

Rigor e imprecisão no debate ético sobre clonagem e investigação em células estaminais

Ana Sofia Carvalho*

As células estaminais

O conhecimento acerca das células estaminais e das suas aplicações terapêuticas potenciais data de há mais de 30 anos, mas só em Novembro de 1998 foram isoladas e cultivadas com sucesso células estaminais pluripotentes de embriões (Thomson et al., 1998; Shambloott et al., 1998). Estas células apresentam uma capacidade marcada de se multiplicarem em células e formar eventualmente tecidos do organismo humano, dividindo-se por um período indefinido de tempo. Assim, só recentemente o conhecimento sobre a tecnologia das células estaminais atingiu um nível que permitiu considerar a possibilidade de as fazer crescer *in vitro* por longos períodos de tempo e, consequentemente, explorar as suas aplicações terapêuticas.

A capacidade de cultivar células estaminais humanas por longos períodos de tempo e, possivelmente no futuro indefinidamente, aliada à capacidade de controlar o modo como essas células se especializam para formar os tecidos do organismo, oferece indiscutíveis progressos e consideráveis vantagens

* Instituto de Bioética, Universidade Católica Portuguesa. acarvalho@porto.ucp.pt

terapêuticas. É impossível prever o espaço de tempo que decorrerá entre o potencial e o possível, no que respeita às aplicações terapêuticas desta tecnologia; no entanto, se o potencial se tornar possível, isso representará um passo de gigante na história da biologia humana.

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 diferenciadas (EGE, 2000). Em 1998, no trabalho publicado por Thomson et al., células estaminais pluripotentes foram isoladas directamente da massa celular interna (MCI) de embriões humanos no estágio de blastocisto. Estes embriões eram embriões criopreservados resultantes das técnicas de PMA e posteriormente excluídos do projecto parental. Trinta e seis embriões foram cultivados cerca de cinco dias. A MCI foi isolada de catorze dos vinte blastocistos que se desenvolveram, tendo-se obtido cinco linhas celulares estaminais embrionárias, originárias de cinco embriões diferentes. As linhas celulares EE resultantes possuíam cariótipos normais (três masculinos e dois femininos) e foram mantidas em cultura por um período de aproximadamente cinco a seis meses (Thomson et al., 1998). Assim, as linhas celulares pluripotentes derivadas da massa celular interna, são designadas células estaminais embrionárias. Quanto à origem, as células estaminais podem ainda ser isoladas de adultos, e, são então designadas como células estaminais de adultos.

As células estaminais de adultos partilham pelo menos duas características com as células estaminais embrionárias; (1) capacidade de auto-renovação por longos períodos de tempo, (2) possibilidade de originar células diferenciadas com morfologias características e funções especializadas. As células estaminais de adultos (Hipp & Atala, 2008) podem dar origem a tipos celulares especializados de outro tipo de tecido, diferente daquele de que elas são originárias; este conceito denominado de plasticidade tem sido demonstrado em alguns estudos (Raff, 2003). Hoje, ao contrário do que inicialmente se antevia, as células estaminais de adultos estão na linha da frente nas potenciais estratégias de transplantação futuras.

No entanto, e apesar destes desenvolvimentos surpreendentes, é importante destacar que existe ainda um longo caminho a percorrer nesta área; assim, estudos subsequentes devem ser dirigidos de modo a demonstrar inequivocamente o potencial de diferenciação, a não formação de tumores e a disponibilidade em número suficiente (e/ou consequente expansão) das células estaminais mesenquimatosas, e, ainda que estas células de adultos quando transplantadas podem não somente reproduzir-se no novo local, mas também tornarem-se funcionais no desempenho da nova função sendo então capazes de permitir a recuperação de lesões previamente ocorridas *in vivo*.

É ainda essencial destacar os estudos apresentados pela primeira vez em 2006 pela equipa de Yamanaka (Takahashi & Yamanaka, 2006) sobre a possibili-

dade de reprogramar geneticamente células estaminais de adultos adquirindo, assim, características das células estaminais embrionárias. Estas células designadas de células estaminais de pluripotência induzida ou (iPSCs) representaram um avanço espantoso e uma área de investigação com potencialidades crescentes. Os estudos com estas células reprogramadas são, sem dúvida, numericamente muito inferiores aos realizados com células estaminais embrionárias; no entanto, estudos recentes parecem indicar que as células reprogramadas poderão competir com as células estaminais embrionárias em algumas das suas características (Amabile & Meissner, 2009).

Como foi anteriormente referido, todas as células estaminais, independentemente da sua origem, têm três propriedades básicas; (1) capacidade de renovação e divisão por longos períodos de tempo; (2) são indiferenciadas e (3) podem dar origem a células de tipos especializados. A investigação actualmente encontra-se centrada em duas questões fundamentais relacionadas com as propriedades das células estaminais e que são cruciais a este tipo de investigação: (1) o que permite que as células proliferem em laboratório por longos períodos de tempo sem diferenciação? e (2) quais os sinais nos seres vivos que regulam a proliferação e auto-renovação das células estaminais?

Apesar da investigação relativa aos usos terapêuticos potenciais das células estaminais se encontrar ainda numa fase inicial, os cientistas esperam trazer contribuições importantes para uma grande variedade de doenças e material precioso para diferentes tipos de investigação. Podemos equacionar duas áreas onde a investigação e os potenciais resultados da utilização destas células são proeminentes: a área da farmacologia com destaque para os modelos para doenças humanas e para testes de toxicidade (Trosko & Chang, 2010; Vojnits & Bremer, 2010), a área da medicina regenerativa (Brignier & Gewirtz, 2010). Actualmente, no campo da terapia celular o uso terapêutico das células estaminais está a ser considerado em duas diferentes linhas; (1) transplantação de células estaminais previamente diferenciadas na linha celular pretendida (células produtoras de insulina para o tratamento da diabetes, células produtoras de dopamina para a doença de Parkinson etc...); e (2) administração directa de células estaminais de modo a permitir que estas colonizem o local desejado e se diferenciem no tipo celular desejado. Vários estudos têm sugerido que a área das doenças do sistema nervoso é a área da medicina em que os potenciais benefícios da investigação em células estaminais mais se destacam (Delcroix et al., 2010). O facto de se ter ultrapassado o dogma de Ramon y Cajal que data de 1913 veio trazer um novo ímpeto à eventual utilização terapêutica das células estaminais em doenças de origem neurológica. Até há uma década atrás todos os tratamentos para as doenças do sistema nervoso baseavam-se em aproximações terapêuticas com um único objectivo, o de limitar danos futuros. Esta posição era suportada pelo facto da maioria destas doenças resultar da

perda de células nervosas e do concomitante facto, hoje em dia ultrapassado, destas células nervosas maduras não possuem capacidade de renovação e recuperação. Em diferentes doenças associadas ao sistema nervoso assiste-se à morte celular: na doença de Parkinson, células que produzem a dopamina; na doença de Alzheimer, células responsáveis pela produção de acetilcolina; na doença de Huntington, células que produzem o ácido gama aminobutírico; na esclerose múltipla, células que produzem a mielina. Outras doenças ou incapacidades são resultado de perdas de diferentes tipos de células, sem que exista um mecanismo de reposição celular eficaz. Possivelmente a única esperança para o tratamento destes indivíduos reside no potencial de criar a partir de células pluripotentes um novo tecido nervoso com a função restabelecida. Nesta área os estudos recentes em animais (Neri et al., 2010) indicam resultados muito animadores com a doença revertida e com óptima integração no tecido e sem formação de qualquer tumor, em ratos e macacos com danos na espinal medula e esclerose múltipla.

Actualmente, encontramos-nos numa fase inicial dos primeiros ensaios em seres humanos no sentido de provar de uma forma irrefutável o interesse terapêutico deste tipo de investigação (Trounson, 2009). Apesar dos avanços que vão sendo conhecidos no campo da investigação em células estaminais, persistem nesta área diversas dificuldades de natureza técnico-científica tais como: (1) o insucesso em direccionar eficientemente a função destas células estaminais, (2) capacidade de degenerescência tumoral e finalmente (3) o problema da imuno-rejeição.

Os problemas éticos

As possibilidades tornadas excitantes através da hiperbolização do potencial terapêutico da investigação em células estaminais vieram obscurecer o facto desta área ser caracterizada por obstáculos científicos e problemas éticos de importância extrema.

Ao longo deste capítulo iremos desenvolver a análise e a argumentação para o facto de denominarmos de falácias alguns dos termos usados no debate sobre células estaminais. Claro, que cada termo pode ter modos de interpretação distintos, no entanto parece-nos importante reforçar a ideia que quando se utilizam termos que se sabe poderem conter dualidades conceptuais, o modo como eles vão ser utilizados deve ser definido *a priori*, permitindo assim que o diálogo e o debate ético se realize a partir de uma terminologia exacta. Neste debate o “nome das coisas” e o equacionamento das verdadeiras possibilidades podem sem dúvida afectar o modo como as questões são colocadas e consecutivamente, o modo como as respostas são apresentadas.

Actualmente, as principais estratégias avançadas para a obtenção de células estaminais incluem: (1) órgãos do indivíduo adulto; (2) células com a pluripotência induzida; (3) embriões "excedentários" resultantes das técnicas de procriação medicamente assistida (PMA); (4) embriões humanos gerados *in vitro* para esse fim; ou (5) embriões obtidos por clonagem. Estas alternativas surgem, como é óbvio, associadas a problemas éticos distintos, no entanto em todas as estratégias, excluindo a primeira e a segunda, a destruição do embrião é inevitável. As circunstâncias em que se obtêm as células a partir do embrião merecem uma análise distinta. É igualmente claro que a atitude a tomar perante a liceidade ou ilicitude do método de obtenção de células estaminais embrionárias depende da posição relativa quanto ao estatuto do embrião, posição essa que está longe de ser consensual.

No caso dos embriões criopreservados aos quais foi retirado qualquer projecto parental (excedentários), a questão ética coincide com o debate sobre as questões éticas suscitadas pelas técnicas de PMA. Seguindo o critério do menor de dois males, e partindo da premissa que o destino destes embriões é inevitavelmente a morte, parece difícil apresentar objecções de tomo à utilização destes embriões ou fetos em investigação, se respeitadas as normas éticas praticáveis nestas circunstâncias (Archer, 2000a; Osswald, 2003). Ora, como afirma Daniel Serrão (2003), "sendo o embrião humano *in vitro*, sem projecto parental, um sujeito eticamente inaceitável, toda a decisão sobre ele está ferida pela mesma inaceitabilidade ética".

A produção de embriões somente com fins experimentais, merece uma análise completamente distinta. Esta situação representa um passo adicional para a instrumentalização da vida humana e é eticamente inaceitável. Como sustenta Luís Pastor Garcia (2002), "es necesario tener el coraje de renunciar a este camino peligroso en cual la muerte de un ser humano se constituye como garantía de salud de otros seres humanos, algo completamente alejado de la tradición ética que sustenta nuestra civilización occidental." A questão crucial reside, como vimos, no estatuto do embrião humano. Não existe um conceito de embrião que seja unanimemente aceite por todos os autores. A controvérsia sobre este conceito tem dado origem a inúmeros trabalhos, de autores de reconhecida competência (Honnefelder, 1997; Serra & Colombo, 1998; Nunes, 2000; Loureiro, 2001; Renaud, 2001; Melo, 2001; Nortes, 2001; Bourguet, 2002; Féo, 2011). Enquanto esta controvérsia não for resolvida e subsistir a dúvida, deve ser aplicado o princípio precaucionista que estabelece ser gravemente ilícito atentar contra uma entidade de que se duvida se, sim ou não, constitui um sujeito investido de plena dignidade humana (Archer, 2000b).

Devido às questões éticas e jurídicas colocadas pelo uso de embriões para investigação, seria desejável explorar a diferenciação de células humanas de origem adulta para produzir células ou tecidos especializados para transplan-

tação; ou estimular a proliferação e diferenciação de células estaminais quiescentes, que se sabe existirem em muitos tecidos adultos. Todas as outras aplicações da investigação em células estaminais dependem do uso de células de embriões gerados ou por PMA ou por transferência nuclear. Apesar de actualmente estas aplicações serem meramente especulativas, se um tecido puder vir a ser gerado a partir de células estaminais adultas ou de células somáticas adultas por um destes métodos, e usado clinicamente, pode constituir um grande avanço na área da transplantação, fornecendo células que são geneticamente idênticas às do receptor.

Assim, a investigação em células estaminais embrionárias com objectivo de gerar células e, conseqüentemente, tecidos humanos para transplantação, deverá ponderar-se frente às novas possibilidades emergentes da investigação em células estaminais de adultos. Esta investigação confere-nos a oportunidade de conciliar de forma harmónica o progresso e a ética (Pastor García, 2002); este é um caminho que a investigação deve privilegiar, por pôr a ciência a coberto da suspeição ética (Osswald, 2003).

Imprecisões e debate ético

Falácia é definida como um silogismo que, embora pareça concluir, de facto não conclui (Marques, 1999). Esta definição é utilizada como ponto de partida para uma análise relativa à manipulação de definições e conceitos, que em nossa opinião fracturam o debate ético. O que se verifica é que a um mesmo objecto correspondem diferentes conceitos. Muitos destes termos (ex. pré-embrião) foram intencionalmente implementados com o objectivo de facilitar a tarefa da justificação ética e imprimir vantagens a determinada posição moral; outros, surgiram de modo perfeitamente casual e foram resistindo ao escrutínio científico, perpassando rigores conceptuais e sedimentando-se como definições consensuais.

Uma das fontes de ambiguidade no discurso bioético, resulta, em muitos casos, de uma falta de clareza de conceitos (Loureiro, 2001). Há certos termos que no nosso tempo se tornaram tabus, isto é, não devem ser mencionados ou só devem ser debatidos de modo "politicamente correcto" (Lopes Cardoso, 2001). O estatuto do embrião, é sem sombra de dúvida, um dos tabus dos tempos modernos. Os termos "pré-embrião" e "pessoa potencial" são ilustrativos deste facto. Ao mudar os "nomes", o embrião torna-se uma quase coisa.

A noção de pré-embrião é de surgimento recente. Colomer e Pastor García (2001) indicam que, de acordo com o seu estudo, esse termo foi usado pela primeira vez, e quase que em simultâneo em duas diferentes publicações: (1) o documento de Anne McLaren apresentado num simpósio sobre a investi-

gação em embriões, (2) e no documento intitulado " Considerações éticas sobre as novas tecnologias reprodutivas" apresentado pelo Comité de Ética da Sociedade Americana de Fertilidade. Estas publicações definiram o "pré-embrião" como a colecção de células que se dividem até ao aparecimento da linha primitiva. Com esta falácia linguística, o que está em jogo é muito mais prático que teórico: "não é porque há um pré-embrião que se tem o direito de manipulá-lo e de destruí-lo, é porque ele é manipulado e destruído que deve haver um pré-embrião [...] A lógica que atravessa a noção de pré embrião consiste em expropriar a subjectivação para melhor apropriar-se do objecto" (Bourguet, 2002).

A comissão Warnock tornou-se conhecida pela definição do embrião humano nos seus primeiros estágios de desenvolvimento como "ser humano potencial". Este argumento encontra-se completamente ultrapassado, pois não subsistem dúvidas quanto à natureza humana do embrião. Pelo contrário, existem distintas interpretações da natureza do embrião humano do ponto de vista ontológico, sendo aqui que surge então o termo "pessoa potencial". No entanto, o argumento da potencialidade esbarra com o seu carácter equívoco (Loureiro, 2001). A "potencialidade" pode ser interpretada como: (1) não sendo ainda (mera possibilidade) ou, (2) já é (mais do que uma possibilidade). Esta noção de "potencial" e "potência" leva-nos à célebre teoria aristotélica, que foi recebida e aperfeiçoada pela filosofia cristã da Idade Média e sob diversas formas permanece em todos os grandes sistemas filosóficos da actualidade. Como refere Michel Renaud, potência, potencialidade, possibilidade, existência em acto, são conceitos metafísicos que exigem um certo rigor na sua utilização (Renaud, 2001). Como define o autor, "A potência não é a pura possibilidade lógica, mas implica já um determinado grau de existência, a existência de "qualquer coisa" que contém em si a lei do seu desenvolvimento. Por oposição, ao conceito de potência, o de potencial é em geral aquilo que a biologia determina como a realidade física contendo em gérmen os elementos necessários para a sua evolução". Face a estes conceitos, em nosso entender o termo que melhor descreve a realidade que é o embrião humano será o de "pessoa", se quisermos adjectiva-lo pensamos que deverá ser sempre "pessoa em potência" e não "pessoa potencial".

Os argumentos apresentados para o uso do termo "pré-embrião" e "pessoa potencial" não resistem à análise, porque manipulam denominações criando fracturas na representação do desenvolvimento do ser humano. A consequência destes constrangimentos semânticos enviesam, através de atitudes de carácter político ou confessional, o estado do debate sobre tão importante problemática.

Imagens hiperbólicas e debate ético

O uso de imagens desfocadas exacerbando medos ou expectativas pode imprimir distintos sentidos ao debate ético. Para melhor ilustrar esta tendência parece-nos oportuna a introdução de uma figura de estilo, a hipérbole; definida como “figura de retórica que consiste em exagerar uma ideia ou expressão, de uma forma positiva ou negativa, ampliando a sua verdadeira dimensão” (Academia das Ciências de Lisboa, 2002). No entanto, os pressupostos associados a esta figura tendem a conduzir o debate em sentidos que poderão ser diametralmente opostos. A comparação entre o debate ético em torno da clonagem e da investigação em células estaminais parece-nos bastante ilustrativo desta tendência. Em primeiro lugar, o debate apresentou-se ofuscado por receios hiperbolizados, associados a cenários exacerbados e imagens apocalípticas do potencial da clonagem em seres humanos. No entanto, apesar de baseadas em pressupostos errados, foram estas imagens desfocadas as que suscitaram uma pronta e global reacção, no sentido da proibição de experiências de clonagem na espécie humana (Osswald, 2001). Em segundo lugar, o debate respeitante às aplicações das células estaminais foi dinamizado por potenciais hiperbolizados, resultantes essencialmente de optimismos injustificados e expectativas infundadas (Paul, 2002). Como afirma Dietmar Mieth (2000), “the term stem cells has become the magic password for entering a medical utopia where physicians will be able to overcome all human ailments once and for all”. Desta forma, e ao contrário do sucedido no debate sobre a clonagem, esta tecnologia foi apresentada como revestida de um potencial terapêutico inatacável, o que, conseqüentemente, deslocou o debate ético para um plano secundário. Como sugere Osswald (2003), “impõe-se que os especialistas exponham os factos, aquilatem prudentemente as perspectivas que se abram e ofereçam à opinião pública a versão, sempre a actualizar, do que é verdade científica”.

O actual debate sobre as células estaminais espelha características idênticas ao ocorrido nos anos 80 sobre a terapia génica. O entusiasmo inicial apresenta similaridades evidentes; relativamente ao potencial, teme-se agora que a trajectória entre as possibilidades teóricas e a aplicação prática siga idêntico percurso, longo e não muito auspicioso (Holm, 2002). Um estudo recente (Evans, 2002) é ilustrativo da contra-tendência associada a esta área que geralmente é descrita com “em permanente ebulição científica”. Assim, segundo o autor, a produção científica no ano de 2001 relativa a condições de cultura e diferenciação em células estaminais embrionárias estava distribuída do seguinte modo: quinze publicações originais, cento e cinquenta artigos de revisão ou de opinião e mil e quinhentos artigos de jornal. Inserindo agora uma nova figura de estilo, a metáfora, perguntamo-nos se tal como o velho de

Hemingway que pescou um peixe imenso, representando as possibilidades teóricas, não corremos o risco de chegar ao porto somente com a "branca linha desnuda da espinha dorsal e o total descarnado do corpo", espelhando as reais possibilidades práticas?

Antes de concluirmos, é indispensável introduzir outra questão inerente a esta problemática das hiperbolizações: o facto de a dinâmica imposta a estes debates poder infligir danos morais através da criação de expectativas ou receios infundados em partes vulneráveis da sociedade. Acenar com as vantagens previstas, no ponto de vista terapêutico, constitui, neste momento, uma fraude científica (Osswald, 2002). Desta análise sai reforçada a ideia de que a reflexão ética deve anteceder as possibilidades técnicas; só assim estaremos em condições de respeitar a disposição consagrada na Declaração de Helsínquia e na Convenção para os Direitos Humanos e a Biomedicina; a prevalência dos interesses e do bem estar do ser humano face aos interesses da sociedade e da ciência.

Considerações finais

Com a perspectiva do humanamente desejável, a humanidade é chamada a criar um mundo pleno de dignidade humana e a evitar a redução dos seres humanos a entidades puramente instrumentais (Hansen & Schotsmans, 2003). Como afirma Hans-Peter Dürr (1996), "Ver os problemas logo na sua fase incipiente e compreender o perigo potencial que constituem requer conhecimento temperado de bom senso e uma sensibilidade providente. Já não podemos deixar andar. Cada desleixo torna-nos culpados".

Um debate sério e esclarecedor só será possível, se forem afastados todos os subterfúgios rebuscados e equacionadas as reais perspectivas. Terminamos citando Eça:

"Sua Majestade Imperial visitou o Sr. Alexandre Herculano. O facto em si é inteiramente incontestável. Todos sobre ele estão de acordes, e a história tranquila. No que porém as opiniões radicalmente divergem é acerca do lugar em que se realizou a visita do Imperador brasileiro ao historiador português.

O Diário de Notícias diz que o Imperador foi à mansão do Sr. Herculano. O Diário Popular, ao contrário, afirma que o Imperador foi ao retiro do homem eminente que ... O Sr Silva Túlio, porém declara que o Imperador foi ao tugúrio de Herculano; (ainda que linhas depois se contradiz, confessando que o Imperador esteve realmente na tebaida do ilustre historiador que ... Uma correspondência para um jornal do Porto afirma que o Imperador foi ao aprisco do grande... Alguns jornais de Lisboa, por seu turno, ensinam que Sua Majestade foi ao albergue daquele que... Outros contudo sustentam que Sua

Majestade foi à solidão do eminente vulto... E em último mantém que o Imperante foi ao exílio do venerado cidadão que...

Ora, no meio disto, uma coisa terrível se nos afigura: é que Sua Majestade se esqueceu de ir simplesmente à casa do Sr Herculano."

A paráfrase é fácil de construir: Ora, no meio disto tudo (falácias e hipérbolos), uma coisa terrível nos afigura: é que estas imprecisões enviesaram o debate ético sobre estas questões.

Referências bibliográficas

- Academia das Ciências de Lisboa. 2001. *Dicionário da língua portuguesa contemporânea*, Academia das Ciências de Lisboa e Editorial Verbo, Lisboa, Portugal.
- Amabile, G., Meissner, A. 2009. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends in Molecular Medicine*. 15 (2): 59-68.
- Archer, L. 2000a. Células estaminais. In. *Novos desafios à Bioética*, Luís archer, Jorge Biscaia, Walter Osswald e Michel Renaud (Coord.), P132. Porto Editora, Porto, Portugal.
- Archer, L. 2000b. Clonagem não reprodutiva. *Cadernos de Bioética* 22: 65-81.
- Brignier, A.C., Gewirtz A.M. 2010. Embryonic and adult stem cell therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 125 (2) (Suppl 2):S336-S344.
- Bourguet, V. 2002. *O ser em gestação. Reflexões bioéticas sobre o embrião humano*. Edições Loyola, São Paulo, Brasil.
- Colomer, M.F., Pastor García, L.M. In *La Bioética en el milenio biotecnológico*, Luis Miguel Pastor García e Modesto Ferrer Colomer (Ed.), P105. Sociedade Murciana de Bioética, Murcia, Espanha.
- Delcroix GJ, Schiller PC, Benoit JP, Montero-Menei CN. 2009. Adult cell therapy for brain neuronal damages and the role of tissue engineering. *Biomaterials*. 31(8):2105-20.
- Dürr, H-P. 1996. *Da ciência à ética. A física moderna e a responsabilidade do cientista*. Instituto Piaget, Lisboa, Portugal.
- European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE). Opinion nº 15 Regarding Ethical Aspects of Human Stem Cell Research and Use. Novembro 2000. http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis_15_en.pdf
- Evans, R.W. 2002. The promises and perils of human embryonic stem cell research. In. *Ethics of human genetics Challenges in the (Post) Genomic Era*, J. Glasa (Ed.), P181. Institute of Medical Ethics and Bioethics Fnd., Bratislava, Slovakia.
- Féo, C. 2011. Um estatuto para o embrião humano. In. *Ensaio de Bioética 2*. Ana Sofia carvalho e Walter Osswald (Coord.). Instituto de Bioética. Universidade Católica Portuguesa, pp 7-29.
- García, S.A.L. 2003. La bioética ante la clonación. *Medicina Universitaria* 5(18): 55-64.
- Hansen, B., Schotsmans, P. 2003. A clonagem humana: uma avaliação ética. In *Bioética: poder e injustiça*, Volnei Garrafa e Leo Pessini (Coord.), P197. Edições Loyola, São Paulo, Brasil.

- Hipp, J., Atala, A. 2008. Sources of Stem Cells for Regenerative Medicine. *Stem Cell Rev* 4:3–11.
- Honnefelder, L. 1997. Naturaleza y status del embrión: aspectos filosóficos. *Cuadernos de Bioética VIII* 31(3): 1034-1047.
- Lopes Cardoso, A. 2001. O estatuto jurídico do embrião e o abortamento. *Acção Médica* 65: 5-20.
- Loureiro, J. 2001. Estatuto do embrião. In: *Novos desafios à Bioética*, Luís Archer, Jorge Biscaia, Walter Osswald e Michel Renaud (Coord.), P.110. Porto Editora, Porto, Portugal.
- Marques, D.G. 1999. Falácia. In: *Enciclopédia Verbo Luso Brasileira da Cultura*, XI, P. 758. Verbo, Lisboa/São Paulo.
- Melo, H.P. 2001. O embrião e o direito. In: *A Ética e o direito no início da vida humana*, Rui Nunes e Helena Melo (Coord.), P. 157. Gráfica de Coimbra, Coimbra, Portugal.
- Mieth, D. 2000. Going to the roots of the stem cell debate. *EMBO Reportos* 1(1): 4-6.
- Neri M, Maderna C, Ferrari D, Cavazzin C, Vescovi AL, Gritti A. 2010. Robust generation of oligodendrocyte progenitors from human neural stem cells and engraftment in experimental demyelination models in mice. *PLoS One*. 12;5(4): e10145.
- Nortes, J.A.M. 2001. Es el embrión humano persona? In *La Bioética en el milenio biotecnológico*, Luis Miguel Pastor García e Modesto Ferrer Colomer (Ed.), P.99. Sociedade Murciana de Bioética, Murcia, Espanha.
- Nunes, R. 2000. A natureza do embrião humano. In: *Clonagem o risco e o desafio*, P.15. Gabinete de Investigação de Bioética da Universidade Católica Portuguesa, Porto, Portugal.
- Osswald, W. 2001a. Para além do espelho: imagens e argumentos a propósito da clonagem. *Brotéria* 152(1): 57-64.
- Osswald, W. 2002. Transplante de células ou tecidos de origem embrionária ou fetal – uso ou abuso? *Cadernos de Bioética* 28: 33-42.
- Osswald, W. 2003. Que futuro para as células estaminais? *Brotéria* 157(1): 7-19.
- Paul, G., Li, J-Y., Brundin, P. 2002. Stem cells: hype or hope? *Drug Discover Today* 7: 295-302.
- Raff M. 2003. *Adult stem cell plasticity: fact or artifact?* *Annu Rev Cell Dev Biol*. 19:1-22.
- Renaud, M. 2001. Análise filosófica acerca do embrião humano. In: *A Ética e o direito no início da vida humana*, Rui Nunes e Helena Melo (Coord.), P. 139. Gráfica de Coimbra, Coimbra, Portugal.
- Serra, A., Colombo, R. Identity and status of the human embryo: the contribution of biology. In: *Identity and statute of human embryo. Proceedings of third assembly of the Pontifical Academy for Life*, P.128. Libreria Editrice Vaticana, Cidade do Vaticano.
- Serrão, D. 2003. Livro Branco sobre o uso de embriões em Investigação Científica. Ministério da Ciência e Ensino Superior, Fevereiro de 2003.
- http://www.mces.pt/docs/ficheiros/Livro_Branco_sobre_o_uso_de_embrioes_em_IC.pdf
- Shamblott, M.J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E.M., Littlefield, J.W., Donovan, P.J., Blumenthal, P.D., Higgins, G.R., Gearhart, J.D. 1998. Derivation of Pluripotent Stem Cells from Cultured Human Primordial Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95: 13726-13731.
- Taei A., Gourabi H., Seifinejad A., Totonchi M., Shahbazi E., Valojerdi M.R., Eftekhari P, Karimian L., Baharvand H. 2010. Derivation of new human embryonic stem cell lines

- from preimplantation genetic screening and diagnosis-analyzed embryos In Vitro Cell Dev Biol Anim. 46(3-4):395-402.
- Takahashi K, Yamanaka S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. 126(4):663-76.
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marchall, V.S., Jones, J.M. 1998. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. Science 282: 1145-1147.
- Thomson, J.A., Odorico, J.S. 2000. Human embryonic stem cell and embryonic germ line. Trends in Biotechnology 18: 53-57.
- Trosko, J.E., Chang C.C. 2010. Factors to consider in the use of stem cells for pharmaceutical drug development and for chemical safety assessment. Toxicology. 270(1):18-34.
- Trounson, A. 2009. New perspectives in human stem cell therapeutic research BMC Medicine. 7:29.
- Vojnits K., Bremer S. 2010 Challenges of using pluripotent stem cells for safety assessments of substances. *Toxicology*. 270(1):10-7.