



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Lucas de Lima Antunes

Clonagem terapêutica: uso de células troncos para produção de órgãos e tecidos e os aspectos éticos

Rio de Janeiro

2022

Lucas de Lima Antunes

Clonagem terapêutica: uso de células troncos para produção de órgãos e tecidos e os aspectos éticos

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Daniel Santos Souza

Rio de Janeiro

2022

Lucas de Lima Antunes

Clonagem terapêutica: uso de células troncos para produção de órgãos e tecidos e os aspectos éticos

Projeto de Monografia apresentado como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia

Aprovado em __/__/__.

BANCA EXAMINADORA

Daniel Santos Souza
(Orientador - EPSJV/FIOCRUZ)

Flávio Paixão
(EPSJV/FIOCRUZ)

Danielle Cerri
(EPSJV/FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, à minha família, em especial minha mãe Daisy, agradeço também ao meu amor, Cecília por todo o apoio, sem vocês eu não teria conseguido chegar até aqui.

Agradeço aos meus professores incríveis, assim como à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional e pela estrutura que me foi proporcionado ao longo de 4 anos e que me trouxe um novo mundo de oportunidades e uma visão diferente de quem eu sou e de onde posso chegar.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Daniel Santos Souza por todo o conhecimento compartilhado comigo, Daniel quem me apoiou intensamente e transformou minhas ideias neste trabalho e juntos nós compartilhamos ideias e construções.

Obrigada a todos que de alguma forma contribuíram para este momento, todos os amigos, afinal estes quatro anos de ensino médio transformaram a minha vida.

RESUMO

Este trabalho busca pesquisar de que forma a clonagem terapêutica poderia auxiliar para a produção de órgãos e tecidos. Visando estudar os tipos de células-tronco e as melhores para ser usadas na produção de órgãos e tecidos e relacionar a clonagem terapêutica. Este projeto é baseado na abordagem qualitativa e utiliza como estratégias de pesquisa a revisão da literatura científica por meio da busca de artigos científicos, livros e trabalhos em bases de dados como Lilacs, Google Acadêmico e SciELO, no período compreendido entre os anos de 2011 e 2021.

Há dois tipos de clonagem: a reprodutiva e a terapêutica. A clonagem reprodutiva visa à produção de um indivíduo completo a partir de um pré-existente; e a clonagem terapêutica tem por finalidade a obtenção de células-tronco a partir de blastocistos que não serão implantados no útero. Estes dois tipos de clonagem causam controvérsia no mundo todo. Em função disso, este trabalho tem por finalidade caracterizar e mostrar a diferença da clonagem terapêutica e suas aplicações e bem como as questões éticas envolvidas.

Palavras-chave: Clonagem, Clonagem Terapêutica, Células-tronco, Ética, Biotecnologia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVO.....	12
4. METODOLOGIA	13
5. DESENVOLVIMENTO DA CLONAGEM.....	14
5.1 HISTÓRICO	15
5.2 CÉLULAS-TRONCO: CONCEITO E DEFINIÇÕES.....	16
6. CLONAGEM TERAPÊUTICA.....	22
6.1 DIFERENÇAS ENTRE CLONAGEM TERAPÊUTICA E REPRODUTIVA.....	23
6.2 APLICABILIDADE DA CLONAGEM TERAPEUTICA.....	24
6.3 QUESTÕES ÉTICO-LEGAIS DA CLONAGEM TERAPEUTICA.....	26
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29

1. INTRODUÇÃO

No decorrer da história da construção do conhecimento científico um dos grandes marcos foi, sem dúvida, o processo de clonagem de um organismo vivo, uma das inovações mais aguardadas da história da Ciência. Desde o início do século XX, experimentos realizados mostraram que é possível produzir cópias genéticas de organismos. O mais marcante de todos foi em 1996, quando nasce na Escócia, a ovelha Dolly, clonada a partir de células das glândulas da mama de uma ovelha adulta (CAMILO, 2014).

Pela primeira vez, no mundo todo, criou-se o clone de um animal adulto. O nascimento da ovelha Dolly foi produto de muitos e muitos anos de pesquisa do embriologista que era inglês Ian Wilmut. O nome Dolly foi dado à ovelha em homenagem à atriz Dolly Parton¹. O Ian Wilmut, que era patrocinado pelo Instituto Roslin, na Escócia, possuía como base de sua pesquisa a criação de animais capazes de produzir drogas para uso humano. Mais tarde descobriu-se o envelhecimento precoce da ovelha, clonada a partir de outra adulta, lançando ainda mais dúvidas sobre a questão da clonagem. O ano de 2003, inicia-se com a notícia da morte da ovelha Dolly na Escócia, no dia 14 de fevereiro, aos 6 (seis) anos. A autópsia revelou que Dolly teve câncer (CAMILO, 2014).

Dolly foi clonada a partir das células da glândula mamária, que é onde tem todas as informações necessárias para gerar um novo indivíduo², de uma ovelha adulta com cerca de seis anos, através de uma técnica conhecida como transferência somática de núcleo e foi introduzido em um óvulo com o núcleo previamente removido. A ovelha criada em laboratório por transferência nuclear de célula somática, geneticamente idêntica a uma ovelha adulta, atraiu muito interesse por parte da mídia e deflagrou um debate bastante interessante sobre a clonagem, do qual surgiram as discussões sobre a clonagem terapêutica e sobre as pesquisas com células-tronco embrionárias. (MEDEIROS, 2012)

Antes precisa-se compreender que o processo de diferenciação celular é inibição gênica. As células, apesar de terem o mesmo código genético, têm a capacidade de desligar ou ligar determinados grupos de genes, especializando-se em funções distintas. Isso ocorre com as

¹ Dolly Rebecca Parton Dean, mais conhecida como Dolly Parton. Nasceu em Sevierville (EUA), 19 de janeiro de 1946 e é uma cantora, compositora, atriz e filantropa norte-americana. É considerada um dos maiores nomes na história da música mundial e canta desde a infância.

² As células da glândula mamária foram usadas por questões técnicas pois, efetivamente, todas as células somáticas do corpo tem as mesmas informações genéticas. No processo selecionam-se as células com menor grau de diferenciação celular.

chamadas células-tronco, que são indiferenciadas: Célula indiferenciada consiste em uma célula que ainda não possui uma função biológica, por não expressar ainda as proteínas características de um tecido. No corpo humano, alguns diferentes tecidos especializados, como tecido muscular e nervoso, são compostos por células com um padrão de expressão gênica específico, levando ao processo de diferenciação celular. Apesar de células musculares e nervosas serem morfologicamente e fisiologicamente diferentes, possuem o mesmo conjunto de informações genéticas. Ou seja, todas as células somáticas do corpo de um organismo possuem o mesmo DNA, o que muda é o padrão de expressão gênica entre elas. Assim sendo, conceitualmente, qualquer célula somática do organismo poderia ser utilizada para gerar um novo indivíduo idêntico, bastando, somente, controlar a atividade dos genes (FARIA, 2002. e MEDEIROS, 2012).

O processo de clonagem passou então a ocupar uma posição importantíssima nas pesquisas de biotecnologia. Células troncos são células com capacidade de auto-renovação e de diferenciação em diversas categorias funcionais de células. Algumas células-tronco têm capacidade de se dividir e se transformar em outros tipos de células. Elas podem ser programadas para desenvolver várias funções específicas, uma vez que se encontram em um estágio em que ainda não estão totalmente especializadas (VIGNANDO, D; SOARES, M, 2019).

Costuma-se classificar as células-tronco em diferentes tipos. Células-tronco totipotentes, células-tronco embrionárias, células-tronco adultas e células pluripotentes induzidas são os principais tipos de células-tronco. As células-tronco embrionárias e as adultas (encontradas principalmente na medula óssea e no cordão umbilical), serão o foco da monografia (ZAGO; COVAS, 2004).

Células-tronco embrionárias: as células-tronco embrionárias, são aquelas encontradas nos embriões, aproximadamente 5 dias após a fecundação. Então, elas se formam no começo do desenvolvimento embrionário. As células-tronco embrionárias destacam-se principalmente pelo processo chamado de “diferenciação celular”, uma vez que apresentam uma alta capacidade de se transformarem em qualquer tipo de célula, gerando células especializadas e de diferentes tecidos do corpo (ZAGO; COVAS, 2004).

As células-tronco embrionárias são classificadas em dois tipos, células-tronco totipotentes que são as que geram tecidos extraembrionários³ originando organismos completos. Elas podem se diferenciar em vários tecidos do corpo humano, como por exemplo o zigoto. E o segundo tipo é as células-tronco pluripotentes: especializadas em gerar células dos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma)⁴. Assim, elas podem se transformar na maioria dos tecidos do corpo, exceto placenta e anexos embrionários (ZAGO; COVAS, 2004 e VIGNANDO, D; SOARES, M, 2019).

As células chamadas de pluripotentes, são capazes de transformar-se em qualquer tipo celular de um indivíduo adulto. As células-tronco embrionárias não podem gerar tecidos extraembrionários, sendo esse um critério para diferenciação. Essas células são obtidas do embrião em uma fase de desenvolvimento chamada de blastocisto. Nessa etapa do desenvolvimento, ainda não ocorreu a total diferenciação celular (ZAGO; COVAS, 2004).

As células troncos adultas são também denominadas de células-tronco multipotentes, pois, diferentemente das células-tronco embrionárias e totipotentes⁵, elas não são capazes de se diferenciar em todos os tipos celulares existentes. As células-tronco adultas são capazes apenas de gerar células do tecido que originaram. Esse tipo de célula é obtido, por exemplo, em todas as partes do corpo humano, especialmente na medula óssea e sangue do cordão umbilical, sendo retiradas dos próprios pacientes para fins medicinais. (ZAGO; COVAS, 2004).

As células-tronco adultas apresentam maior dificuldade para se dividirem que as embrionárias e então, por isso, as pesquisas atuais utilizam em uma maior parte às células-tronco embrionárias, com o intuito de produzirem outras. É importante acrescentar que todos os tipos de células-tronco são necessários para pesquisa. Cada uma delas têm um potencial diferente a ser explorado e, em muitos casos, elas podem ser complementares (ZAGO; COVAS, 2004 e RIBEIRO; LOPES, 2021).

As células troncos são usadas para gerar clones que poderão ser utilizados tanto na clonagem reprodutiva quanto na terapêutica. A Clonagem Reprodutiva é pretendida para produzir

³ Tecidos Extraembrionários são os que não são parte constituinte do embrião, pode ser chamado de anexo embrionário também, como por exemplo vesícula vitelina.

⁴ Durante o desenvolvimento embrionário as células que estão em constante multiplicação, iniciam um processo de invaginação, no qual as células presentes na superfície da blástula movem-se para o interior, formando camadas e um intestino primitivo. As camadas são chamadas de folhetos embrionários germinativos. A ectoderme é a camada mais externa, a endoderme é a mais interna, e a mesoderme é a intermediária.

⁵ Células-tronco totipotentes são aquelas capazes de formar células de qualquer tecido do corpo, inclusive tecidos embrionários e extraembrionários. Costuma-se dizer que esse tipo de célula é capaz de originar um órgão ou organismo inteiro (NARDI, 2007).

uma duplicata de um indivíduo existente, enquanto clonagem terapêutica é um procedimento que os estágios iniciais são idênticos a clonagem para fins reprodutivo, difere somente no fato do blastocisto não ser introduzido em um útero, sendo utilizado em laboratório para a produção de células-tronco (totipotentes ou pluripotente) a fim de produzir tecidos ou órgão para transplante. Essa técnica tem como objetivo produzir uma cópia saudável do tecido ou do órgão de uma pessoa doente para transplante (SALZANO, 2019).

A clonagem terapêutica sofre diversos entraves éticos, morais e jurídicos quando as fontes para obtenção de células-tronco são os embriões descartados em clínicas de reprodução. Isso porque surgem divergências quanto ao momento em que se inicia a vida e, conseqüentemente, quando o respeito à vida e à integridade passam a ser direitos humanos (RIBEIRO; LOPES, 2021).

Alguns embriões usados como fontes de obtenção de células-tronco: os embriões utilizados nas experiências de clonagem terapêutica são, em regra, aqueles descartados por clínicas de fertilização in vitro, por não terem qualidade de implantação ou por terem permanecido muito tempo congelados. Como o Conselho Federal de Medicina proíbe a destruição deles, esses embriões permanecem congelados, ainda que implantados no útero, dificilmente resultam em uma gestação, sendo improvável seu desenvolvimento (RIBEIRO; LOPES, 2021).

Sendo assim, conhecer o processo de clonagem terapêutica, suas diferenças em relação à clonagem reprodutiva e as questões éticas envolvidas na obtenção de células tronco a partir de embriões humanos é de fundamental importância para a disseminação do conhecimento científico e avanço da questão na sociedade.

2. JUSTIFICATIVA

As células tronco, por apresentarem grande capacidade de diferenciação, podem ser usadas no tratamento de doenças degenerativas. Tecidos de complexa morfologia, como o tecido nervoso e o muscular, podem ser reconstruídos mediante a prática da clonagem terapêutica. Talvez pudesse ajudar a evitar rejeição se o doador fosse a própria pessoa. Seria o caso, por exemplo, de reconstituir a medula em alguém que se tornou paraplégico após um acidente ou para substituir o tecido cardíaco em uma pessoa que sofreu um infarto. E principalmente visando a produção de tecidos ou órgãos para transplante. Logo, este projeto visa elucidar questões relacionadas à clonagem terapêutica, como sua aplicabilidade e potencial no tratamento de doenças degenerativas.

3. OBJETIVO

Objetivo geral: Apresentar as principais questões técnicas e éticas do uso de células tronco na clonagem terapêutica.

Objetivos específicos:

- Caracterizar os tipos de células tronco.
- Descrever as diferenças entre clonagem reprodutiva e clonagem terapêutica.
- Identificar algumas das principais questões éticas que envolvem o uso de células tronco na clonagem terapêutica atualmente.

4. METODOLOGIA

A monografia é baseada na abordagem qualitativa. Usa como estratégias de pesquisa a revisão da literatura por meio da busca de artigos e outros textos científicos nas bases de dados Lilacs e Scielo, google acadêmico, PubMed e entre outros, tendo como referência os descritores benefício, malefícios, investimento, ética, uso na biotecnologia, clonagem terapêutica, células troncos e a importância da evolução da medicina.

5. DESENVOLVIMENTO DA CLONAGEM

A clonagem é um mecanismo comum pelo qual algumas espécies se multiplicam (como por exemplo plantas e bactérias). Segundo Herbert J. Webber (1903), um clone é definido como uma molécula, célula ou organismo derivado de uma única célula e idêntico à célula original (ZATZ, 2004).

O termo clone foi criado em 1903 pelo botânico Herbert J. Webber enquanto pesquisava plantas no Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. Segundo Webber, o termo vem da palavra grega Klón, que significa broto vegetal. Em humanos, clones naturais são gêmeos idênticos derivados da divisão de um único óvulo fertilizado. A grande revolução de Dolly abriu caminho para a possibilidade de clonagem humana, demonstrando pela primeira vez que a clonagem de mamíferos é possível (ZATZ, 2004).

Todos os seres humanos já foram uma única célula, resultante da fusão de um óvulo e um espermatozóide. A primeira célula já tem no seu núcleo o DNA (Ácido Desoxirribonucleico)⁶ com toda a informação genética para gerar um novo ser. O DNA nas células fica extremamente condensado e organizado em cromossomos e após a fecundação, a célula começa a se multiplicar: uma célula em duas, duas em quatro, quatro em oito, oito em dezesseis e assim por diante. Pelo menos até a fase de oito células, cada uma delas é capaz de se desenvolver em um ser humano completo (NARDI, 2007).

A clonagem também pode ser considerada um processo de reprodução assexuada, onde são obtidos indivíduos geneticamente iguais a partir de uma célula-mãe. É um mecanismo comum de propagação de espécies de plantas, bactérias, fungos e protozoários. Em humanos, os clones naturais são gêmeos univitelinos, seres que compartilham do mesmo DNA, ou seja, do mesmo material genético originado pela divisão do óvulo fertilizado. Clonagem em biologia é o processo de produção das populações de indivíduos geneticamente idênticos, que ocorre na natureza quando organismos, tais como bactérias, insetos e plantas se reproduzem assexuadamente (ZATZ, 2004 e NARDI, 2007).

⁶ DNA (Ácido Desoxirribonucleico) é uma molécula presente no núcleo das células de todos os seres vivos e que carrega toda a informação genética de um organismo. É formado por uma fita dupla em forma de espiral (dupla hélice), composta por nucleotídeos.

5.1 HISTÓRICO

A idéia de clonagem surgiu em 1902 quando Hans Spermann⁷, embriologista alemão (Nobel de Medicina, 1935) propôs um experimento que consistia em transferir o núcleo de uma célula em estágio tardio de desenvolvimento para um óvulo (CAMILO, 2014).

Em 1952, Robert Briggs⁴ e Thomas King⁸, da Filadélfia, realizam uma primeira clonagem de sapos a partir de células embrionárias. Em 1984, Steen Willadsen da Universidade de Cambridge clonou algumas ovelhas a partir de células embrionárias jovens. Um grupo de pesquisadores da Universidade de Wisconsin clonou uma vaca a partir de células embrionárias jovens do mesmo animal (1986). Em 1995, Ian Wilmut e Keith Campbell, da estação de reprodução animal na Escócia, partiram de células embrionárias de 9 dias para clonar duas ovelhas idênticas chamadas de "Megan" e "Morag" (CAMILO, 2014).

No ano seguinte surgiu "Dolly", clonada pelas mãos destes mesmos pesquisadores a partir de células congeladas de uma ovelha. Esta foi a grande inovação - e que criou a grande repercussão do caso-, um clone originado não de uma célula embrionária, mas sim de uma célula mamária. Em 1997, Dolly teria seu nascimento anunciado, sendo o marco de uma nova era biotecnológica e que revolucionou a ciência (CAMILO, 2014).

No método de transferência nuclear que desenvolveram, Briggs e King utilizaram núcleos de células do estágio inicial do embrião. Essas células foram escolhidas por serem pequenas – portanto semelhantes a células de indivíduos adultos (o ovulo que dá origem ao zigoto é, ao contrário, uma célula grande) -, mas ainda completamente indiferenciadas, ou seja, capazes de gerar indivíduos completos (RODRIGUEZ, 2002).

É importante lembrar que o conceito de clone está associado a reprodução assexuada, ou seja, sem envolvimento de células sexuais. Quase todo mundo que fez plantio usando um ramo vegetal clonou, mesmo que sem saber, uma planta, o processo de clonagem de uma planta tem como objetivo perpetuar as características genéticas em seus descendentes. Normalmente, o processo é feito retirando da planta “mãe” alguns ramos específicos (a famosa muda de planta) que são cortados e transformados em novas plantas, geneticamente idênticas (RODRIGUEZ, 2002).

⁷ O embriologista alemão Hans Spemann nasceu em Estugarda (Stuttgart), na Alemanha, no dia 27 de junho do ano de 1869.

⁸ Robert Briggs (10 de dezembro de 1911 — 4 de março de 1983) e Thomas King nascido em 1943 os dois foram cientistas americanos que ganharam fama quando conseguiram clonar um sapo por transferência nuclear em 1952. O método foi usado mais tarde para criar a ovelha Dolly.

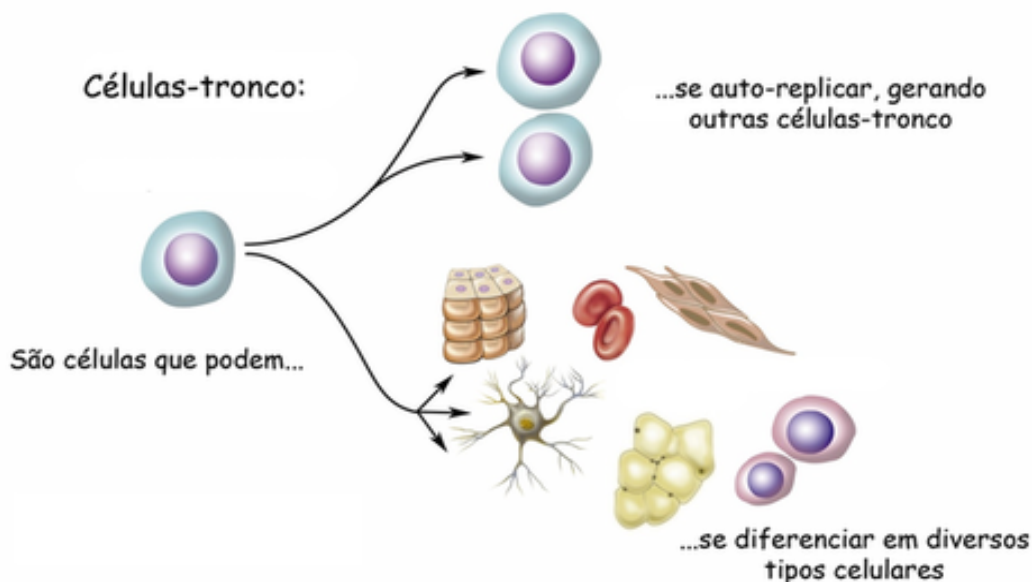
A principal vantagem de produzir clones é a possibilidade de se ter mais plantas geneticamente idênticas àquela que, por algum motivo especial, agradou ao produtor (a), seja pelo sabor especial, aroma, potência ou pelos efeitos (RODRIGUEZ, 2002).

5.2 CÉLULAS-TRONCO: CONCEITO, DEFINIÇÕES E OBTENÇÃO

Células-tronco são células indiferenciadas. Como tal, apresentam uma série de características que as tornam candidatas à utilização terapêutica. Cada classe de células tronco possui seu grau potencial de diferenciação, sendo do tipo multipotentes ou pluripotentes. Células tronco extraídas do corpo humano podem ser transplantadas para tratamento ou armazenadas para uso futuro. (VOLTARELLI, 2002)

Essas células são capazes de autorrenovação e diferenciação em diferentes classes funcionais de células (Figura 1). Ou seja, dependendo das células-tronco elas têm a capacidade de se dividir e se transformar em outros tipos de células. Elas podem ser programadas para desenvolver funções específicas, pois ainda estão em um estágio de indiferenciação celular (VIGNANDO; SOARES, 2019).

Figura 1 – Características gerais das Células-Tronco



Adaptado de RNTC, 2022

Células-tronco diferem de outras células do organismo por apresentarem duas características:

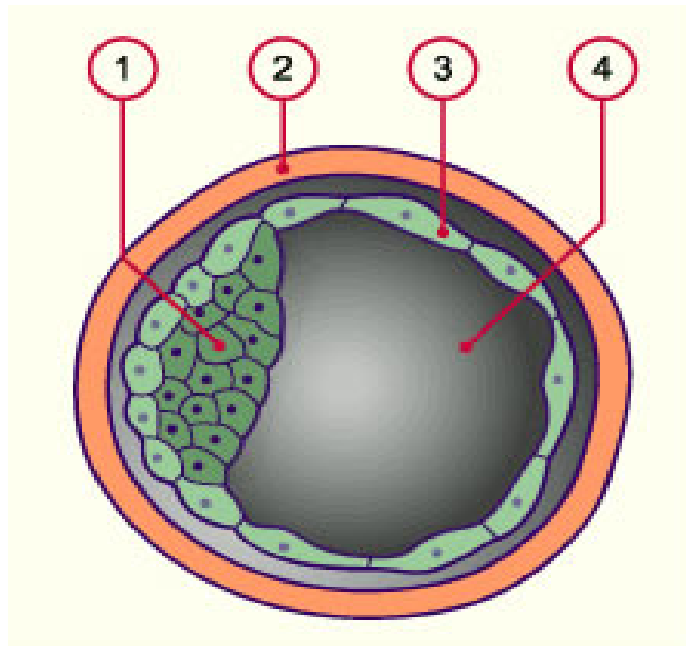
- 1) Capazes de se multiplicar por longos períodos mantendo-se indiferenciadas, de forma que um pequeno número pode originar uma grande população de células semelhantes
- 2) São capazes de se diferenciar em células especializadas de um tecido particular.

Existem vários tipos de células-tronco mas o foco da monografia será as células-tronco embrionárias que são as células chamadas de pluripotentes e as adultas que são chamadas de multipotentes, encontradas principalmente na medula óssea e no cordão umbilical, que têm fontes naturais (ZAGO; COVAS, 2004).

As células-tronco embrionárias são chamadas de células pluripotentes devido à sua capacidade de se transformar em qualquer tipo de célula adulta. Eles estão presentes dentro do embrião quando este está em um estágio chamado de blastocisto (4 a 5 dias após a fertilização). É coletada do embrião em seus estágios bem iniciais de formação, cerca de 5 dias, quando o embrião se encontra no estágio de blastocisto, formado por dois grupos principais de células. O mais externo é denominado trofoblasto (Figura 2) e compõe-se de células que formarão a placenta e outros tecidos que irão nutrir o embrião propriamente dito (NARDI, 2007)

Figura 2: Esquema do Blastocisto

- 1- Embrioblasto
- 2- Zona transparente
- 3- Trofoblasto
- 4- Cavidade Blastocisto

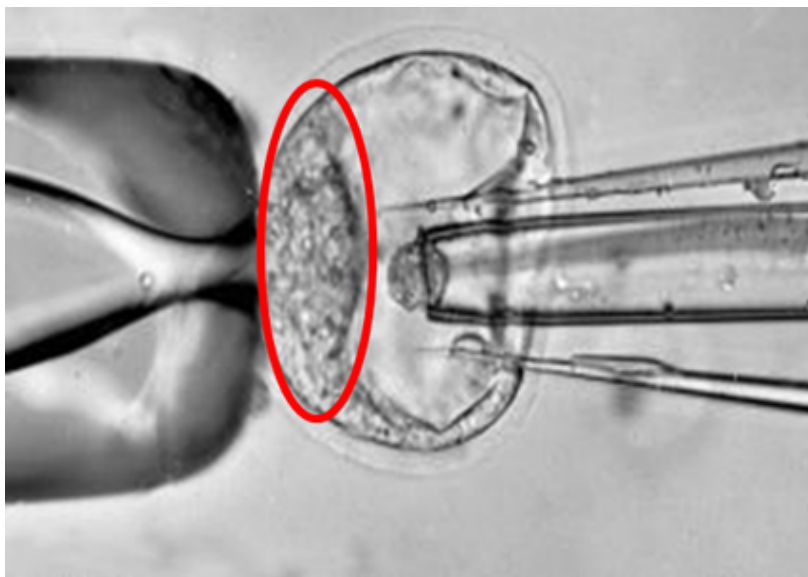


Fonte: <http://embryology.ch/>

O denominado massa celular interna ou botão interno⁹, composto por menos de 100 células, originará o embrião propriamente dito e quando nos referimos à célula-tronco embrionária, estamos falando de uma dessas células do botão interno. As células do botão interno do blastocisto são, basicamente semelhantes, se separar qualquer uma delas e as colocar nas condições apropriadas, elas serão capazes de originar qualquer dos múltiplos tipos celulares de um organismo completo, como por exemplo: epitélio, músculo, neurônio entre outros (Figura 3). Elas são ditas pluripotentes por que uma dessas células é capaz de gerar qualquer um dos tipos de células que compõem o organismo adulto (OLIVEIRA, 2010 e NARDI, 2007).

⁹ Chamado de Embrioblasto.

Figura 3 - Células da Massa Celular Interna sendo extraída do blastocisto para obtenção das células-tronco embrionárias.

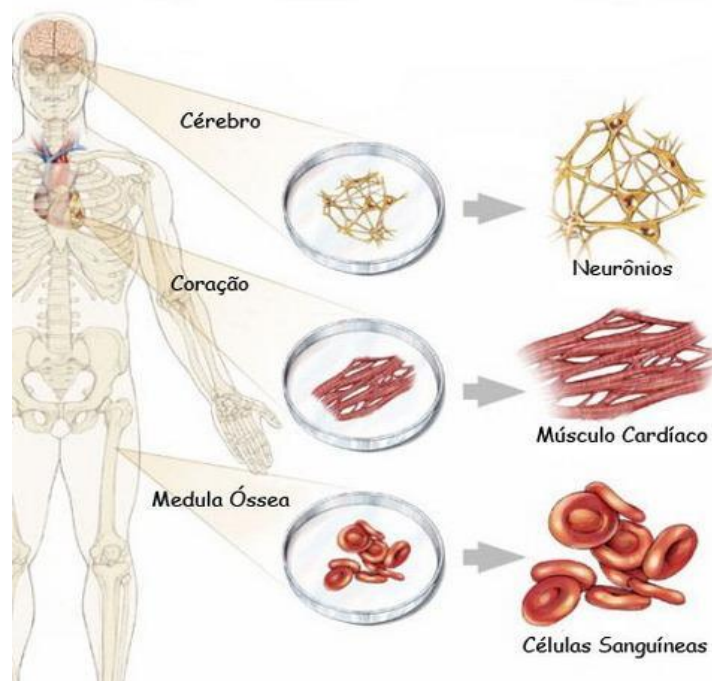


Adaptado de RNTC, 2022.

As células-tronco adultas são células obtidas na medula óssea ou no sangue do cordão umbilical, mas cada órgão do nosso corpo possui uma quantidade de células-tronco que é responsável pela renovação das nossas células ao longo da vida (Figura 4). As células-tronco adultas têm capacidade de se dividir e gerar tanto uma nova célula idêntica e com o mesmo potencial, como outra diferenciada. São chamadas de multipotentes por serem menos versáteis que as células-tronco embrionárias (SOUZA, 2003 e NARDI, 2007).

Muitos outros tipos de células-tronco adultas são conhecidos – epitelial, muscular, neuronal, mesenquimal entre outras – e se acredita que a maioria dos tecidos têm seu próprio compartimento de células-tronco. Um dos papéis fundamentais dessas células é repor aquelas que morrem por morte celular programada que é chamado de apoptose (morte celular programada), fenômeno principalmente visível em tecidos como a pele e o sangue. Uma outra função das células-tronco envolve a recuperação de lesões não fisiológicas, isto é, a morte de células por acidentes ou agentes patogênicos. A plasticidade das células-tronco refere-se à capacidade delas de originar diferentes tipos de células maduras (NARDI, 2007).

Figura 4: As células-tronco adultas podem ser retiradas de vários órgãos.



Adaptado de RNTC, 2022.

Cabe destacar que “É importante acrescentar ainda que todos os tipos de células-tronco são necessários para pesquisa. Cada uma delas têm um potencial diferente a ser explorado e, em muitos casos, elas podem ser complementares” (VARELLA, 2004).

Obtenção das células-tronco: A adequada coleta e o tratamento de células-tronco são importantes para que se faça uma análise em diferentes aspectos. As células podem ser colocadas em cultura *in vitro*, em placas ou frascos plásticos e com meio de cultivo adequado, para que sofram expansão ou para que se provoque diferenciação das mesmas em células maduras. Além disso, podem ser utilizadas em estudos *in vivo*, quando elas são injetadas em animais para a avaliação da distribuição e colonização de órgãos. Com frequência cada vez maior, elas estão sendo aplicadas em estudos clínicos, visando a regeneração de tecidos e órgãos em vários tipos de doenças. A coleta e o tratamento são procedimentos realizados de forma muito diferente, caso estejam em consideração as células-tronco embrionárias ou as células-tronco adultas (CARLO, R. J. D; 2009).

A forma mais comumente utilizada para obtenção das células-tronco embrionárias é a sua coleta do próprio embrião, isto é, do botão interno do blastocisto, conforme detalhado

anteriormente. O embrião deve ser obrigatoriamente destruído para obtenção das células-tronco. O processo é legalmente permitido no Brasil, pela **LEI** Nº 11.105, de 24 de Março de 2005 (Lei de Biossegurança) que regulamenta o uso de embriões para produção de células-tronco com finalidade de pesquisa, mas questões éticas estão envolvidas já que a ciência não pode provar se o blastocisto já deve ser considerado como tendo um “potencial de ser humano” suficiente para merecer proteção legal ou não. Um avanço importante que se espera no futuro é o estabelecimento de um método que permita a coleta das células do blastocisto sem destruí-lo (MURAD-NETTO, 2004 e BRASIL, 2005).

A obtenção das células-tronco adulta apresenta algumas dificuldades técnicas como, por exemplo, não apresentar características que permitam sua fácil identificação. Entretanto, vários métodos foram estabelecidos, envolvendo, por exemplo, o uso de anticorpos que identificam proteínas de membrana marcadoras dessas células, ou propriedades como as de aderência ao substrato. Uma das outras maneiras de se obter células-tronco, nesse caso, classificadas como embrionárias é através do método que envolve a metodologia de transferência nuclear, até há pouco tempo denominada clonagem terapêutica (CARLO, R. J. D; 2009)

Segundo Nardi (2007).

O método envolve também a formação do blastocisto, com a diferença de que, ao invés da fecundação de um óvulo por um espermatozóide, é realizada a transferência do núcleo de uma célula adulta, obtida do indivíduo em tratamento, para um óvulo anucleado. Uma vez formado o blastocisto, os procedimentos podem ser:

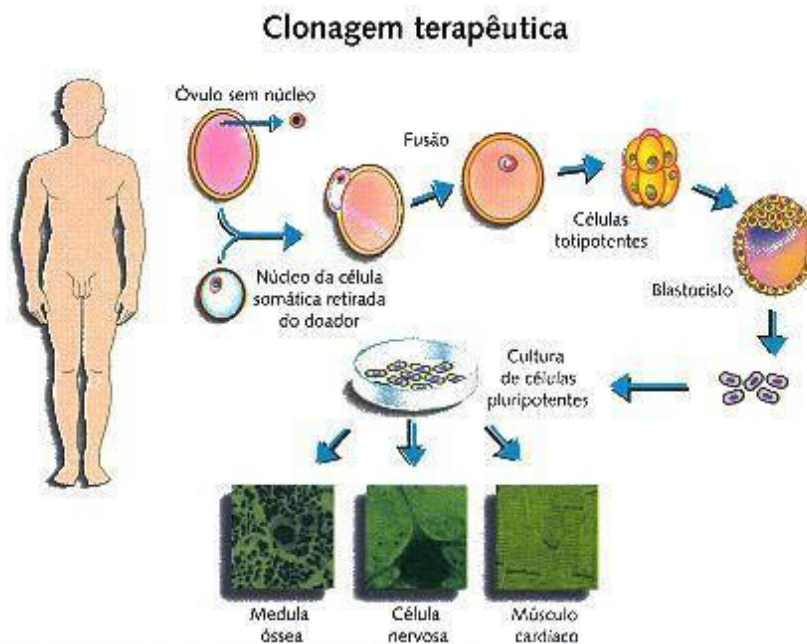
A) Se ele for implantado no útero de uma fêmea resultará na formação de um novo indivíduo, sendo o processo denominado clonagem reprodutiva (processo que originou a famosa ovelha Dolly e vários outros tipos de mamíferos);

B) Se for destruído para coleta de células-tronco, o processo é denominado transferência nuclear. As Células-tronco embrionárias resultantes do processo apresentam as mesmas características daquelas obtidas a partir de embriões convencionais. A vantagem do processo é originar células-tronco embrionárias geneticamente idênticas às do indivíduo no qual elas serão utilizadas em procedimento terapêutico, o que elimina o problema da rejeição de um transplante que, de outro modo, tem as mesmas restrições exibidas por qualquer transplante de órgãos convencional.

6. CLONAGEM TERAPÊUTICA

A clonagem terapêutica (Figura 5) é um procedimento laboratorial muito revolucionário que visa a obtenção de tecidos e órgãos para a realização de transplantes, através de reprodução assexuada. Uma questão fundamental em qualquer tipo de transplante é a compatibilidade entre doador e receptor. Em geral, a probabilidade de duas pessoas não aparentadas serem imunocompatíveis é muito baixa, cerca de 1 em 50.000 (ou seja, chances baixas para o órgão ser compatível). Ainda que seja compatível, os indivíduos submetidos a transplantes de órgãos passam a ter de ingerir fármacos imunossupressores para que o enxerto não seja rejeitado, o que representa um risco para a saúde. Por isso, um grande obstáculo para utilizar as células-tronco embrionárias como fonte de tecidos para transplantes diz respeito à compatibilidade entre o embrião de onde as células são derivadas e o paciente, por isso foi criada estratégias para evitar a rejeição (PEREIRA et al, 2010).

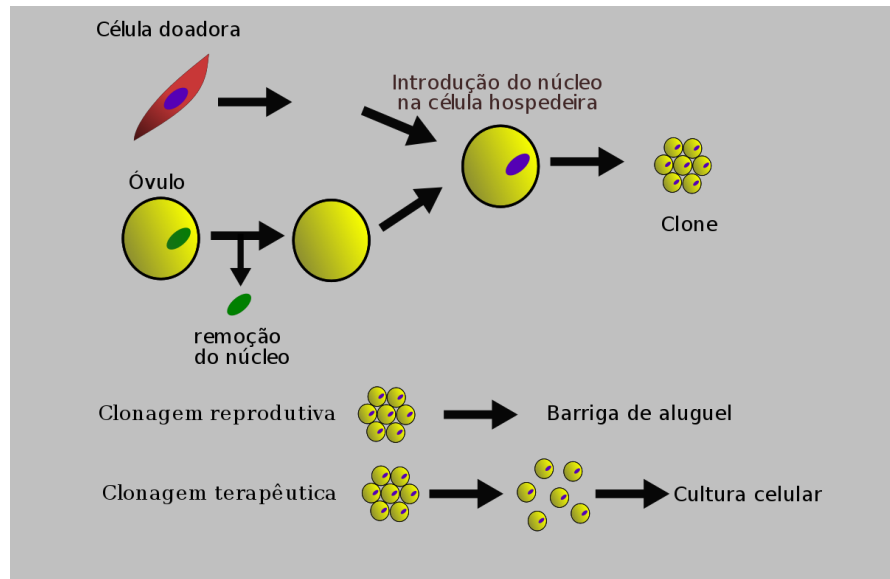
Figura 5: Exemplo da clonagem terapêutica



Adaptado de Ghente.org, 2022.

Uma das estratégias para se evitar a questão da imunocompatibilidade entre o enxerto e o paciente seria a geração de células-tronco embrionárias geneticamente idênticas ao paciente por meio da transferência nuclear (Figura 6). Um núcleo somático do paciente seria transferido para um óvulo sem o núcleo.

Figura 6: Exemplo da técnica de Transferência nuclear



Adaptado de DOS, 2022.

O embrião clonado seria cultivado *in vitro* até o estágio de blastocisto, quando, então, seria dissociado para a obtenção das células-tronco embrionárias. Essa estratégia denomina-se clonagem terapêutica. Estas células-tronco embrionárias têm a capacidade de originar qualquer tecido, mesmo nos casos delas já terem sofrido o processo de diferenciação, pois foi descoberto, através da experiência que produziu a ovelha Dolly, que uma célula-somática poderá ser reprogramada ao estágio inicial e voltar a ser totipotente quando submetida ao procedimento de transferência nuclear (PEREIRA, 2010 et al e RIBEIRO, C; LOPES, M)

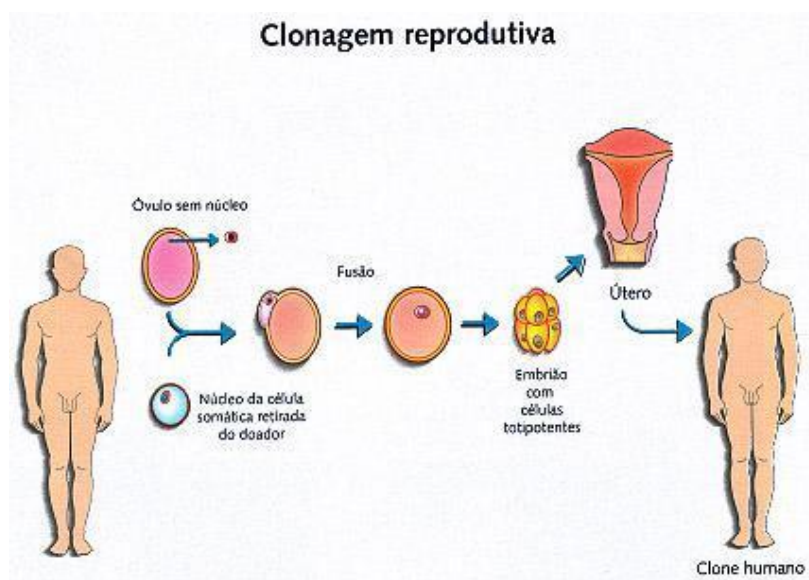
6.1 DIFERENÇAS ENTRE CLONAGEM TERAPÊUTICA E REPRODUTIVA

Há dois tipos de clonagem: a reprodutiva e a terapêutica. A clonagem reprodutiva vai visar à produção de um indivíduo completo a partir de um pré-existente; já a clonagem terapêutica tem uma pequena diferença que é a obtenção de células-tronco a partir de blastocistos que não serão implantados no útero (FAGOT-LARGEAULT, 2003).

A clonagem reprodutiva (Figura 6) tem por finalidade produzir uma duplicata de um indivíduo existente. Para esse procedimento, utiliza-se a técnica chamada Transferência Nuclear que é igual ao que é feito na clonagem terapêutica, basicamente, promove a remoção do núcleo de um óvulo e substituição por um outro núcleo de outra célula somática. Após a fusão, ocorre a diferenciação das células. Após cinco dias de fecundação, o embrião, agora com 200 a 250

células, forma o blastocisto. É nesta fase que ocorre a implantação do embrião na cavidade uterina, ou seja, vai gerar um indivíduo. O blastocisto apresenta as células divididas em dois grupos: camada externa (trofoblasto), que vai formar a placenta e o saco amniótico; e camada interna que dará origem aos tecidos do feto (embrioblasto). Após o período de gestação surge um indivíduo com patrimônio genético idêntico ao do doador da célula somática (NALINI apud DE FREITAS, 2007).

Figura 6: Esquema gráfico da clonagem reprodutiva



Adaptado de Ghente.org, 2022.

6.2 APLICABILIDADE DA CLONAGEM TERAPÊUTICA

A principal aplicabilidade da clonagem terapêutica é na produção de órgãos e tecidos e por isso é importante ressaltar como a escassez de órgãos representa um sério problema global. Não existem órgãos disponíveis para cobrir a demanda de transplantes, e acaba gerando algumas consequências, como a morte de milhares de pessoas a cada ano nas filas de espera para transplantes. No Brasil, no ano de 2015, 28.941 pessoas ingressaram nas listas de espera para transplante, sendo que 2.333 morreram antes de conseguir realizar o procedimento (ABTO, 2015).

Outro resultado relevante causado pela escassez de órgãos é o surgimento de um mercado ilícito de órgãos. Apesar do esforço para a criminalização e controle do tráfico de órgãos, a

prática vem crescendo. Estima-se que esse mercado negro movimentava cerca de um bilhão de dólares por ano, somente na China (CARNEY, 2015).

De acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), mais de 30 mil pessoas aguardam um transplante, e somente no primeiro semestre do ano de 2018, 1.286 pessoas morreram durante essa espera. O número de cirurgias realizadas no Brasil durante o ano de 2018 todo chega perto de 9 mil (RBT, 2018). Há uma escassez enorme na doação de órgãos, e com isso as portas se abrem para o crime do tráfico de órgãos. No Brasil, a fila de espera para um transplante de órgãos é imensa (ABTO, 2015).

Diversas são as propostas para combater o problema da escassez de órgãos. Debate-se sobre o estabelecimento de um mercado regulado e ético de órgãos mas o objetivo não é esse mas sim analisar a possibilidade da utilização de células-tronco e da clonagem terapêutica como alternativa para resolver o problema da escassez de órgãos e tecidos humanos (MATAS, 2006).

A pesquisa com células-tronco indica algo muito novo para a medicina regenerativa. A alta capacidade de diferenciação dessas células possibilita o desenvolvimento de variados tecidos do corpo humano, como sangue, nervos, músculos, ossos e, porventura, órgãos. Acontece que nem todas as células-tronco têm a mesma capacidade de diferenciação. As células-tronco embrionárias são aquelas que têm maior capacidade de transformação em outros tecidos, sendo denominadas células totipotentes ou pluripotentes. Recente exemplo da aplicação de células-tronco na medicina regenerativa é o estudo publicado na revista Nature, conduzido por pesquisadores da Universidade Sun Yat-Sen (China) e da Universidade da Califórnia (Estados Unidos), que relata uma incisão pioneira com células-tronco capaz de regenerar olhos de crianças com catarata (CEBID, 2016).

A clonagem terapêutica se apresenta como técnica de grande relevância no quesito de pesquisa com células-tronco. A clonagem é um tipo de reprodução assexuada que tem como característica central a repetição de um material genético. O processo pode ser realizado de diversas maneiras, como por meio da divisão artificial do embrião ou por intermédio da transferência do núcleo de uma célula somática humana para um óvulo humano previamente enucleado. A clonagem terapêutica tem como objetivo a geração de uma linhagem celular que seja idêntica ao material genético de outra pessoa para que seja utilizada em algum tratamento. Ou seja, a clonagem terapêutica destina-se à criação de embriões com a mesma carga genética da pessoa que disponibilizou o material com a finalidade de se obter células-tronco (com todas as

suas perspectivas regenerativas) absolutamente compatíveis. Dessa maneira, estabelece a possibilidade do desenvolvimento de tecidos para fins terapêuticos sem a possibilidade de rejeição já que o material genético é o mesmo (MINAHIM, 2009).

Certo é que a utilização de células-tronco embrionárias geradas por meio da clonagem terapêutica não é garantia para a criação de órgãos. No atual estado da pesquisa ainda não se vislumbra esse cenário. Todavia, o desenvolvimento científico só é possível em um ambiente de permissibilidade e criatividade mas também de responsabilidade e investimento.

6.3 QUESTÕES ÉTICO-LEGAIS DA CLONAGEM TERAPÊUTICA

Durante seu desenvolvimento, a clonagem causou um susto inesperado, em muitas pessoas, suscitando dúvidas e perguntas. Saber que o homem pode produzir um animal completo e talvez um ser humano a partir do núcleo de uma célula glandular colocado dentro de um óvulo causou grande impacto na sociedade. A possibilidade de a ciência fazer seres humanos em laboratório, despertou nosso medo diante do mistério da vida e gerou pânico. O Vaticano e outros países como EUA condenou veementemente a clonagem da Dolly e pediu que qualquer experiência de duplicação de animal fosse proibida. Outros países seguiram a mesma linha, proibindo pesquisas dessa natureza com medo de que fossem feitas clonagens humanas. No Brasil, a lei¹⁰ que regulamentou o uso das técnicas de engenharia genética já coibia não apenas a clonagem, mas estendia a proibição para qualquer pesquisa com células germinativas humanas (JÚNIOR, 2011).

Muitas pessoas ficaram apavoradas ao pensar que no futuro o mundo poderia ser povoado por seres humanos que seriam cópias idênticas de uma única pessoa, sem nenhuma individualidade. Imagine a possibilidade de se fazer clonagem humana, de se clonar, por exemplo um Hitler; o nazismo poderia dominar o mundo! Afinal, daria pra produzir exércitos por esse processo. Por outro lado, um casal viu na clonagem a possibilidade de ter de volta o filho morto pela violência urbana, isto é, clonar esse filho de modo a ressuscitá-lo. Mas isso não é possível (MUÑOZ, 2004).

Visto de outro aspecto, a clonagem poderá ser muito útil para a produção de tecidos ou órgãos inteiros para pacientes que hoje necessitam de transplante. Com isso, dando foco na clonagem terapêutica, que poderá salvar milhões de vidas, pois sendo feita com células da própria

¹⁰ Lei 11.105 de 24 de março de 2005.

pessoa ou de seus parentes próximos, evitaria o problema da rejeição, que continua sendo uma das principais restrições a esse tipo de tratamento. Então, paciente que está na fila de transplante, esperando o órgão que lhe possibilitará continuar vivendo e a ter uma melhor qualidade de vida, aguarda ansiosamente o avanço dessas pesquisas e que elas não sejam proibidas (MUÑOZ, 2004).

A questão da clonagem terapêutica é que precisa de um embrião e acaba esbarrando numa outra questão que é se vale a pena descartar uma vida e quando realmente começa a vida mas existe a possibilidade de utilizar embriões descartados por clínicas de fertilização in vitro, por não terem qualidade de implantação ou por terem permanecido muito tempo congelados. Como o Conselho Federal de Medicina proíbe a destruição deles, esses embriões permanecem congelados, os quais, ainda que implantados no útero, dificilmente resultam em uma gestação, sendo improvável seu desenvolvimento, então daria para utilizá-los (MUÑOZ, 2004). De acordo com o pesquisador Hernan Chaimovich, do Instituto de Química da USP, estamos falando da recuperação de embriões cujo destino inexorável é o lixo (CHAIMOVICH, 2004)

Dráuzio Varella, médico cancerologista, justifica a admissibilidade da clonagem terapêutica, explicando que: `` A clonagem terapêutica oferece a possibilidade de repor tecidos perdido por acidente ou pelo passar dos anos e de tratar doenças neuromusculares, infartos, derrames cerebrais, Alzheimer e outras demências, cegueira, câncer e muitas outras.``(VARELLA, 2004). No entanto, a clonagem terapêutica sofre entraves éticos, morais e jurídicos quando as fontes para obtenção de células-tronco são os embriões descartados em clínicas de reprodução assistida. Isso porque surgem divergências quanto ao momento em que se inicia a vida e, conseqüentemente, quando o respeito à vida e à integridade passam a ser direitos.

A Lei n.º 11.105/2005, também chamada de Lei de Biossegurança, constitui o marco normativo do ordenamento jurídico brasileiro a respeito de pesquisas com células-tronco e clonagem, seja com células tronco ou qualquer outro material genético. O dispositivo mais problemático da Lei de Biossegurança é o art. 5º, tendo sido alvo da Ação Direta de Constitucionalidade n.º 3.510, protocolada pelo Procurador-Geral da República em 2005. O referido dispositivo permite, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização in vitro e não utilizados no respectivo procedimento, desde que cumpridos os seguintes requisitos:

a) sejam embriões inviáveis;

b) sejam embriões congelados há três anos ou mais, na data da publicação da lei, ou que, já congelados na data da publicação da lei, depois de completarem três anos, contados a partir da data de congelamento. Também é necessário, em qualquer caso, o consentimento dos genitores. Ainda, as instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia com células-tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa (BRASIL, 2005).

A questão que ainda persiste diz respeito à clonagem terapêutica. A permissão do art. 5º da Lei de Biossegurança permite a clonagem dos embriões excedentes para fins terapêuticos? Quais são os limites da pesquisa com esses embriões? Para responder esses questionamentos, é necessário analisar outros dispositivos da Lei de Biossegurança. O art. 6º estabelece que fica proibido a clonagem humana, ao passo que o art. 26 caracteriza o crime de realização de clonagem humana com pena de reclusão de dois a cinco anos e multa. Convém evidenciar que a Lei estabelece uma delimitação conceitual em seu art. 3º. Conceitua-se clonagem como “o processo de reprodução assexuada, produzida artificialmente, baseada em um único patrimônio genético, com ou sem utilização de técnicas de engenharia genética”. Há quem interprete esses dispositivos no sentido de que a Lei de Biossegurança apenas proíbe a clonagem reprodutiva, sendo a clonagem terapêutica permitida tanto pelo critério gramatical, quanto pelo critério técnico, a prática de clonagem terapêutica é proibida pelo ordenamento jurídico brasileiro vigente (BRASIL, 2005).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o estudo realizado acerca do tema em diferentes casos, podemos observar que mesmo que o método de clonagem terapêutica não seja tão utilizado atualmente na medicina, devido a fase de desenvolvimento em que se encontra, poderá ser uma ferramenta de grande importância para o transplantes de tecidos e órgãos e até mesmo para o tratamento de pessoas com doenças degenerativas, pois este método diminui drasticamente a rejeição do corpo em receber o tratamento e até mesmo o novo tecido ou órgão, visto que a clonagem foi feita com células do próprio paciente.

Todavia, para que este método seja utilizado, principalmente no Brasil é necessário que ocorra alterações em nossa legislação, para que possamos utilizar células doadas imediatamente, sem ter que estar congeladas ou inviáveis para a reprodução in vitro, pois se a célula está inviável para a reprodução, também não estará viável para a clonagem.

REFERÊNCIAS

ABTO. (2015). Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes

BRASIL. (2005). Lei n.º 11.105, de 24 de março de 2005. Lei de Biossegurança. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/111105.htm>. Acesso em: 15 de out. 2022.

BYDLOWSKI, Sergio P. et al. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2009, v. 31, suppl 1 [Acessado 23 Setembro 2022] , pp. 25-35.

CARLO, Ricardo Junqueira Del; MONTEIRO, Betânia Souza; ARGÔLO NETO, Napoleão Martins. Avanços no estudo de células-tronco no Brasil e suas implicações. 2009. Disponível em: <https://locus.ufv.br/handle/123456789/20500> Acesso: 03 out. 2022.

CEBID (2016). Incisão pioneira com células-tronco regenera olhos de crianças com catarata. Disponível em: <http://cebid.blogspot.com.br/search/label/C%C3%A9lulas-tronco>. Acesso: 15 de out. 2022.

CHAIMOVICH, Hernan. A ciência precisa prevalecer. O Estado de São Paulo, São Paulo, 01 jun. 2004. Notas e informações. Caderno A, p. 3.

DE FREITAS, Rodrigo Therezan et al. Aspectos científicos e sociais da clonagem reprodutiva e terapêutica. 2007

DOS, Contribuidores. **Transferência nuclear de células somáticas**. Wikipedia.org. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Transfer%C3%Aancia_nuclear_de_c%C3%A9lulas_som%C3%A1ticas>. Acesso em: 3 out. 2022.

FAGOT-LARGEAULT, R. Embriões, células-tronco e terapia celular: questões filosóficas e antropológica. Estd. Av, 2004.

FARIA, Carmen Rachel Scavazzini M; ROMERO, Luiz Carlos Pelizari. Clonagem humana. Senatus: Cadernos da Secretaria de Informação e Documentação, v. 2, n. 1, p. 16-23, dez. 2002. Disponível em: < <http://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/70291>> . Acesso em: 27 de out. 2022.

Ghente.org. **Clonagem: Reprodutiva x Terapêutica**. Disponível em: <http://www.ghente.org/temas/clonagem/index_txr.htm>. Acesso em: 8 out. 2022.

JÚNIOR, Quintino de Oliveira Eudes. ARTIGO ORIGINAL/ RESEARCH REPORT/ ARTÍCULO Aspectos éticos e legais da clonagem **Revista -Centro Universitário São Camilo**, v. 5, n. 4, p. 401–410, 2011.

MATAS, A. J. (2006). Why we should develop a regulated system of kidney sales: a call for action. *Clin J AmSocNephrol*, 1, 1129-1132

MEDEIROS, Flavia Natércia da Silva. As múltiplas representações de Dolly nos discursos sobre a clonagem e as pesquisas com células-tronco na imprensa brasileira. *Intercom: Revista Brasileira de Ciências da Comunicação* [online]. 2012, v. 35, n. 1 [Acessado 19 Setembro 2022], pp. 93-110. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1809-58442012000100006>>.

MUÑOZ, Daniel Romero. Clonagem humana: aspectos éticos. *Saúde Ética & Justiça*, v. 9, n. 1-2, p. 5-8, 2004.

MURAD-NETTO, S.et al. Terapia de Células-tronco do Infarto Agudo do Miocárdio, Através de Perfusão Coronariana Retrógrada. Uma Nova Técnica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 83, n. 4, p. 349-351, out. 2004.

MINAHIM, M. A. Clonación: reflexiones necesarias sobre lo imaginario. *Rev. derecho genoma hum*, p. 63-92, 2009.

NALINI, J.R. *Ética Geral e Profissional/ José Renato Nalini – 3 Ed. rev. e ampl. – São Paulo : Editora dos Tribunais*, 2001.

NARDI, Nance Beyer. Células-tronco: fatos, ficção e futuro. *Genética na escola*, v. 2, n. 2, p. 25-29, 2007.

OLIVEIRA, Conceição Silva et al. Avanços e aplicações da bioengenharia tecidual. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 9, p. 28-36, 2010.

PEREIRA, LYGIA DA VEIGA; FRAGA, ANA MARIA; GEORGES, JULIANA ANDRÉA DE OLIVEIRA. CLONAGEM TERAPÊUTICA/CÉLULASdTRONCO. 2010

Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/Juliana-Georges-2/publication/275041978_Clonagem_Terapeutica_CelulasTronco/links/553125c80cf2f2a588ad0007/Clonagem-Terapeutica-Celulas-Tronco.pdf. Acesso em: 10 out. 2022.

RIBEIRO, C; LOPES, M; CLONAGEM TERAPÊUTICA: ATÉ ONDE AVANÇAR SEM AGREDIR, 12 de novembro de 2021. Disponível

em:<https://www.uni7.edu.br/recursos/imagens/File/direito/ic/iv_encontro/clonagemterapeutica.pdf>.

RNTC - Rede Nacional de Terapia Celular. **Células-Tronco**. Disponível em: <<http://www.rntc.org.br/ceacutelulas-tronco.html>>. Acesso em: 8 set. 2022.

RODRIGUEZ, Mônica Bucciarelli. HÁ 50 ANOS ERA FEITA A PRIMEIRA CLONAGEM COM TRANSFERÊNCIA DE NÚCLEO, Primeiro Passo Rumo a Dolly. [ago. 2002 – Ciência Hoje – vol.31 n°185]. Disponível em: <<https://www2.icb.ufmg.br/grad/genetica/dolly.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2022.

SALZANO, M. **Clonagem: Reprodutiva x Terapêutica | Oficina de Textos**. Oficina de Textos. 12 de abril de 2019 Disponível em: <<https://www.ofitexto.com.br/comunitexto/clonagem-reprodutiva-x-terapeutica/>>. Acesso em: 20 jun. 2022

SOUZA, V; LIMA, L; REIS, S; *et al*. Células-tronco: uma breve revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 2, n. 2, 2003. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4292>>. Acesso em: 27 jun. 2022.

VARELLA, Dráuzio. Clonagem Humana. *Estudos Avançados*, v. 18, n. 51, mai./ago. 2004. p. 263-265.

VIGNANDO, D; SOARES, M. **CLONAGEM TERÂPEUTICA E A PERSONALIDADE JURÍDICA. XI PCC** Encontro internacional de Produção Científica. Outubro de 2019.

VOLTARELLI, J.C. Transplantes de células tronco hematopoiéticas para doenças auto-imunes no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São José do Rio Preto, v. 24, n. 3, p. 9-13, mar. 2002.

WEISSMAN, I. L. Translating stem and progenitor cellbiology to the clinic: barriers and opportunities. *Sciece*, Washington, DC, v.287, p.1442-1446, Feb. 2000.

ZAGO, M; COVAS, D. **PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO: ASPECTOS CIENTÍFICOS, ÉTICOS E SOCIAIS** Seminário Instituto Fernando Henrique Cardoso São Paulo, 30 de Novembro de 2004 Parte 1 -Fundamentos da Terapêutica com Células-Tronco. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <<https://fundacaofhc.org.br/files/apresentacoes/1936.pdf>>.

ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. *Estudos Avançados* [online]. 2004, v. 18, n. 51 [Acessado 23 Setembro 2022] , pp. 247-256. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-40142004000200016>>.

RODRIGUEZ, Mônica Bucciarelli. HÁ 50 ANOS ERA FEITA A PRIMEIRA CLONAGEM COM TRANSFERÊNCIA DE NÚCLEO, Primeiro Passo Rumo a Dolly. [ago. 2002 – Ciência Hoje – vol.31 n°185]. Disponível em: <<https://www2.icb.ufmg.br/grad/genetica/dolly.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2022.