

- Nunes R: Dilemas éticos na Genética, *Ética em Cuidados de Saúde*, Coord. de Daniel Serrão, Rui Nunes, Porto Editora, 1999, pp. 111-130.
- Nurse P: Ordering S phase and M phase in the cell cycle, *Cell* 79; 1994: 547-550.
- Postel-Vinay O, Millet A: Comment ça va Dolly? *La Recherche*, 297; 1997: 50-63.
- Raju GP, Tan C and Klein PS: Concepts in early embryonic patterning, *Molecular Biology in Reproductive Medicine*, The Parthenon Publishing Group, New York, 1999, pp. 353-379.
- Smith LC, Wilmut I: Influence of nuclear and cytoplasmic activity on the development in vivo of sheep embryos after nuclear transplantation, *Biol. Reprod.* 40; 1027-1035.
- Sousa M, Azevedo C: Fertilização Animal, *Biologia Celular e Molecular*, Lisboa, Lidel - Edições Técnicas, 1999: pp. 375-390.
- Stice SL, Robl JM: Nuclear reprogramming in nuclear transplant rabbit embryo, *Biol. Reprod.* 39; 1988: 657-664.
- Willadsen SM: Nuclear transplantation in sheep embryos, *Nature* 320; 1986: 63-65.
- Williams TJ, Eldsen RP and Seidel GE: Pregnancy rates with bisected bovine embryos, *Theriogenology* 22; 1984: 521-531.
- Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J et al.: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, *Nature* 385; 1997: 810-813.
- Van Zoelen EJJ : Polypeptide growth factors and their role in regulating the cell cycle, *Molecular Biology in Reproductive Medicine*, The Parthenon Publishing Group, New York, 1999, pp. 67-77.

A clonagem para fins terapêuticos e reprodutivos

1. Introdução

A nossa sociedade encontra-se confrontada com um problema de monta, nascido do desenvolvimento dessa enorme máquina onde a ciência e a técnica estão intimamente associadas naquilo a que se convencionou agora chamar tecnociência. Esta enorme máquina não produz apenas conhecimento e elucidação, mas também produz ignorância e cegueira (Morin, 1991).

No mundo actual, nunca o futuro foi tão incerto e, no fim do segundo milénio, é necessário compreender o móbil dos medos actuais. Estará a sociedade bloqueada pela nossa incapacidade de imaginar o futuro?

Se é certo que o futuro não está escrito, pode deduzir-se que é múltiplo e aleatório. Assim, todas as possibilidades, mesmo o impossível, são imagináveis. A questão da escolha é, portanto, essencial (Raux, 1996). Fala-se do futuro incerto mas, paradoxalmente, nunca fomos tão responsabilizados pelo futuro que devemos deixar às gerações vindouras (Mongin, 1996). Daí a seguinte reformulação do imperativo kantiano por Hans Jonas: "Faz de modo a que os efeitos da tua acção sejam compatíveis com a permanência de uma vida autenticamente humana sobre a terra" e "de modo a que os efeitos do teu comportamento não sejam destrutivos para a possibilidade futura de tal vida." Dizendo isto, Jonas procura apenas tirar as consequências de condições e de novas possibilidades de acção quanto às nossas obrigações morais. Agimos no seio de uma biosfera em evolução, regida pela lei da entropia, que oferece às nossas existências apenas um meio frágil e perecível. A fragilidade do mundo e o nosso poder modificam radicalmente a ordem de grandeza das nossas

obrigações morais. Tornamo-nos agora responsáveis pela própria existência das gerações futuras e, em certa medida, da perpetuação da natureza, condição de toda a vida humana futura (Bourg, 1996). Como afirma Paul Valéry, estamos num universo em construção, onde o futuro ainda não existe e onde participamos na criação desse futuro (Prigogine, 1996).

2. Nota histórica sobre a clonagem

A perspectiva de que seres humanos poderiam um dia ser clonados - criados a partir de uma célula somática sem reprodução sexuada - tem vindo a mover-se progressivamente do mundo da ficção científica para o mundo da ciência real (NBAC, 1997).

O corpo de ideias relativamente à necessidade de ser vigilante e antecipar os potenciais riscos das novas tecnologias, ganhou um novo ímpeto no debate sobre clonagem humana. À medida que cresce o cepticismo na ciência em geral, um olhar atento sobre a história da medicina e da investigação, revela que muitas das tecnologias inicialmente desenvolvidas com animais, foram, mais cedo ou mais tarde, aplicadas ao ser humano, sem existir necessariamente uma correcta análise dos potenciais riscos e benefícios (Le Bris, 1998).

A ideia de utilizar uma técnica de transferência de núcleos em embriologia experimental remonta ao ano de 1938, quando Spemann propôs esta hipótese para estudar o papel relativo, que jogam o núcleo e o citoplasma, nos primeiros momentos do desenvolvimento embrionário (NBAC, 1997).

A história da clonagem por transferência nuclear em mamíferos passou alternativamente por épocas de luzes e sombras (CEBC, 1999). A investigação que decorreu há cerca de 40 anos tinha como objectivo determinar se uma célula somática diferenciada continha todos os genes, mesmo aqueles que esta não expressava, tendo concluído que o estado diferenciado de uma célula somática adulta não envolvia mudanças irreversíveis no seu DNA (NBAC, 1997). Em 1996 produziram-se avanços fundamentais nas técnicas até então utilizadas nos trabalhos sobre clonagem: em primeiro lugar, utilizaram-se, para transferência nuclear, células embrionárias indiferenciadas mantidas em cultura durante vários processos de cópia celular e, em segundo lugar, as células cultivadas foram induzidas a um estado de quiescência (G0) capaz de facilitar a reprogramação genética do núcleo. A aplicação de ambas as técnicas em células diferenciadas levou, ao grupo dirigido por Ian Wilmut no Roslin Institute de



Edimburgo, à divulgação pública, em 1997, do nascimento da ovelha Dolly: o primeiro mamífero clonado a partir de uma célula indiferenciada adulta. O mesmo grupo obteve, ainda no ano de 1997, ovelhas clónicas transgénicas a partir de fibroblastos fetais.

Em 1998 as técnicas de clonagem de mamíferos foram validadas com a obtenção, também a partir de células adultas, de ratos e bovinos clónicos. Por último, em 1999, foi anunciada a criação de cabras obtidas pela técnica da clonagem, capazes de expressar no seu leite antitrombina III humana, a partir de células somáticas fetais transgénicas. Todos estes desenvolvimentos levaram a comunidade científica a aceitar que a clonagem pode ser tecnicamente possível na espécie humana (CEBC, 1999).

3. Conceitos gerais sobre clonagem

Para melhor compreensão deste artigo torna-se conveniente precisar os termos que vão ser usados, e como vão ser usados ao longo do texto. Por clonagem é entendida a produção de um indivíduo ou uma população de indivíduos possuindo nas suas células um conjunto de genes idênticos aos do organismo do qual o clone foi conseguido (CCNE, 1997).

Por clonagem reprodutiva referimo-nos ao conjunto de técnicas que se utiliza para obter indivíduos geneticamente idênticos, envolvendo a implantação de um embrião no útero com o objectivo de produzir um ser humano crescido (McLaren, 1998).

Por clonagem não reprodutiva entende-se a aplicação da tecnologia de clonagem em culturas celulares ou em embriões na fase inicial de desenvolvimento sem a intenção de produzir um indivíduo adulto, somente com o objectivo de estabelecer culturas de tecidos e, se possível de órgãos, a partir de células estaminais do embrião, que são células imaturas com capacidade de auto-regeneração e diferenciação (NBAC, 1999). Convirá referir que existem duas técnicas distintas de clonagem:

a) Clonagem por divisão embrionária / gêmeação - é a divisão de embriões por separação de blastómeros nos primeiros estádios de desenvolvimento embrionário. Os embriões obtidos neste caso seriam iguais entre si, como os gémeos monozigóticos, mas diferentes dos seus progenitores.

b) Clonagem por transferência nuclear - é a transferência de núcleos diplóides obtidos a partir de uma célula, para ovócitos enucleados. Pode, dentro desta técnica, distinguir-se dois tipos diferentes, de acordo com a procedência dos núcleos; assim, os núcleos podem ser procedentes de células embrionárias não diferenciadas, ou de células diferenciadas, adultas e fetais.

Ambas as técnicas de clonagem têm em comum a circunstância de poderem originar múltiplas cópias do indivíduo original. Porém, algumas diferenças fundamentais entre as duas incluem: 1) a divisão embrionária requer dois progenitores, ao contrário da transferência nuclear que apenas requer um, 2) a divisão embrionária não requer manipulação directa do material genético, ao contrário da transferência nuclear.

No capítulo sobre a Natureza do Embrião Humano referimo-nos em pormenor à problemática do estatuto do embrião humano. Porém, convirá recordar que, para quem considerar que o zigoto, a célula primordial do desenvolvimento ontogénico, é portador das características necessárias e suficientes para ser considerado como uma pessoa humana, colocará sérias reservas em relação a todo o tipo de manipulação embrionária. Só um motivo de verdadeira força maior (proporcional) poderá justificar a utilização de embriões humanos para fins de clonagem.

Se se considerar que o embrião humano, nas suas primeiras fases de divisão – até ao décimo-quarto dia, quando se desenvolve o sulco primitivo – é um aglomerado celular, ainda que de origem humana, naturalmente que não colocará as mesmas reservas de natureza ética à utilização do embrião humano com esta finalidade. No Reino Unido e em outros países anglo-saxónicos a utilização da expressão “pré-embrião”, pretende conferir ao embrião pré-implantatório um estatuto de menor relevo, no plano ético e jurídico.

Mas pode perguntar-se se, com a tecnologia da clonagem, sim ou não, estamos em presença de um novo embrião humano. Somos de opinião que o embrião humano, classicamente definido pelo produto da junção de um ovócito e de um espermatozóide, merece um estatuto de relevo por três ordens de razões: a) porque se trata de uma nova identidade genética, diferente da dos respectivos progenitores; b) porque a única descontinuidade no ciclo vital de um ser humano é, precisamente, a formação do zigoto, isto é; o embrião humano desde o seu início tem um dinamismo interno que orienta o seu desenvolvimento e que culmina apenas com a morte do indivíduo; e, c) porque no genoma do embrião humano está inscrita a mensagem que, sob a influência de factores do ambiente, vai permitir o desenrolar de uma nova personalidade humana¹.

¹ Este último argumento, também definido por “potencialidade do embrião” é uma condição necessária mas não suficiente para a atribuição de um estatuto ético/jurídico ao embrião humano. Esta linha de pensamento considera o embrião como “pessoa humana potencial”, como “pessoa humana em potência”, e não apenas como “potencial pessoa humana”.

Restam algumas dúvidas, porém, se a entidade humana gerada a partir da tecnologia de transferência nuclear é, de facto, um embrião. Do ponto de vista genético se levarmos em linha de conta a existência de DNA mitocondrial, assistimos ao surgimento de um novo património genético, diferente do pai e da mãe, dado que este DNA provém de um ovo doado para este fim. Assim, pode concluir-se que tratando-se de uma nova identidade genética estamos em presença de um embrião humano ainda que não seja o produto da junção de um espermatozóide e de um ovócito.

De momento, parece aconselhável estabelecer uma linha prudential no que respeita a considerar a entidade humana clonada um novo embrião, sendo certo, porém, que esta entidade tem o potencial para se desenvolver numa pessoa. Isto é, o conceito ontogénico e ontológico de embrião humano deve ser re-visitado, por médicos, embriologistas, filósofos e outros grupos profissionais interessados nesta problemática, de modo a determinar definitivamente qual o estatuto da entidade humana gerada pela tecnologia de clonagem.

4. Clonagem reprodutiva

4.1. Procriação Medicamente Assistida (PMA)

Apesar dos fortes argumentos morais contra a clonagem de seres humanos, tem sido sugerido que podem existir casos excepcionais nos quais a clonagem de seres humanos seria eticamente legítima. Uma destas excepções envolve os casais que desejam ter um filho e a tecnologia da clonagem é a mais acessível no plano médico. (Strong, 1998).

4.1.1 Divisão embrionária/separação de blastómeros/gemelação

Este tipo de clonagem permitiria obviar o problema das altas taxas de insucesso, no tratamento de certo tipo de patologias em casais inférteis (Cohen *et al.*, 1994). Os possíveis candidatos ao uso desta técnica de reprodução seriam os pacientes que só têm capacidade de gerar um único embrião para posterior transferência (Cohen *et al.*, 1994). Um único embrião dividido, pode permitir a criação, e posterior transferência *in vivo*, de vários embriões gémeos. O resultado poderia ser, neste caso, uma gestação única, que resultaria num único indivíduo, ou, então, uma gestação múltipla, que daria lugar a gémeos monozigóticos, obtidos artificialmente (CNRHA, 1999). Outro dos potenciais benefícios da aplicação desta téc-

nica é o da possibilidade de obter um maior número de embriões a partir de uma única dádiva, resultando numa diminuição do número de vezes que a mulher teria de ser submetida a estimulação hormonal e dos riscos e incômodos resultantes da aplicação desta técnica.

Assim, a utilização deste método de clonagem iria resultar numa diminuição significativa do número de ovócitos necessários para o processo de PMA, tornando possível recorrer a um ciclo menstrual normal em alternativa à estimulação hormonal.

Diferentes tipos de preocupações têm sido levantadas: uma destas refere-se ao número elevado de crianças idênticas que poderiam resultar do uso desta técnica. Esta questão parece, no entanto, não se colocar pois a divisão embrionária, em termos práticos, é numericamente limitativa em relação ao número de embriões gerados². Após a fertilização, as células embrionárias só retêm a sua totipotência até ao máximo de duas divisões celulares, apontando assim para um número máximo de 4 embriões viáveis. Existe também alguma apreensão relativamente à possibilidade da ocorrência de um grande número de malformações congénitas em crianças resultantes de divisão embrionária. Apesar de não existirem garantias até ao procedimento estar cientificamente validado, através de dados com significado estatístico, as experiências em animais sugerem que esta preocupação é infundada.

Assim, partindo do princípio que este tipo de clonagem é tecnicamente seguro, o que levaria à simplificação dos processos de PMA, ao aumento das taxas de sucesso e à diminuição dos riscos para as pacientes, parece não existir motivo sólido para considerar esta técnica eticamente ilegítima em circunstâncias específicas e potenciais.

4.1.2. Transferência nuclear

Diversos cientistas têm proposto que a clonagem humana pode, em casos específicos, ser uma alternativa à tecnologia existente de Procriação Medicamente Assistida (Fitzgerald, 1998). Esta perspectiva enquadra-se na tendência que parece existir na sociedade, relativamente à necessidade de obter descendentes biológicos. A fertilização *in vitro*, e, mais tarde a injeção intra-citoplasmática de espermatozóide, tornaram possível um aumento gradual das hipóteses de superar a infertilidade masculina.

² Embora, no limite, a divisão subsequente dos embriões poderá originar múltiplas outras cópias do embrião original.

Existem, no entanto, formas de infertilidade graves – displasia, atrofia testicular severa, ambiguidade sexual, em que a linha germinativa masculina está seriamente comprometida (CCNE, 1997). A clonagem com fins reprodutivos poderá interpretar-se como uma técnica convencional de PMA. A Procriação Medicamente Assistida é já usada há muito e pretende resolver uma grande variedade de situações de infertilidade conjugal. Nas situações em que ambos os indivíduos do casal são inférteis, ou em que o pai potencial não tem esperma funcional e não querem recorrer ao uso do esperma de um dador ou à adopção, a solução possível é o recurso à clonagem de um núcleo de uma célula somática de um dos membros do casal para produzir uma criança. A criança resultante será fruto de uma reprodução monoparental com a contribuição genética de um só membro do casal, excepto quando a mãe contribuir com o genoma mitocondrial.

Outra utilização potencial das técnicas de clonagem por transferência nuclear, é a do aumento da probabilidade de gravidez para indivíduos em que a PMA só produz um número limitado de embriões. Este foi o argumento usado pelos cientistas da Universidade de George Washington, em 1993, para justificar as suas experiências de clonagem por divisão embrionária em seres humanos. O uso desta técnica, para obviar este tipo de problema, não recebeu uma aprovação unânime. Há quem defenda que se um casal tem dificuldade de produzir vários embriões viáveis, isto poderá ser um indicador de que existe um problema fundamental relativamente à viabilidade dos embriões produzidos. Um embrião clonado com uma morfologia deficiente certamente não resolveria o problema de reprodução do casal, uma vez que os embriões produzidos teriam as mesmas características genéticas do embrião original, e, consequentemente, o mesmo tipo de incapacidade (Le Bris, 1998). Na prática, a obtenção de um único embrião é um fenómeno bastante raro e o número médio de embriões produzidos por PMA em França é, nos últimos cinco anos, de 3.9.

A clonagem tornaria possível reduzir o número de procedimentos necessários para obter um número suficiente de ovócitos para aqueles que recorrem à PMA, providenciando embriões supranumerários no caso de falha do ciclo de fertilização. Não existem dúvidas que esta parece ser uma justificação válida para usar a clonagem embrionária, uma vez que se demonstrou que repetir a hiper-estimulação ovárica no caso de insucesso do ciclo de fertilização, tem consequências fisiológicas e psicológicas nocivas para a mulher. Reservas em relação aos embriões supranumerários que podem não ser transferidos colocam-se, neste caso, de um modo

ainda mais pertinente do que aqueles que resultam da PMA pelo facto de serem geneticamente idênticos (Le Bris, 1998).

Na maioria das situações de PMA, para além da fertilização *in vitro*, o ovo fertilizado e as células iniciais do embrião não são manipuladas. Em alguns casos, como no Diagnóstico Pré-Implantatório (DPI), o embrião é manipulado através da remoção de uma das células (blastómeros) para testar a sua constituição genética. Em contraste, se se usar a clonagem por transferência nuclear como opção reprodutiva, ela comportará uma manipulação substancialmente mais invasiva.

O DPI, é outra prática que pode beneficiar dos recentes avanços da clonagem por transferência nuclear. O DPI, que ainda se encontra em fase experimental, é usualmente realizado numa célula retirada de um embrião na fase de oito células (Sasabe *et.al.*, 1999, Sills *et. al.*, 1999, IWGPG, 1999). A sobrevivência do embrião é consideravelmente diminuída se mais de uma célula é retirada para amostra. O uso da clonagem obviaria esta dificuldade, tornando possível o DPI a partir de um dos embriões obtidos, criado ou não com o propósito de diagnóstico, e, conseqüentemente, aumentando o número de células disponíveis para análise. No entanto, a taxa de insucesso pela ampliação do DNA nos blastómeros é relativamente elevada.

Apesar desta técnica poder ser considerada como uma extensão das técnicas usuais de reprodução assistida, não pode deixar-se de analisar as pertinentes questões éticas que rodeiam a utilização deste método. A utilização desta técnica como método de reprodução não pode deixar de estar ancorado a uma criteriosa apreciação de todas as opções disponíveis, ou ainda em fase de avaliação, para os casais que pretendem combater os problemas de infertilidade. A maioria dos proponentes de mais e maiores intervenções médicas no extremo da técnica, para resolver problemas de reprodução, dependem da vontade dos casais em terem uma criança geneticamente relacionada. Quando esta posição é levada ad limite, como no caso da clonagem humana, torna-se evidente que o reducionismo genético parece ser predominante (Fitzgerald, 1998). Propostas como as da clonagem de indivíduos famosos já desaparecidos, de indivíduos vivos com capacidades particulares, a possibilidade de ter um filho geneticamente idêntico a si próprio ou a clonagem de indivíduos mortos (por razões afetivas), são propostas em que o reducionismo genético está bem patente. (Malheiros, 1997) A clonagem permitiria obter uma pessoa fisicamente muito semelhante à pessoa original, mas não pode garantir mais do que isso. O conceito fundamental a ser considerado é que não somos determi-

nados apenas pelos nossos genes, mas influenciados por eles. A expressividade e penetrância dos genes são fenómenos biológicos imprevisíveis, e dependem da interacção com os demais genes do organismo, do ambiente no qual cada pessoa se desenvolve e vive, isto é, de interacções genes/ambiente. Assim, do ponto de vista social, torna-se adequado investigar atentamente quanto do nosso ambiente social e individual estamos dispostos a sacrificar, com o objectivo de dar a alguém uma criança geneticamente idêntica. Noutras palavras, tendo uma ideia do potencial desta técnica, o que fazer com ela irá ser o grande desafio acerca de como nos observamos a nós próprios enquanto seres humanos e como desejamos relacionar-nos com os outros.

4.2 Evitar uma doença relacionada com o DNA mitocondrial

Nem todas as doenças são causadas por mutações ou anomalias encontradas nos genes do núcleo da célula. As células humanas contêm numerosas e pequenas estruturas citoplasmáticas, chamadas mitocôndrias, que são cruciais ao funcionamento celular e que contêm genes próprios. Os ovócitos têm um elevado número de mitocôndrias, e apesar dos espermatozóides também possuírem mitocôndrias estas geralmente não penetram no ovócito no processo de fertilização (Fitzgerald, 1998). Certas doenças são devidas a alterações no DNA mitocondrial, algumas das quais podem levar a consequências severas na saúde da criança, dando origem a graves alterações particularmente a nível muscular, neurológico, metabólico e sanguíneo. Estas doenças são transmitidas por linha materna, e são potencialmente transmissíveis a todos os descendentes.

A clonagem por transferência nuclear é uma tecnologia potencialmente útil para o tratamento de doenças mitocondriais transmitidas por via materna. Com esse objectivo, teria de obter-se, em primeiro lugar, um embrião do casal, através de PMA, do qual se transferiria uma célula somática para um ovócito enucleado de uma dadora que não fosse portadora da doença mitocondrial. O novo embrião, assim produzido seria implantado no útero da mãe original, a qual deste modo teria o seu próprio filho com a informação genética de ambos os progenitores e com a doença eliminada.

Em seres humanos, a possibilidade de usar a tecnologia de transferência nuclear pode não envolver clonagem reprodutiva. Assim, a hipótese de se chegar a uma terapia alternativa que evite a criação e manipulação de embriões e que envolva um menor risco para os embriões resul-

tando nos mesmos benefícios médicos deve ser analisada. Devem avaliar-se como opções, o transplante de mitocôndrias ou citoplasma provenientes de ovócitos doados. Pode, no caso de uma mulher com o DNA mitocondrial afectado, enuclear-se um ovócito de uma doadora, que possui DNA mitocondrial normal, que irá receber o núcleo de um ovócito não fertilizado retirado do indivíduo portador da doença. Se da transferência resultar o ovócito reconstruído pode depois ser fertilizado usando as técnicas de PMA. Este tipo de terapia não envolve a produção de indivíduos ou embriões humanos geneticamente idênticos (HGAC, 1997). Relativamente à sua dimensão ética, ao ovócito não é atribuído o mesmo estatuto que o do embrião humano pelo que é legítima a sua utilização experimental com finalidade terapêutica.

4.3. Evitar uma doença relacionada com o DNA nuclear

Esta tecnologia pode também ser utilizada, surpreendentemente, para provocar intencionalmente uma alteração genética. Um possível cenário, necessitaria de um embrião submetido ao Diagnóstico Pré-implantatório ao qual foi diagnosticado uma alteração do DNA nuclear. As células desse embrião seriam desenvolvidas *in vitro*, a mutação corrigida usando terapia génica, o núcleo de uma das células modificadas seria colocada num ovócito enucleado, e, assim, através da técnica de transferência nuclear, iria obter-se um embrião idêntico ao original com excepção do defeito já corrigido. Assim esta técnica iria não só prevenir a doença no embrião submetido a terapia, mas também prevenir o aparecimento da doença em gerações futuras. Do ponto de vista biológico, pode argumentar-se que quando o Programa Genoma Humano estiver concluído, a aplicação potencial desta técnica pode estender-se a todas as doenças e características determinadas geneticamente (Wilmut, 1998). O cenário proposto constituirá uma fonte de investigação poderosa, porque tornará possível não só adicionar genes, mas também alterar genes específicos, estudando o papel do produto dos genes, a sua regulação e expressão.

5. Clonagem não reprodutiva

5.1. Clonagem como fonte de células, tecidos ou órgãos

A utilização da técnica de clonagem por transferência nuclear poderá estar indicada no tratamento de um largo leque de doenças e situações pato-

lógicas; cobrir superfícies queimadas, transplantação de células estaminais hematopoiéticas na leucemia, células neuronais na doença de Parkinson ou Huntington, células pancreáticas na diabetes *mellitus*, entre muitas outras.

Muitas doenças, quando suficientemente graves, só são passíveis de tratamento recorrendo à transplantação de órgãos ou de tecidos. Em alguns casos, o órgão necessário pode ser retirado de um dador vivo (órgãos pares, medula óssea, sangue), noutras casos, no entanto, o órgão é vital e, portanto, necessário à sobrevivência do indivíduo. Quando as células para transplantação são provenientes de alguém que não um gêmeo monozigótico ou o próprio beneficiário, a incompatibilidade reduz a eficiência e a segurança desta terapia. Em princípio, as aplicações da clonagem por transferência nuclear para humanos pode vir a constituir uma fonte de órgãos e tecidos com uma constituição genética pré-determinada, o que iria facilitar significativamente o procedimento de transplantação e aumentar a sua eficiência e segurança.

5.1.1. Produção de um embrião como fonte de células, tecidos ou órgãos. Clonagem humana como fonte de células estaminais multipotentes

Neste artigo torna-se conveniente estabelecer uma distinção entre células estaminais totipotentes e células estaminais multipotentes. As células estaminais são aquelas que ainda não atingiram aquele grau de diferenciação e especialização que lhes permita desempenhar uma função específica num determinado órgão. As células estaminais totipotentes são muito imaturas e totalmente indiferenciadas e podem, por isso, dar origem a todos os tipos de células do indivíduo. Denominam-se multipotentes as células estaminais que já são mais diferenciadas e que só podem dar origem a um número limitado de tecidos.

As células estaminais multipotentes podem ser usadas como vectores para terapia génica e como células para transplantação (Savulescu, 1999). Uma hipotética aplicação que pode advir da tecnologia de transferência nuclear, é a de usar uma célula somática para criar um embrião e a partir dele uma linha de células estaminais embrionárias multipotentes para um indivíduo específico, as quais do ponto de vista médico, seriam ideais para futuras transplantações. Neste tipo de cenário, um embrião seria criado, usando um ovócito receptor e o núcleo de uma célula somática do paciente. As células provenientes deste embrião poderiam depois ser cultivadas e diferenciadas no tipo de tecido desejado.

As células estaminais multipotentes podem também ser usadas como vectores para terapia génica. Um gene pode ser inserido numa célula somática do paciente, seguida de selecção, transferência nuclear e cultura *in vitro*. Estas células podem depois voltar a ser transferidas para o paciente como fonte de novo tecido (por exemplo, medula óssea no caso de leucemia) ou tecido sem anomalia genética. Porém, podem estar em causa problemas técnicos relacionados com o desenvolvimento da estabilidade das células durante a sua ampliação e com a diferenciação no tipo de tecido pretendido.

Um procedimento relacionado seria a produção de células estaminais totipotentes que se poderiam diferenciar em células estaminais multipotentes de uma linha ou função particular, ou até mesmo num tecido específico. As células estaminais embrionárias do rato podem ser estimuladas para se diferenciar *in vitro*, em precursores de linhas celulares de sangue, células neuronais, musculares, entre outras, fornecendo uma fonte potencial de células estaminais para a regeneração de todos os tecidos do corpo. A reprogramação do núcleo pelo citoplasma do ovócito, pode tornar possível tirar uma célula de um blastómero humano e tratá-la através de técnicas apropriadas de modo a permitir a sua diferenciação em células multipotentes especializadas, por exemplo de medula óssea, fígado, ou beta-pancreáticas para transplantação (MacLaren, 1998). Este procedimento estaria muito mais perto da clonagem reprodutiva. A produção de células estaminais multipotentes e totipotentes é deste modo equivalente à produção de um embrião nas primeiras fases de desenvolvimento. Se, no entanto, a diferenciação e o isolamento da linha celular pretendida apresentar dificuldades técnicas, o embrião poderia ser implantado num útero receptor até se desenvolver nas células pretendidas para transplantação. Esta possibilidade, contudo, além de ser economicamente inviável parece ser eticamente problemática. Uma alternativa mais viável, envolve a produção de algumas linhas celulares estaminais humanas, bem caracterizadas, geneticamente alteradas para prevenir a rejeição em todos os possíveis receptores.

Não está em causa, naturalmente, a possibilidade de usar esta tecnologia para produzir seres humanos com a única finalidade de serem usados como fonte de órgãos. A utilização da clonagem (sem o intuito de produzir um organismo completo) com o objectivo de estabelecer culturas de tecidos e, se for possível, de órgãos, a partir de células estaminais (*stem cells*) do embrião, seja para realizar estudos de investigação básica, ou para ser utilizadas para a substituição de órgãos danificados tem um valor médico-científico incontestável, apesar de ser eticamente questionável.

5.1.2. Produção de tecidos ou células por controle do processo de diferenciação ou a partir de células estaminais adultas

A criação da ovelha Dolly representa um passo seguro no desenvolvimento da tecnologia de substituição nuclear. Esta experiência, e as outras que lhe sucederam, demonstraram que um núcleo retirado de um animal adulto pode ser reprogramado de modo a permitir a expressão dos genes necessários à produção de um animal completo (HGAC, 1997). A demonstração da totipotência em células somáticas adultas leva a uma re-examinação de todo o processo de diferenciação celular, especialmente importante no estudo do modo como as células adquirem um estado de diferenciação estável e a extensão em que a diferenciação pode ser alterada, modificando o ambiente citoplasmático do núcleo adulto (ESHRE, 1997).

A importância das técnicas de transferência nuclear tanto do ponto de vista da investigação básica como clínica é inegável. A demonstração da totipotência do núcleo adulto, assim como a compreensão do modo como os factores citoplasmáticos podem reprogramar um núcleo adulto, tem um enorme potencial científico. Em particular no campo da recuperação e regeneração de órgãos ou tecidos humanos danificados, podendo mesmo trazer novas pistas de como reprogramar células humanas adultas, sem ser necessária a fusão do núcleo com o ovócito. Uma aproximação eticamente aceitável, e possivelmente exequível num futuro próximo, é a diferenciação de uma célula adulta através de um mecanismo particular com o objectivo de produzir tecidos específicos para transplantação, em alternativa à criação de um embrião ou de um organismo completo. Esta estratégia de terapia seria baseada na procura de métodos pelos quais as células somáticas podiam ser “des-diferenciadas” e posteriormente “re-diferenciadas”, numa via seleccionada, permitindo o crescimento de células especializadas compatíveis com a pessoa sujeita a transplantação.

Todas as outras aplicações da clonagem dependem do uso de células de embriões gerados ou por PMA ou por transferência nuclear. 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 transplantação ou estimular a proliferação e diferenciação de células estaminais quiescentes, que se sabem existir em muitos tecidos adultos. Apesar de, actualmente, estas aplicações serem meramente especulativas, quando um tecido puder ser gerado a partir de células estaminais adultas ou de célu-

las somáticas adultas por um destes métodos, pode constituir um grande avanço na área da transplantação, fornecendo células que são geneticamente idênticas às do receptor. Assim, a utilização das técnicas de clonagem para gerar células estaminais multipotentes e, conseqüentemente, tecidos humanos para transplantação, deverá ponderar-se frente às novas tecnologias emergentes de obtenção de células estaminais adultas e diferenciação de células somáticas *in vitro*.

6. Considerações finais

Existe um grande leque de aplicações potenciais da técnica de clonagem. A experiência mostra que devemos ser cautelosos a predizer o futuro e, possivelmente, outras aplicações terapêuticas da clonagem virão a revelar-se benéficas. Temos ainda muito que aprender acerca da transferência nuclear, da cultura de tecidos e da terapia gênica em seres humanos. Mas, também é verdade que temos muito que aprender, acerca do modo como queremos utilizar esta técnica e se realmente a devemos utilizar (Wilmot, 1998).

Talvez por este motivo a National Bioethics Advisory Commission, comissão que aconselha a presidência dos Estados Unidos da América em questões relacionadas com as ciências da vida, proibiu a clonagem por transferência nuclear, em instituições públicas e privadas, por um período de cinco anos. Também o Conselho da Europa, através do Comité Director de Bioética, condena esta prática em seres humanos, mesmo que com uma finalidade terapêutica. Posição idêntica está expressa no parecer sobre Clonagem do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida. Porém, a utilização desta tecnologia com uma finalidade estritamente terapêutica merece, em nossa opinião, uma apreciação distinta. Não está em causa o primado de que todo o ser humano possui uma dignidade própria que impede a sua utilização com outra finalidade que não seja a promoção da sua realização pessoal. Está em causa, sim, a possibilidade de utilizar-se a tecnologia da clonagem com outro objectivo que não a produção de seres humanos geneticamente semelhantes. Isto é, para o alívio do sofrimento através do tratamento de doenças graves que produzem geralmente a morte.

Ao concluir, importa igualmente constatar que a doutrina da dignidade humana não confere ao determinismo genético uma importância fundamental. A pessoa resultante da tecnologia da clonagem, ainda que fenotipicamente muito semelhante, terá sempre um personalidade distinta

devido à influência de factores culturais e do ambiente que conferem um cunho próprio, individual, ao longo do desenvolvimento ontogénico.

ANA SOFIA CARVALHO
RUI NUNES

Bibliografia

- BOURG, D: Economia, ecologia e humanismo, A Sociedade em Busca de Valores. Coordenação Edgar Morin/ Ilya Prigogine, 1996, Instituto Piaget.
- COHEN J, TOMKIN G: The Science, Fiction, and Reality of Embryo Cloning, Kennedy Institute of Ethics Journal 4: 1994, 193-203.
- Comisión Nacional de Reprodução Humana Assistida (CNRHA): Clonación Humana. Informe Annual. Prog. Diag. Prenat; 11(3); 1999, 133-144.
- Comité d Expertos sobre Bioética y Clonación (CEBC): Conclusiones y recomendaciones. Instituto de Bioética. Fundación Ciencias de la Salud. 1999. Ed. nº1 nº2, 1999.
- Comité Consultatif National d'Étique (CCNE), Reply to the President of the French Republic on the subject of reproductive cloning, nº 54 - April 22, 1997.
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): Voluntary moratorium on cloning human beings, 1997.
- EVERS, K: The identity of clones, Journal of Medicine and Philosophy, 24: 1999, 67-76.
- FITZGERALD, K: Human cloning: Analysis and evaluation, Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics, 7: 1998, 218-222.
- Human Genetics Advisory Commission (HGAC): Genetics Commission to explore ways to hold public consultation on cloning, 1997.
- International Working Group on Preimplantation Genetics (IWGPG): Preimplantation Diagnosis: An alternative to Prenatal Diagnosis of Genetic and Chromosomal Disorders. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 16 (4): 1999, 161-164.
- LE BRIS, S: Ethical and Legal Aspects of Human Cloning: Comparative Outlook. Proceedings of a workshop held in Royal Society: Societal, medical and ethical implications of cloning. Office for official publications of the European Communities, 1998.

- MALHEIROS, V; Clonagem humana: cenários de sonho e pesadelo, Público, 1997.
- MCLAREN, A: Scientific implications of cloning. Proceedings of a workshop held in Royal Society: Societal, medical and ethical implications of cloning. Office for official publications of the European Communities, 1998.
- MONGIN, O. O desencantamento democrático. A Sociedade em Busca de Valores. Coordenação Edgar Morin/ Ilya Prigogine, 1996, Instituto Piaget.
- MORIN, E., BOCCHI, G., CERUTI, M. 1991 Os problemas do fim de século, Editorial Notícias, 1991, 3ª ed.
- National Bioethics Advisory Commission (NBAC): Cloning Human Beings. Report and Recommendations. Rockville, Maryland: The Commission, 1997.
- PRIGOGINE, I: O reenchantamento de mundo. A Sociedade em Busca de Valores. Coordenação Edgar Morin/ Ilya Prigogine, 1996, Instituto Piaget.
- RAUX, J.F: Elogio da filosofia para construir um mundo melhor, A Sociedade em Busca de Valores. Coordenação Edgar Morin/ Ilya Prigogine, 1996, Instituto Piaget.
- SASABE, Y., KATAYAMA, P., NISHIMURI, T., TAKAHASHI, A., ASAKURA, H., WINCHESTER-PEDEN, K., WISE, L., ABE, Y., KUBO, H., HIRAKAWA, S.: Preimplantation Diagnosis by Fluorescence in Situ Hybridization Using 13-, 16-, 21-, 22-, and Y-Chromosome Probes. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 16 (2): 1999, 92-96.
- SAVULESCU, J: Should we clone human beings? Cloning as a source of tissue for transplantation, Journal of Medical Ethics, 25: 1999, 87-95.
- SILLS, E., GOLDSCHLAG, D., LEVY, P., DAVIS, O., ROSENWALKS, Z: Preimplantation Genetic Diagnosis: considerations for use in elective human embryo sex selection. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 16 (10): 1999, 509-511.
- STRONG, C: Cloning and infertility, Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics, 7: 1998, 279-293.
- WILMUT, I: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian. Proceedings of a workshop held in Royal Society: Societal, medical and ethical implications of cloning. Office for official publications of the European Communities, 1998.

A natureza do embrião humano

1. Introdução

Poucas questões científicas têm despertado tanta controvérsia como a natureza e a atribuição de um estatuto ao embrião humano. O foco de debate centra-se no próprio conceito de embrião. Será uma célula primordial, com características totipotenciais – *uma stem cell* – um embrião humano? A sua utilização, ainda que com uma finalidade terapêutica, é necessariamente destrutiva sendo discutível a sua liceidade (Robertson, 1999; Doerflinger, 1999). Tanto a Convenção para os Direitos Humanos e a Biomedicina (CHRB, 1996) como a Declaração do Genoma Humano da UNESCO (Lenoir, 1997) não definem claramente o que se entende por embrião, por ser humano ou por pessoa. Afirmam, sim, o princípio inalienável do respeito pela dignidade humana e pela sua identidade genética.

O raciocínio que pode conduzir à atribuição de um estatuto ao embrião humano tem como fundamento uma perspectiva biológica do seu desenvolvimento. A embriogénese inicia-se com a união dos gametas prolongando-se até ao nascimento, ocasião em que o novo ser humano se torna numa pessoa social. Concepções filosóficas distintas são passíveis de desabrochar da mesma realidade biológica, o que pressupõe uma análise exaustiva, *a priori*, do ponto de vista ético (Hermerén, 1996).

Só a partir de uma redefinição biológica é possível alcançar-se uma definição de vida humana. A partir do estabelecimento, e da aceitação, de uma concepção biológica de homem, torna-se necessário partir para o domínio das ciências sociais e humanas e perspectivar uma concepção antropológica de vida humana que seja consensual entre as correntes mais representativas do pensamento humano. Pode afirmar-se que as posições