais, na placenta e no cordão umbilical (Bragança, 2010). A bioética aparece como um bom passaporte, porque, ao mesmo tempo que reconhece as diferenças, parece capaz de dar conta de eventuais "solidariedades ocultas" em diferentes regiões do saber. Trata-se, numa palavra, de transformar o conhecimento em esperança, isto é, em ações, para fazer um mundo melhor, na continuidade do tempo, que escapa e da irreversibilidade da vida (Carvalho, 2010).

A bioética tem vindo a ser chamada para intervir em três modalidades diferentes no âmbito da ciência, através da imposição de limites, numa ação repressiva, determinada pelo medo do inédito, através da elaboração de regras, numa ação normativa, exigida por imperativos legais e através da educação da consciência, numa ação formativa, requerida pela dimensão ética do nosso ser. A bioética não procura deter o progresso, mas antes promovê-lo reorientando-o.

Desenvolvimento

As CE, também designadas de células-tronco, são células com grande potencial para se transformarem em diferentes tipos de células do corpo. Existem dois tipos principais de células-tronco: as células-tronco embrionárias e células-tronco adultas. As células estaminais são células indiferenciadas ou com baixo grau de diferenciação

cérebro.

Origem e fontes de células estaminais

Durante a embriogénese inicial, observa-se uma limitação gradual do potencial de diferenciação das células constituintes do embrião (Fig. 2). O zigoto e os blastómeros são as únicas células totipotentes, isto é, células com capacidade de originar todas as células diferenciadas do organismo adulto, incluindo a parte fetal da placenta, o cordão umbilical e as membranas extra-embrionárias. Após alguns ciclos de divisão celular adicionais, estas células totipotentes formam o blastocisto, uma estrutura embrionária na qual as células começam a especializar-se, e a perder o potencial de se diferenciarem em todas as linhagens do organismo adulto (Bragança, 2010).

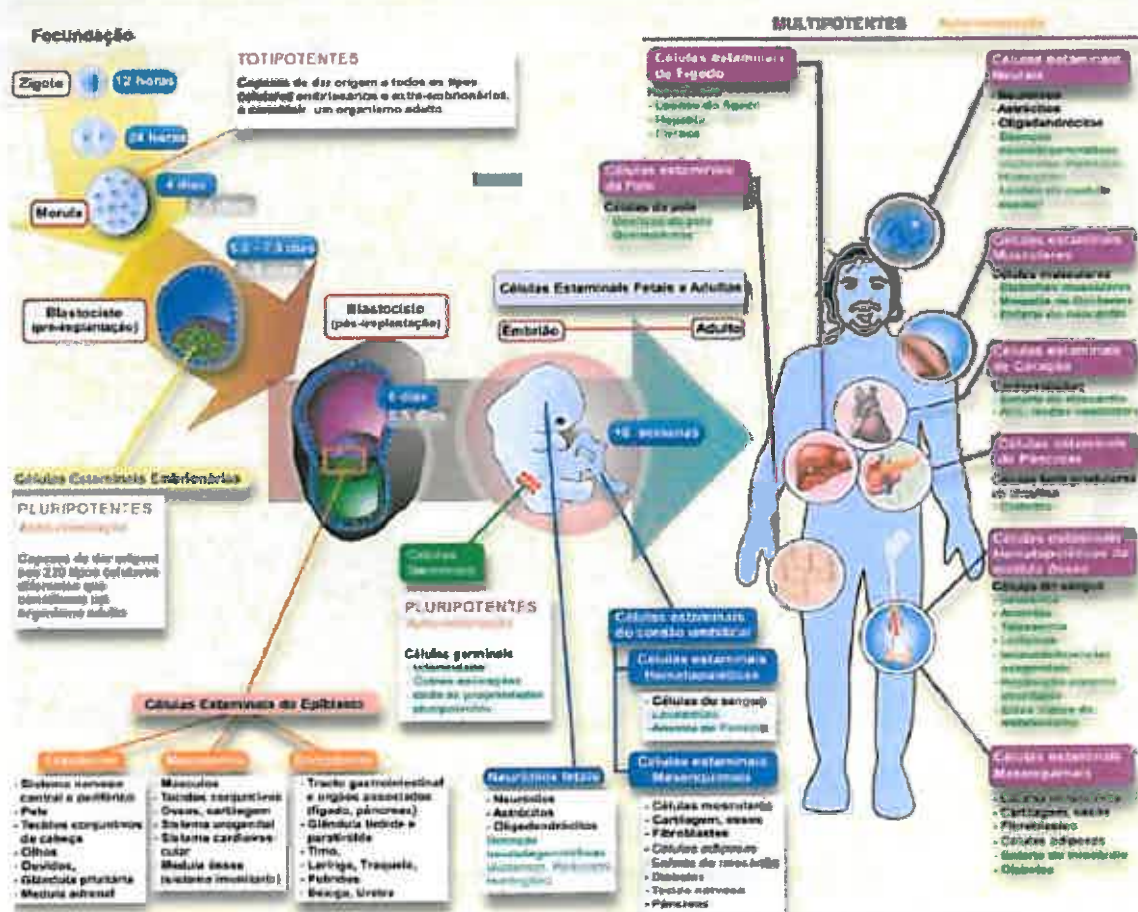
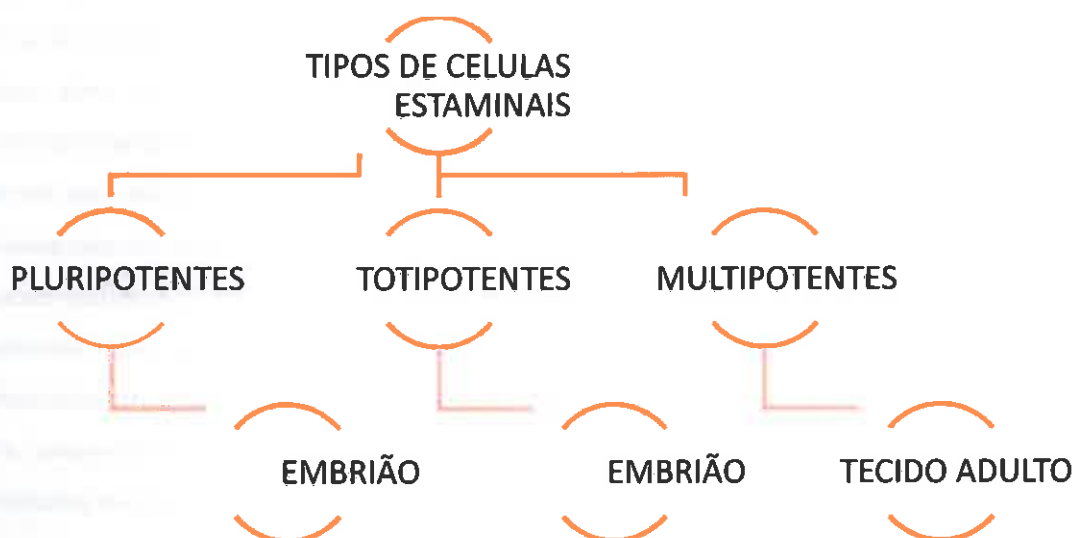


Figura1- Fontes de células estaminais embrionárias e adultas e as suas aplicações (Bragança, 2010)

O blastocisto é uma esfera oca composto por uma parede de células externas (trofoblasto) que forma uma cavidade (blastocélio) e que encerra num dos pólos um agregado de células denominada botão embrionário. As células do botão embrionário são consideradas pluripotentes e contêm células estaminais embrionárias (ES) com capacidade de formar todos os 220 tipos de células que constituem um organismo adulto, menos a placenta e tecidos extra-embrionários.

Em condições fisiológicas normais, as CE encontram-se em aglomerados que se designam por "nichos". Os "nichos" são estruturas celulares localizadas em tecidos e órgãos, formando microambientes, que fornecem sinais extrínsecos (sejam moléculas de sinalização intercelulares, sejam interações entre células estaminais e células vizinhas, ou ainda interações com a matriz

extracelular) que, em combinação com fatores intrínsecos, determinam o comportamento e o destino das células estaminais. Os nichos formam microambientes que fornecem sinais extrínsecos, que juntamente com fatores intrínsecos, das células estaminais determinam o seu comportamento e destino. As condições externas (temperatura, pH, componentes do soro, factores de crescimento, hormonas, glicose e oxigénio, por exemplo) também podem influenciar o destino das células estaminais. Este microambiente tridimensional influencia e a expressão dos genes, que definem as propriedades estaminais, ou seja, a autorrenovação ou a diferenciação (Blanchet, 2006). As CE podem ser obtidas a partir do embrião ou de um organismo adulto e essa origem caracteriza as três categorias de CE: totipotentes:.



Aplicações clínicas das células estaminais

A terapia celular surge como uma perspectiva da Medicina do futuro, designadamente a que se

destina à regeneração de tecidos e órgãos por transplantação de células apropriadas para exercer as mesmas funções das que estão irreversivelmente

lesadas. A utilização de CE colhidas de tecidos adultos faz já parte da prática clínica, embora em situações de âmbito restrito de que são exemplo os transplantes com células da medula óssea em portadores de doenças hematopoiéticas (Diniz & Avelino, 2009). Também as células do sangue do cordão umbilical mantidas por criopreservação podem constituir um recurso clínico a que tem sido dado valor para o tratamento de algumas doenças hematopoiéticas na ausência de medula óssea compatível para enxerto heterólogo (Diniz & Avelino, 2009).

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

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

- Serem imunocompatíveis com o receptor;
- Estarem disponíveis em tempo útil e em número suficiente, quando se considere a conveniência da sua aplicação;
- Poderem manter-se em cultura na forma de elementos indiferenciados e sem alterarem o seu conteúdo cromossómico;
- Serem tecnicamente controláveis na sua diferenciação *in vitro* no elemento que se pretende e/ou posterior integração *in situ*;
- Sobreviverem após serem integradas no tecido lesado do receptor e restabelecerem o funcionamento apropriado;
- Não apresentarem riscos biológicos, nomeadamente a indução de neoplasias (Regateiro, 2005).

Regulação Jurídica Portugal apresenta uma situação particular quanto à regulação no contexto

da União Europeia. Até à edição da Lei nº32/2006 sobre reprodução assistida, os pareceres do Conselho de Ética para as Ciências da Vida assumiam um papel regulador da prática científica no país (Diniz & Avelino, 2009). O Parecer nº 44 sobre a Procriação Medicamente Assistida afirmava que, se o destino de embriões remanescentes de fertilização *in vitro* fosse a destruição, eles poderiam ser utilizados para fins científicos (Regateiro, 2005). A Lei 32/2006 estabeleceu regras para a pesquisa embrionária no país e, no artigo 9º, limitou as possibilidades de investigação científica aos embriões criopreservados excedentários, cujo estado não permita a transferência ou a criopreservação, que sejam portadores de anomalia genética grave ou que tenham sido obtidos sem recurso à fecundação por espermatozóide (Blanchet, 2006). Dessa forma, traçou entre os critérios de autorização da pesquisa, um exame de viabilidade. A tendência internacional de autorizar a pesquisa com células-tronco embrionárias deve ser entendida não apenas como uma aposta dos estados democráticos, no progresso da ciência, mas principalmente como afirmação ética da relevância do princípio da liberdade de pesquisa para a promoção do conhecimento como um bem público. Essa posição é reforçada pela expectativa de potencialidade terapêutica na pesquisa com células-tronco embrionárias para o tratamento e cura de doenças ainda hoje sem qualquer possibilidade de assistência médica.

A principal controvérsia ética no debate sobre a investigação em células estaminais surge da utilização de células embrionárias, derivadas da massa celular interna de blastocistos num estágio

anterior à sua implantação na parede uterina e está relacionada com a questão fundamental do que se considera humano e/ou pessoa.

Os problemas éticos colocados pela utilização de células estaminais embrionárias estão intimamente relacionados com o estatuto do embrião. Há quem defenda que, pela extracção das células estaminais, o embrião não é propriamente destruído, já que o mais importante dele (o material genético) não é degradado. Pelo contrário, é salvo ao ser posto em condições de rápida multiplicação e aquisição de relevantes funções terapêuticas, tendo como base os benefícios individuais, clínicos, sociais e científicos que poderão ser obtidos. Para os defensores da utilização de embriões humanos, a obtenção de células estaminais embrionárias, não é incompatível com o respeito e a protecção que merece o embrião humano, desde que se garantam condições e requisitos de desenvolvimento da investigação de acordo com as distintas convenções internacionais. As características essenciais de todas as células estaminais são a pronunciada capacidade de auto-renovação e o potencial a longo termo para formar um ou mais tipos de células com funções específicas. Segundo Diniz & Avelino, (2009), geralmente estabelece-se a distinção entre os diferentes tipos de células estaminais com base na sua origem e grau de diferenciação. Como já foi referido atrás, relativamente ao grau de diferenciação temos 3 tipos diferentes de células estaminais, as Totipotentes, Pluripotentes e Multipotentes. O ovócito fertilizado é totipotente, o que significa que o seu potencial é total. A primeira divisão mitótica ocorre após a fertilização, quando o zigoto se divide em duas células denominadas

blastómeros. Após aproximadamente 60 horas do momento da fertilização, os dois blastómeros voltam a dividir-se para originar quatro células, as quais por volta do terceiro dia se dividem novamente para formar oito células. Estas células não se encontram ainda especializadas e têm potencial para se diferenciar em qualquer tipo de célula do embrião ou extra embrionária (Ramos, 2008). Isto significa que qualquer uma destas células, se implantada na mucosa uterina, tem potencial para se desenvolver num novo organismo. Quando a divisão celular atinge a fase de 16 células, o zigoto é denominado mórula. As células da massa celular interna (MCI) prosseguem o seu desenvolvimento e vão dar origem a todos os tipos de células que constituem o corpo humano. Estas células são designadas como células estaminais pluripotentes. Após implantação e gastrulação, as células pluripotentes vão-se especializando em células estaminais que estão comprometidas com linhas específicas e funções particulares. Estas células mais diferenciadas são designadas como células estaminais multipotentes (Regateiro, 2005). Consoante a área envolvida, várias posições são tomadas relativamente a esta questão. Futuros pais, médicos, políticos, cientistas e padres entram em conflito diariamente ao darem a conhecer a sua opinião:

Pais: Por mais que se discuta sobre este assunto, afirmar que os embriões pertencem a quem os formou é uma verdade indubitável. A decisão dos casais, directa ou indirectamente, é afeada por vários fatores que, vão desde a própria equipa médica até à sociedade que os rodeia;

Políticos: Na União Europeia há uma acentuada

diferença entre os vários Estados- Membros, diferença já notada anteriormente quando referido o número de anos que os embriões podem ser criopreservados;

Em Portugal, segundo o artigo 9º da lei 32/2006 é proibida a criação de embriões através da PMA com o objectivo deliberado da sua utilização na investigação científica;

Comunidade científica (investigadores e médicos):

Os cientistas defendem que, uma vez que os embriões excedentários que serão destruídos ou congelados indeterminadamente, poderão ser utilizados em projetos de investigação científica que trarão benefícios para toda a sociedade. Também afirmam que a investigação nestes embriões suscita menos problemas éticos do que a investigação que utiliza tecido de fetos mortos, uma vez que o desenvolvimento embrionário não terá ainda ultrapassado a fase de oito células.

Em contrapartida, Daniel Serrão, médico e especialista em Ética da vida, defende que o embrião deve ser protegido como uma pessoa para evitar o risco de o discriminar ao admitir a sua destruição para o benefício de outras pessoas.

Religião: D. José Policarpo, cardeal patriarca de Lisboa, considerou que o processo técnico-científico devia evitar a existência de embriões excedentários. Assim, toda a comunidade religiosa enfatiza que a destruição do embrião é implicada pela derivação de células estaminais embrionárias de blastocistos, considerando impensável qualquer tipo de estudo em embriões excedentários (Regateiro, 2005).

Esta dificuldade em alcançar um consenso relativamente ao destino dos embriões excedentários criopreservados entre as várias

posições, tanto a nível nacional como internacional, vai continuar visto que na própria lei há várias lacunas no que toca a este assunto. Os próprios países que fazem parte da Convenção Europeia sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina diferem muito entre eles: nuns a investigação com recurso a embriões excedentários é absolutamente proibida, enquanto noutros pode haver tolerância da criação de embriões exclusivamente para fins de investigação (Guise, 2011).

A qualificação jurídica do embrião do ponto de vista do Direito, a resposta a alcançar passa, segundo alguns, pela qualificação do embrião e pela respetiva integração numa das categorias da *summa divisio* do Direito: sujeito ou objecto, pessoa ou coisa (Ramos, 2008). Se o embrião for qualificado como coisa ou objecto, a liberdade de investigar e de experimentar sobre ele existe, sem dúvida. Pode definir-se quem é o respectivo proprietário e pode ser objecto de comércio jurídico e, portanto, de contratos, visando a respetiva disposição. Se, pelo contrário, o embrião for reconduzido à categoria de sujeito de direitos ou pessoa, podem ser-lhe atribuídos direitos e aí surgirão necessariamente limites à liberdade de investigação dos cientistas. Não poderá ser objeto de negócios jurídicos e haverá que assegurar a respetiva representação.

Há, ainda, quem, a este respeito, entenda que o embrião corresponde a um *tertium genus*: vida humana que encerra em si a potencialidade de originar um novo ser humano e, por isso, entidade merecedora de respeito e proteção absoluta, mas não titular de direitos. O que estaria em causa no embrião não seria, por conseguinte, a respetiva

personalidade jurídica mas sim a existência de um ser humano. Na reunião de 24 de Fevereiro de 2011, o Conselho de Ministros (CM) aprovou a Proposta de Lei que estabelece o regime jurídico de utilização de células estaminais para fins de investigação científica. Aprovada pelo parecer do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, a Proposta de Lei autoriza o regime de utilização de células estaminais de origem humana para fins de investigação científica, que tenha como objetivo a prevenção, diagnóstico, detecção da origem e o tratamento de patologias, designadamente as do tipo degenerativo ou que resultem da destruição irreversível de tecidos e de órgãos (Blanchet, 2006). Para muitas dessas patologias não existem terapias adequadas e o desenvolvimento de novas terapias baseadas na utilização de células estaminais, não só adultas como embrionárias, é hoje reconhecidamente uma das vias mais promissoras para a possibilidade de êxito (Regateiro, 2005). Pretende-se, com esta Proposta de Lei, criar melhores condições para o desenvolvimento da actividade de investigação científica em Portugal. Esta Proposta de Lei, visa remover as desvantagens, comparativas, que a legislação em vigor impõe actualmente às condições de exercício da actividade de investigação científica com células estaminais em Portugal, face a outros países, designadamente o Reino Unido, a Suécia ou a Bélgica.

Reflexão Filosófica

A todo o ser humano, desde a concepção até à morte natural, deve reconhecer-se a dignidade de pessoa. Este princípio fundamental, que

exprime um grande «sim» à vida humana, deve ser colocado no centro da reflexão ética sobre a investigação biomédica, que tem uma importância cada vez maior no mundo de hoje. O Magistério da Igreja já interveio outras vezes para esclarecer e resolver os problemas morais relativos a essa matéria. De particular relevância foi a Instrução *Donum vitae* (Blanchet, 2006). De acordo com Regateiro, Soares, Antunes, Fevereiro e Cabral “a dignidade da morte não exige a sua utilidade para os outros, uma vez que a morte comporta em si mesma a própria dignidade da vida que se extingue”. De acordo com esta perspectiva, a instrumentalização do embrião é uma falta de respeito para com a sua dignidade mas, pelo contrário, a sua morte não lhe retira a dignidade que possui, pelo que é mais correto deixar morrer o embrião do que utilizá-lo para a investigação biomédica. A reflexão filosófica sobre os dados da embriologia humana é vastíssima e não pode ser reproduzida ou sequer comentada. O que parece seguro, aos filósofos, é que a génese (constituição de um programa génico próprio e específico) é muito mais importante para a definição do novo ente, porque é constitutiva, do que a epigénese (fatores que promovem e influenciam a expressão génica) que é circunstancial ou “ambiental” (Ramos, 2008). Esta distinção filosófica e valorativa entre génese e epigénese aplica-se ao argumento, por vezes referido como “naturalista”, que diz que o embrião in vitro não tem direito absoluto à vida porque se for abandonado, na natureza, morre. A natureza não tem responsabilidade moral, só os homens são entes morais. Claro que um embrião in vitro, abandonado, morre; mas também um recém-

nascido, abandonado, morre e ninguém justifica e legitima esta morte usando um tal argumento naturalista. Para a reflexão ética o que está em causa, nas decisões pessoais, é a ética individual e os valores individuais. Cada cidadão, como pessoa individual, tem o direito e o dever de assumir uma posição, após informação honesta e compreensível, segundo os seus valores. O médico, o biólogo e o casal, envolvidos num processo de procriação *in vitro*, devem sentir-se livres para decidirem sobre a natureza do embrião e sobre o que autorizam ou não autorizam que lhes seja feito. Para as decisões sociais intervêm a ética e os valores sociais; aqueles valores que asseguram a coesão social e as liberdades públicas (Guise, 2011). O Artigo 2º da Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina, do Conselho da Europa, já vigente em Portugal, diz textualmente: "O interesse e o bem-estar do ser humano devem prevalecer sobre o interesse único da sociedade ou da ciência" (Barbosa, 2013). Esta disposição cria uma norma orientadora que nos deve conduzir à ponderação do interesse e do bem-estar do embrião antes de ponderar o que a sociedade ou a ciência podem querer desse embrião.

Conclusões

A tendência internacional de autorizar a pesquisa com células-tronco embrionárias deve ser entendida, não apenas como uma aposta dos estados democráticos, no progresso da ciência, mas principalmente como uma afirmação ética da relevância do princípio da liberdade de pesquisa para a promoção do conhecimento como um bem comum. Essa posição é reforçada pela expectativa de

potencialidade terapêutica na pesquisa com células-tronco embrionárias, para o tratamento e cura de doenças ainda hoje sem qualquer possibilidade de assistência médica;

Os debates envolvendo as células-tronco são bastante complexos e envolvem aspetos éticos, filosóficos, antropológicos, religiosos e médicos, que se constituem-se como dilemas impossíveis de se esgotar numa única discussão e num curto espaço-tempo. Apesar dos avanços da ciência, o ser humano ainda parece longe de compreender, quando se inicia a vida e as subtilezas mais profundas da existência, principalmente da existência humana;

Assim, apesar das polémicas levantadas por aqueles que aceitam a concepção no início da vida, pelo desejo de cura de muitas pessoas, que acreditam nas células-tronco como a única esperança e dos consideráveis avanços das pesquisas, com células-tronco adultas e embrionárias, ainda não é possível dissipar o dilema bioético do início da vida, nem tão pouco utilizar, com segurança, células-tronco como procedimento terapêutico cotidiano, uma vez que ainda não é possível prever com exatidão como se comportam estas células *in vivo*, nem se estas células promoveriam, de fato, o efeito / cura desejados; As promissoras aplicações terapêuticas das células estaminais têm que conciliar o princípio da liberdade da investigação com o respeito pela vida humana; Assim, sempre que possível, a investigação deve recorrer às CE adultas, ou provenientes do sangue do cordão umbilical ou de produtos de abortamento. A investigação científica tem demonstrado uma maior dificuldade na utilização de CE adultas, relativamente às

embrionárias, o que tem como consequência o recurso às CE embrionárias.

Referências bibliográficas

- Barbosa, S. et al. (2013). Implicações bioéticas na pesquisa com células-tronco embrionárias". *Acta Bioética*, 19 (1), 87-95.
- Bragança, J. et al, (2010). "Células Estaminais e Medicina Regenerativa – Um Admirável Mundo Novo". *Canal BQ* (7), 23-28.
- Carvalho A. (2010). "Boa Ética e Boa Ciência: o Percurso da Investigação em Células Estaminais". *Revista Interdisciplinar sobre o Desenvolvimento Humano*, (1).
- Blanchet, B. (2006). Les cellules souches: biologie et éthique. *Centre Hospitalier Régional de Rimouski*, 5-10.
- Diniz D.& Avelino D. (2009). Cenário internacional da pesquisa em células-tronco embrionárias. *Rev. Saúde Pública*, 43 (3), 541-547.
- Regateiro F. et al. (2005). *Relatório sobre investigação em células estaminais*, Conselho nacional de Ética para as Ciências da Vida, Presidência do Conselho de Ministros.
- Ramos A. (2008). Investigação com Células Estaminais – Abordagem Ética. *Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária* 2, 29-32.
- Guise A. C.(2011). Embriões Excedentários O Destino do "Excesso. *Jornal de Ciências Cognitivas*