

Clonagem humana: contras e prós*

Mayana Zatz

INTRODUÇÃO

Desde o anúncio do nascimento da ovelha Dolly, em 1997, o assunto de clonagem não sai da mídia. Entretanto, ele realmente pegou fogo no ano passado com dois anúncios bombásticos. O primeiro, divulgado pelo médico italiano Salvatore Antinori e pela bioquímica francesa Brigitte Boisselier, fala em recrutar casais para clonar seres humanos. O segundo, do laboratório americano “Advanced Cell Therapy”, divulga ter conseguido produzir o primeiro clone humano para fins terapêuticos nesse laboratório. A tecnologia de clonagem para gerar cópias de seres humanos – a clonagem reprodutiva –, ou para fabricar tecidos ou órgãos – a clonagem terapêutica – têm muito em comum. Entretanto, enquanto a primeira é condenada pelos cientistas e pela sociedade em geral a clonagem para fins terapêuticos é apoiada pela maioria dos pesquisadores. Por que isto? Qual é a diferença entre clonagem reprodutiva e clonagem terapêutica? Quais são os riscos e os possíveis benefícios nos dois procedimentos? É o que vamos tentar entender a seguir:

O QUE É UM CLONE E QUAL FOI A GRANDE REVOLUÇÃO TRAZIDA PELA DOLLY ?

De acordo com Webber (1903), um clone é definido como uma população de moléculas, células ou organismos que se originaram de uma única célula e que são idênticas à célula original e entre elas. A clonagem é um mecanismo comum de propagação da espécie em plantas ou bactérias. Em humanos, os clones naturais são os gêmeos idênticos que se originam da divisão de um óvulo fertilizado. A grande novidade da Dolly, que abriu caminho para a possibilidade de clonagem humana foi a demonstração, pela primeira vez, que era

* Este artigo foi publicado no suplemento especial da revista pesquisa Fapesp, março de 2002.

possível clonar um mamífero, isto é, produzir uma cópia geneticamente idêntica, a partir de uma “célula somática diferenciada”. Para entendermos porque esta experiência foi surpreendente precisamos recordar um pouco de embriologia.

Todos nós já fomos uma célula única, resultante da fusão de um óvulo e um espermatozóide. Esta primeira célula já tem no seu núcleo o DNA com toda a informação genética para gerar um novo ser. O DNA nas células fica extremamente condensado e organizado em cromossomos. Com exceção das nossas células sexuais, o óvulo e o espermatozóide que tem 23 cromossomos, todas as outras células do nosso corpo tem 46 cromossomos. Em cada célula, temos 22 pares que são iguais nos dois sexos, chamados autossomos e um par de cromossomos sexuais: XX no sexo feminino e XY no sexo masculino. Estas células com 46 cromossomos são chamadas “células somáticas”. Voltemos agora a nossa primeira célula resultante da fusão do óvulo e do espermatozóide. Logo após a fecundação ela começa a se dividir: uma célula em duas, duas em quatro, quatro em oito e assim por diante. Na fase de 8 a 16 células, as células do embrião se diferenciam em dois grupos: um grupo de células externas que vão originar a placenta e anexos embrionários, e uma massa de células internas que vai originar o embrião propriamente dito. Após 72 horas, este embrião, agora com cerca de 100 células, é chamado de “blastocisto”. É nesta fase que ocorre a implantação do embrião na cavidade uterina. As células internas do blastocisto vão originar as centenas de tecidos que compõem o corpo humano. São chamadas de células tronco totipotentes. A partir de um determinado momento estas células somáticas que ainda são todas iguais, começam a diferenciar-se nos vários tecidos que vão compor o organismo: sangue, fígado, músculos, cérebro, ossos etc. Os genes que controlam esta diferenciação e o processo pelo qual isto ocorre ainda é um mistério. O que sabemos é que a partir daí “as células somáticas” diferenciadas perdem a capacidade de originar qualquer tecido. As células descendentes de uma célula diferenciada vão manter as mesmas características daquela que as originou, isto é, células de fígado vão originar células de fígado, células musculares vão originar células musculares e assim por diante. Apesar do número de genes e do DNA ser igual em todas as células do nosso corpo, os genes nas células somáticas diferenciadas se expressam de maneiras diferentes em cada tecido, isto é, a expressão gênica é específica para cada tecido. Com exceção dos genes responsáveis pela manutenção do metabolismo celular (*housekeeping genes*) que se mantêm ativos em todas as

células do organismo, só irão funcionar em cada tecido ou órgão os genes importantes para a manutenção deste. Os outros se mantêm “silenciados” ou inativos. A grande notícia da Dolly foi justamente a descoberta que uma célula somática de mamífero, já diferenciada, poderia ser reprogramada ao estágio inicial e voltar a ser totipotente. Isto foi conseguido por meio da transferência do núcleo de uma célula somática da glândula mamária da ovelha que originou a Dolly para um óvulo sem núcleo. Surpreendentemente, este começou a comportar-se como um óvulo recém-fecundado por um espermatozóide. Isto provavelmente ocorreu porque o óvulo, quando fecundado, tem mecanismos para nós ainda desconhecidos, para reprogramar o DNA de modo a tornar todos os seus genes novamente ativos, o que ocorre no processo normal de fertilização.

A diferença entre clonagem para fins reprodutivos e clonagem para fins terapêuticos começa agora.

O QUE É CLONAGEM REPRODUTIVA?

Na clonagem reprodutiva, este óvulo agora com o núcleo da célula somática, tem que ser inserido em um útero como aconteceu com a Dolly. No caso da clonagem humana, a proposta seria retirar-se o núcleo de uma célula somática, que teoricamente poderia ser de qualquer tecido de uma criança ou adulto, inserir este núcleo em um óvulo e implantá-lo em um útero (que funcionaria como uma barriga de aluguel). Se este óvulo se desenvolver teremos um novo ser com as mesmas características físicas da criança ou adulto de quem foi retirada a célula somática. Seria como um gêmeo idêntico nascido posteriormente.

Já sabemos que não é um processo fácil. Dolly só nasceu depois de 276 tentativas que fracassaram. Além disso, dentre as 277 células da mãe de Dolly que foram inseridas em um óvulo sem núcleo, 90% não alcançaram nem o estágio de blastocisto. A tentativa posterior de clonar outros mamíferos, tais como camundongos, porcos e bezerros, também tem mostrado uma eficiência muito baixa e uma proporção muito grande de abortos e embriões malformados. Outro fato intrigante é que ainda não se tem notícias de macaco ou cachorro que tenha sido clonado. Mesmo assim, o italiano Antinori e a francesa Brigitte defendem a clonagem humana para gerar herdeiros para

quem não pode ter filhos pelo método natural, um procedimento que tem sido proibido em todos os países. Além disso, a simples possibilidade de clonar humanos tem suscitado discussões éticas em todos os segmentos da sociedade. Mas antes de pensar-se nos aspectos éticos, vale a pena discutir quais são as dificuldades técnicas, quais são os grandes riscos, quantas questões ainda não são conhecidas, tais como:

QUAL VAI SER A IDADE DO CLONE QUANDO NASCER? TERÁ A MESMA IDADE DE UM RECÉM-NASCIDO?

Esta preocupação surgiu ao verificar-se que o tamanho dos telômeros (as extremidades dos cromossomos que diminuem de tamanho com o envelhecimento celular) estavam encurtados na ovelha Dolly (figura). Recentemente, descobriu-se que Dolly está com artrite, uma doença que só aparece em animais mais velhos confirmando portanto que ela está realmente com um envelhecimento precoce. Além disso, pesquisadores do Japão acabam de relatar que camundongos clonados também têm vida mais curta e apresentam problemas como lesões hepáticas, pneumonia grave, tumores e baixa imunidade. Outros pesquisadores não observaram uma redução no tamanho dos telômeros em bezerros clonados apesar de que estes animais ainda não viveram o suficiente para verificar-se possíveis conseqüências da clonagem a longo prazo. De qualquer modo, isto mostra que esta questão, que é extremamente importante continua em aberto. Sugere que existem diferenças de acordo com a espécie animal e que portanto não podemos extrapolar achados em modelos animais para os humanos. Imagine-se agora uma criança com aspecto e doenças de um velho! Quem já viu uma criança afetada por progeria, uma doença genética rara que causa um envelhecimento precoce e morte em média aos 13 anos de idade sabe que isto representa uma tragédia.

COMO IRÃO COMPORTAR-SE OS GENES DE *IMPRINTING*, OU SEJA GENES QUE SOFREM UMA EXPRESSÃO DIFERENTE DE ACORDO COM A ORIGEM PARENTAL?

Sabemos que existem alguns genes ou regiões cromossômicas que ficam normalmente silenciadas (inativas) e que este processo de “silenciamento”, que é muito bem controlado, depende da origem parental (às vezes materna e às vezes paterna). Isto é, em relação a estes genes, o normal é ter-se somente uma cópia funcional e a outra “silenciada” (não funcional). Se, por um erro

genético, uma criança receber duas cópias de um só genitor e nenhuma do outro terá duas cópias não funcionais para esta região e isto poderá causar uma malformação ou doença genética. Podemos citar como exemplos, a síndrome de Prader-Willi (caracterizada por distúrbios de comportamento e uma obesidade mórbida) ou a síndrome de Angelman (que causa um retardo mental profundo e ausência de linguagem) que podem ser causadas se uma criança receber duas cópias do cromossomo 15 de um só progenitor (dissomia uniparental), o que seria de se esperar no caso de uma clonagem. Estima-se que temos cerca de 30 genes que sofrem este processo de *imprinting* apesar do número exato ainda não ser conhecido.

SERÁ QUE AS CÉLULAS SEXUAIS FEMININAS NÃO SÃO MAIS PROTEGIDAS
CONTRA MUTAÇÕES DELETÉRIAS DO QUE NOSSAS CÉLULAS SOMÁTICAS?

Nossos genes sofrem mutações espontâneas o tempo todo. Estas ocorrem durante a replicação do DNA, antes da divisão celular. Entretanto, como a maioria das nossas células somáticas se divide continuamente, esta mutação, se for prejudicial à célula, será provavelmente rapidamente eliminada. Além disso, se a mutação ocorrer em um gene que não se expressa naquele tecido ela permanecerá neutra. Por exemplo, se ocorrer uma mutação em um gene que está em uma célula muscular mas cuja função é fabricar uma enzima hepática, ela será inócua pois não irá interferir no funcionamento do músculo. Entretanto, se esta mesma mutação estiver presente agora em um óvulo fecundado ou “clonado” ela será deletéria porque irá se espalhar por todos os tecidos inclusive o fígado.

Ao contrário das células somáticas, que se dividem constantemente, isto não ocorre com os óvulos nas mulheres. Elas já nascem com o número total de óvulos apesar de que normalmente só um amadurece por mês, durante o período reprodutivo. A outra diferença em relação às células somáticas do resto do corpo, aquelas que vão originar os gametas (masculino e feminino) sofrem um processo chamado “meiose”, onde após duas divisões celulares o número de cromossomos fica reduzido à metade. Entre o terceiro e quinto mês da vida fetal as “oogonias” (células que vão originar os óvulos) começam a primeira divisão meiótica. Entretanto, após este período entram em um estado de dormência que persiste até a puberdade. Os óvulos só vão completar o processo de meiose (transformando-se portanto em um óvulo maduro) somente após a fertilização pelo espermatozóide. Por isso a per-

gunta: será que todo este processo não protege as células reprodutoras contra mutações deletérias?

O DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL PERMITIRÁ QUE SEJAM IDENTIFICADOS FETOS MALFORMADOS OU PORTADORES DE MUTAÇÕES DELETÉRIAS?

Segundo os defensores da clonagem humana será possível identificar fetos defeituosos ou com mutações patológicas logo no início da gestação e evitar assim o seu nascimento. De fato, a ultrasonografia e a análise dos cromossomos permite hoje identificar a maioria das malformações fetais. Entretanto, sabemos que existem mais de sete mil doenças genéticas. As malformações congênitas ou as aberrações cromossômicas (no número ou estrutura dos cromossomos) representam uma proporção pequena entre elas. A grande maioria das doenças genéticas é causada por mutações em um ou mais genes e é esta a grande dificuldade. Como detectar mutações deletérias nos mais de 30 mil genes humanos? Algumas doenças, como a fibrose cística, podem ser causadas por cerca de mil mutações diferentes em um único gene! Além disso, existem centenas de doenças graves, como as distrofias musculares progressivas, causadas por mutações gênicas e que só aparecem após o nascimento. Dizer portanto que será possível evitar o nascimento de crianças com doenças genéticas é uma utopia porque hoje é tecnicamente impossível detectar todas estas mutações em um feto.

E A FERTILIZAÇÃO “IN VITRO” NÃO É A MESMA COISA?

De acordo com Brigitte Boisselier a técnica de fabricar cópias humanas seria um método alternativo à reprodução, assim como a fertilização assistida adotada por casais inférteis ou homossexuais. Os defensores da clonagem humana argumentam que a fertilização in vitro, quando iniciada há 20 anos, também gerou protestos mundiais e hoje temos milhares de crianças que nasceram graças a esta tecnologia. Entretanto, a grande diferença entre as duas tecnologias é que na reprodução assistida utilizam-se as células sexuais, o óvulo e o espermatozóide que foram programados para esta função e passaram pelo processo da gametogênese (formação de gametas) e da meiose. A fertilização assistida simplesmente facilita o encontro do óvulo e do espermatozóide quando isto não ocorre naturalmente e não pressupõe o uso de outras células, como as células somáticas, que não foram programadas para gerar um novo ser humano.

Depois de todos estes argumentos contra a clonagem humana, quais são os aspectos positivos? O lado bom é que experiências com animais clonados têm nos ensinado muito acerca do funcionamento celular e abrem novas perspectivas terapêuticas.

O QUE É CLONAGEM TERAPÊUTICA ?

Se pegarmos este mesmo óvulo cujo núcleo foi substituído por um de uma célula somática e, ao invés de inseri-lo em um útero, deixarmos que ele se divida no laboratório, teremos a possibilidade de usar estas células, que são totipotentes, para fabricar diferentes tecidos. Isto abriria perspectivas fantásticas para futuros tratamentos porque hoje só se consegue cultivar em laboratório células com as mesmas características do tecido onde foram retiradas. Por isso, o grande alarde da empresa americana Advanced Cell Therapy quando noticiou, no fim de 2001, que havia conseguido em laboratório o primeiro clone humano. Infelizmente, a experiência divulgada por estes pesquisadores não foi nenhum sucesso porque o embrião parou de dividir-se com seis células. É importante que as pessoas entendam que na clonagem para fins terapêuticos serão gerados só tecidos, em laboratório, sem implantação no útero. Não se trata de clonar um feto até alguns meses dentro do útero para depois retirar-lhe os órgãos como alguns acreditam.

A clonagem terapêutica teria a vantagem de 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. Entretanto, esta técnica tem suas limitações. Ela não serviria para portadores de doenças genéticas como, por exemplo, um afetado por distrofia muscular progressiva que necessita substituir seu tecido muscular. Além disso, se houver redução no tamanho dos telômeros as células clonadas teriam a idade do doador e não seriam necessariamente células jovens. Uma outra questão em aberto seria o comportamento dos genes de *imprinting* que poderiam inviabilizar o processo dependendo do tecido ou do órgão a ser substituído. Em resumo, por mais que sejamos favoráveis à clonagem terapêutica, trata-se de uma tecnologia muito cara e com limitações importantes. Por este motivo, a grande esperança vem não da clonagem mas da utilização de células-tronco de outras fontes que podem ser obtidas de: a) indivíduos adultos; b) sangue do

cordão umbilical e placenta; c) embriões não utilizados que são descartados em clínicas de fertilização. Em relação às células-tronco de adultos e de cordão umbilical, ainda não sabemos se são totipotentes ou pluripotentes (capazes de gerar alguns tecidos mas não todos). Se as pesquisas com células-tronco de cordão derem os resultados esperados, este será certamente o material ideal porque não envolveria questões éticas. O próximo passo seria a criação de bancos públicos de cordão. Por outro lado, se células-tronco de cordão não forem totipotentes, a saída será o uso de células-tronco embrionárias.

ASPECTOS ÉTICOS

O maior problema ético relacionado hoje com a clonagem reprodutiva é o enorme risco biológico de que sejam gerados embriões malformados ou indivíduos com doenças genéticas graves. Mas imaginemos que estas questões sejam resolvidas e que no futuro seja possível a clonagem reprodutiva humana. Surgem então as questões éticas:

- Por que clonar?
- Quem deveria ser clonado?
- Que características escolher ?
- Quem decide?
- O que será feito com os clones que nascerem defeituosos?
- Pessoas dispostas a se auto-clonar, a tentar clonar um filho ou um ente querido falecido ou casais sem filhos estão conscientes acerca do risco enorme de doenças genéticas que podem aparecer no clone?
- E se ocorrerem problemas mais tarde (na segunda ou terceira década) quem se responsabiliza?

E em relação à clonagem terapêutica, quais seriam os argumentos contra?

- Isto pode abrir caminho para clonagem reprodutiva humana.
- Geraria um comércio de óvulos.
- Haveria destruição de “embriões humanos” e não é ético destruir uma vida para salvar outra.

Apesar destes argumentos, a clonagem para fins terapêuticos é apoiada pela maioria dos cientistas e principalmente pelas pessoas que poderão se

beneficiar por esta técnica. Em relação a abrir caminho para a clonagem reprodutiva, devemos lembrar que existe uma diferença intransponível entre os dois procedimentos: a implantação ou não em um útero humano. A cultura de tecidos é uma prática comum em laboratório, apoiada por todos. A única diferença no caso seria o uso de óvulos (que quando não-fecundados são apenas uma célula) que permitiria a produção de qualquer tecido no laboratório.

Quanto ao comércio de óvulos, não seria a mesma coisa que ocorre hoje com transplante de órgãos? Não é mais fácil doar um óvulo do que um rim? Cada uma de nós pode se perguntar: você doaria um óvulo para ajudar alguém? Para salvar uma vida?

Em relação à destruição de “embriões humanos”, novamente devemos lembrar que estamos falando de cultivar tecidos, ou futuramente órgãos, que nunca serão inseridos em um útero. Se pensarmos que qualquer célula humana pode ser teoricamente clonada e gerar um novo ser, poderemos chegar ao exagero de achar que toda vez que tiramos a cutícula ou arrancamos um fio de cabelo, estamos destruindo uma vida humana em potencial.

Em resumo, é extremamente importante que as pessoas entendam a diferença entre clonagem humana e clonagem terapêutica antes de se posicionar contra as duas tecnologias. A comunidade Européia, o Canadá e a Califórnia (EUA) acabam de aprovar pesquisas com células embrionárias de embriões até 14 dias. É fundamental que nossa legislação apóie também estas pesquisas porque elas poderão salvar milhares de vidas!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ashworth, D., Bishop, M., Campbell, K., Colman, A., Kind, A., Schnieke, A., Blott, S., Griffin, H., Haley, C., McWhir, J. & Wilmut, I. (1998) DNA microsatellite analysis of Dolly. *Nature* 394 329

Evans, M. J., Gurer, C., Loike, J. D., Wilmut, I., Schnieke, A. E., & Schon, E. A. (1999) Mitochondrial DNA genotypes in nuclear transfer-derived cloned sheep *Nature Genetics* 23 90-93

Ian Wilmut (2002): Are there any normal cloned mammals: *Nature Medicine* 8:215-216

Kang Y-K, Koo D-B, Park J-S, Choi Y-H, Chung A-S, Lee K-K & Han Y-M (2001) Aberrant methylation of donor genome in cloned bovine embryos – *Nature Genetics*, vol. 18:173-177

Sheils, P. G., Kind, A. J., Campbell, K. H. S., Waddington, D., Wilmut, I., Colman, A., & Schnieke, A. E. (1999) Analysis of telomere length in cloned sheep. *Nature* 399 316-317

Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, A.J., & Campbell, K.H.S. (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385 810-813

Resumo

Desde o anúncio da Dolly, o primeiro mamífero clonado a partir da transferência do núcleo de uma célula somática para um óvulo sem núcleo, assuntos relacionados com clonagem humana têm sido publicados constantemente pela imprensa. A maioria dos cientistas é contra a clonagem reprodutiva considerando-se o risco gigantesco de se gerarem fetos anormais ou crianças com doenças genéticas graves. Entretanto, o uso desta tecnologia para fins terapêuticos, a clonagem terapêutica ou tecnologia de transferência de núcleos poderá ser altamente benéfica para tratar inúmeras doenças degenerativas como as distrofias musculares, doença de Alzheimer ou diabete.

Neste artigo estamos explicando de maneira resumida as diferenças entre clonagem reprodutiva e clonagem terapêutica, quais são as diferentes fontes de células-tronco e porque a nossa legislação deveria apoiar pesquisas com células-tronco embrionárias para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

Abstract

Human Cloning - Cons and Pros

Since the announcement of Dolly, the first mammalian cloned by the nucleus transfer of a somatic cell to an enucleated ovum, issues related to human cloning have been constantly in the press. Most researchers are against reproductive cloning due to the enormous risk of generating abnormal fetuses or children with severe genetic disorders. However, the use of this technology for therapeutic purposes, the so called therapeutic cloning or technology of nucleus transfer may be highly beneficial to treat numerous degenerative disorders such as muscular dystrophies, Alzheimer disease or diabetes.

In this article we summarize the difference between reproductive and therapeutic cloning, the different sources of stem cells and why we should have a legislation allowing researches with embryonic stem cells for the treatment of neurodegenerative disorders.

A Autora

MAYANA ZATZ. É professora titular de Genética, coordenadora do Centro de Estudos do Genoma Humano (Departamento de Biologia, Instituto de Biociências) e presidente-fundadora da Associação Brasileira de Distrofia Muscular. Dedicou a sua vida científica a pesquisas relacionadas com doenças neuromusculares, principalmente distrofias musculares progressivas. Entre os prêmios recebidos, destacam-se a medalha de mérito científico e tecnológico do Estado de São Paulo (2000), a Ordem Nacional de Grã Cruz, do Mérito Científico, por contribuições na área de Ciência e Tecnologia e o prêmio Unesco/L'oreal "Women in Sciences", como a melhor cientista da América Latina em 2001.