

CLONAGEM HUMANA E BANCOS DE CORDÃO PARA OBTENÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO

Mayana Zatz

Desde o anúncio da ovelha 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 e células-tronco 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 dessa tecnologia para obtenção de células-tronco poderá ser altamente benéfica para fins terapêuticos, sendo por isso defendida pela maioria das pessoas. Mas a clonagem terapêutica é apenas uma das maneiras de se conseguir células-tronco. O sangue de cordão umbilical e da placenta é rico nessas células, o que torna a criação de bancos de cordão públicos uma prioridade. Quais as diferenças entre clonagem reprodutiva e clonagem terapêutica? Quais as fontes de células-tronco e como as pesquisas com células-tronco embrionárias podem ser importantes para o tratamento de doenças neurodegenerativas?

Os clones naturais e a grande revolução promovida pela ovelha Dolly

A clonagem é um mecanismo comum de propagação da espécie em plantas ou bactérias. O termo clone foi definido por Herbert J. Webber, em 1903, 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.¹ Em humanos, os clones naturais são os gêmeos idênticos que se originam da divisão de um óvulo fertilizado. A grande novidade da ovelha Dolly, que abriu caminho para a possibilidade de clonagem humana, foi a demonstração, pela primeira vez, de que era 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. Essa 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 possuem 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 à 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, esse 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 externas do blastocisto vão originar as centenas de tecidos que compõem o corpo humano. São chamadas *células-tronco totipotentes*. A partir de um determinado momento, essas células somáticas, que ainda são todas iguais, começam a se diferenciar nos vários tecidos que vão compor o organismo: sangue, fígado, músculos, cérebro, ossos etc. Os genes que controlam essa diferenciação

¹ In PASSARGE, E. *Color Atlas of Genetics*. New York: Thieme Medical Publishers, 1995.

e o processo pelo qual isto ocorre ainda é um mistério. O que sabemos é que, uma vez diferenciadas, as células somáticas 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.

O processo de clonagem reprodutiva

A grande notícia da Dolly foi justamente a descoberta de que uma célula somática de mamífero, já diferenciada, poderia ser reprogramada ao estágio inicial e voltar a ser totipotente. Isto foi conseguido através da transferência do núcleo de uma célula somática da glândula mamária da ovelha que originou a Dolly para um óvulo enucleado. Surpreendentemente, este começou a se comportar 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.

Para obtenção de um clone, esse óvulo enucleado no qual foi transferido o núcleo da célula somática, foi inserido em um útero de uma outra ovelha. No caso da clonagem humana reprodutiva, a proposta seria retirar-se o núcleo de uma célula somática, que teoricamente poderia ser de qualquer tecido de uma criança ou adulto, inserir esse núcleo em um óvulo e implantá-lo em um útero (que funcionaria como uma barriga de aluguel). Se esse 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, entre 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 bezerras também têm mostrado uma eficiência muito baixa e uma proporção muito grande de abortos e embriões malformados. Penta, a primeira bezerra brasileira clonada a partir de uma célula somática adulta, em 2002, morreu com um pouco mais de um mês. Ainda em 2002, foi anunciada a clonagem do Copycat, o primeiro gato de estimação clonado a partir de uma célula somática adulta. Para isto foram utilizados 188 óvulos que geraram 87 embriões e apenas um animal vivo. Mas o mais surpreendente é que Copycat é diferente do clone que o originou. E, então, vem a pergunta óbvia: Clonar para quê? Na realidade, experiências recentes com diferentes modelos animais têm mostrado que essa reprogramação dos genes para o estágio embrionário – o processo que originou Dolly – é extremamente difícil.

Ian Wilmut, o cientista escocês que se tornou famoso por essa experiência, afirma que praticamente todos os animais clonados nos últimos anos estão com problemas. Entre os diferentes defeitos observados nos pouquíssimos animais que nasceram vivos após inúmeras tentativas, observam-se: telômeros encurtados; placentas anormais; gigantismo em ovelhas e gado; defeitos cardíacos em porcos; problemas pulmonares em vacas, ovelhas e porcos; problemas imunológicos; falha na produção de leucócitos; defeitos musculares em carneiros.

Outro fato intrigante é que ainda não se tem notícias de macaco ou cachorro que tenha sido clonado. Talvez seja por isto que a cientista inglesa Ann McLaren afirme que as falhas na reprogramação do núcleo somático possam se constituir em uma barreira intransponível para a clonagem humana.

Mesmo assim, pessoas como o médico italiano Antonori 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. O fato é que a simples possibilidade de clonar humanos tem suscitado discussões éticas em todos os segmentos da sociedade, tais como:

Por que clonar?

Quem deveria ser clonado ?

Quem iria decidir?

Quem será o pai ou a mãe do clone?

O que fazer com os clones que nascerem defeituosos?

Na realidade, o maior problema ético atual é o enorme risco biológico associado à clonagem reprodutiva. No meu entender, seria a mesma coisa que discutir os prós e os contras em relação a uma medicação nova, cujos efeitos são devastadores e ainda totalmente incontrolláveis.

Apesar de todos esses argumentos contra a clonagem humana reprodutiva, experiências com animais clonados têm-nos ensinado muito acerca do funcionamento celular. Por outro lado, a tecnologia de transferência de núcleo para fins terapêuticos, a chamada “clonagem terapêutica”, poderá ser extremamente útil para obtenção de células-tronco.

A técnica de clonagem terapêutica para obtenção de células-tronco

Se pegarmos esse mesmo óvulo cujo núcleo foi substituído por um de uma célula somática e, em vez de inseri-lo em um útero, deixarmos que ele se divida no laboratório, teremos a possibilidade de usar essas 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 de que foram retiradas. 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, essa técnica tem suas limitações. A primeira é a disponibilidade de óvulos humanos. Como a eficiência do processo ainda é muito baixa, seria necessário usar dezenas ou talvez até centenas de óvulos para produzir um tecido. Além disso, a técnica não serviria para portadores de doenças genéticas, pois a mutação patogênica causadora da doença está presente em todas as células. Seria o caso por exemplo de um afetado por distrofia muscular progressiva que necessita substituir seu tecido muscular. Além disso, não sabemos, no caso de uma pessoa idosa, por exemplo com doença de Alzheimer, se as células clonadas teriam a mesma idade do doador ou seriam células jovens. Uma outra questão em

aberto seria a reprogramação dos genes 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 esse motivo, a grande esperança vem não da clonagem mas da utilização de células-tronco de outras fontes.

As outras fontes de células-tronco

Indivíduos adultos

Existem células-tronco em vários tecidos (como medula óssea, sangue, fígado) de crianças e adultos. Entretanto, a quantidade é pequena e não sabemos se elas são *totipotentes* (capazes de gerar qualquer tecido) ou *pluripotentes* (capazes de originar só alguns tecidos). A maior limitação é que elas não serviriam para portadores de doenças genéticas. Neste sentido, é importante lembrar que as doenças genéticas afetam 3-4% das crianças que nascem. Ou seja, mais de cinco milhões de brasileiros, para uma população atual de 170 milhões de pessoas. É verdade que nem todas as doenças genéticas poderiam ser tratadas com células-tronco, mas, se pensarmos somente nas doenças neuromusculares degenerativas, que afetam 1 em cada 1.000 pessoas, estamos falando de quase 200 mil pessoas.

Cordão umbilical e placenta

Pesquisas recentes vêm mostrando que o sangue do cordão umbilical e da placenta são ricos em células-tronco. Entretanto, também não sabemos se essas células são pluri ou totipotentes. Se as pesquisas com células-tronco de cordão umbilical derem os resultados esperados, isto é, se forem capazes de regenerar tecidos ou órgãos, esta será certamente uma grande notícia porque não estariam envolvidas questões éticas. Teríamos, então, que resolver o problema de compatibilidade entre as células-tronco do cordão doador e o receptor. Para tanto, será necessário criar, com a maior urgência, bancos de cordão públicos. Isto porque se sabe hoje que, se tivermos cerca de 10 a 12 mil amostras de cordão em um banco, a chance de achar um compatível é de praticamente 100%. Experiências recentes já demonstraram que o sangue do cordão umbilical é o melhor material para substituir a medula em casos de leucemia. Por isso, a criação de bancos de cordão é uma prioridade que já se justifica somente para o tratamento de doenças sangüíneas, mesmo antes de sabermos o resultado de outras pesquisas.

Células embrionárias

Se as células-tronco de cordão não forem totipotentes, a alternativa será o uso de células-tronco embrionárias obtidas de embriões não utilizados que são descartados em clínicas de fertilização. Os opositores ao uso de células embrionárias para fins terapêuticos argumentam que a prática poderia gerar um comércio de óvulos ou que haveria destruição de “embriões humanos” e que não é ético destruir uma vida para salvar outra.

Aspectos éticos

Apesar desses argumentos, a clonagem, ou a técnica de transferência de núcleos para fins terapêuticos, é apoiada pela maioria dos cientistas e principalmente pelas pessoas que poderão se beneficiar por essa técnica. Em relação àqueles que acham que a clonagem terapêutica pode 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. 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. Afinal, o núcleo de uma célula da cutícula poderia ser colocada em um óvulo enucleado, inserido em um útero e gerar uma nova vida!

Por outro lado, 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 permitiriam a produção de qualquer tecido no laboratório. Ou seja, em vez de se poder produzir apenas um tipo de tecido, já especializado, o uso de óvulos permitiria fabricar qualquer tipo de tecido. O que há de antiético nisto?

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 a partir de embriões que são normalmente descartados, que nunca serão inseridos em um útero. Sabemos que 90% dos embriões gerados em clínicas de fertilização e que são inseridos em um útero, nas

melhores condições não geram vida. Por outro lado, é justo deixar morrer uma criança ou um jovem afetado por uma doença neuromuscular letal para preservar um embrião cujo destino é o lixo? Ao tomar essa atitude não estaremos destruindo duas vidas em vez de uma?

Em resumo, é extremamente importante que as pessoas entendam a diferença entre clonagem humana e clonagem terapêutica, bem como a importância do uso de células embrionárias. A Comunidade Européia, o Canadá e o Estado da Califórnia acabam de aprovar pesquisas com células embrionárias de embriões com até 14 dias. É fundamental que nossos legisladores também apoiem essas pesquisas porque elas poderão salvar milhares de vidas! Para isto é fundamental que ouçam a opinião de todos os segmentos da sociedade, mas principalmente a voz das pessoas diretamente afetadas por doenças degenerativas.

Mayana Zatz é bióloga, doutora em Genética Humana e Médica, professora titular de Genética do Departamento de Biologia da Universidade de São Paulo e coordenadora do Centro de Estudos do Genoma Humano.

mayazatz@usp.br