

Clonagem reprodutiva *versus* clonagem terapêutica: avanços e limites

CLONAGEM REPRODUTIVA E CLONAGEM TERAPÊUTICA: SIGNIFICADO CLÍNICO E IMPLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS*

Roger Abdelmassih

RESUMO

Descreve, cientificamente, o significado do termo "clonagem", bem como analisa a repercussão acerca do nascimento da ovelha Dolly e os motivos pelos quais tal fato significou um avanço tecnológico para o mundo científico, abalando a opinião pública, além de ter provocado o posicionamento de comissões e autoridades nacionais e internacionais sobre o referido tema.

Discorre sobre o processo da clonagem terapêutica verificada a partir das células-tronco, detalhando as técnicas utilizadas para sua realização.

Diferencia a clonagem terapêutica da clonagem reprodutiva, alertando para as possíveis consequências e reflexos de experiências mal-sucedidas utilizadas na clonagem de seres humanos.

Salienta, ainda, a importância da clonagem terapêutica para a humanidade. Todavia, alerta para os perigos que permeiam a clonagem reprodutiva, tendo em vista que considera a vaidade humana ainda mais perigosa para nossa espécie do que a clonagem propriamente dita.

PALAVRAS-CHAVE

Biologia molecular; genética; fecundação artificial; clonagem terapêutica; clonagem reprodutiva.

INTRODUÇÃO

Os progressos da ciência e os respectivos avanços desta técnica no âmbito da Biologia Molecular, da Genética e da fecundação artificial tornaram possível a experimentação e a realização de clonagens no campo vegetal e animal – isso começou há bastante tempo.

No reino animal, por exemplo, desde os anos 30, realizam-se experiências de produção de seres idênticos, obtidos por cisão gemelar artificial (bipartição), modalidade esta que se pode impropriamente definir como clonagem.

A prática da cisão gemelar no campo zootécnico tem-se difundido nos estábulos especialmente reservados à experimentação, como incentivo à multiplicação de certos exemplares selecionados.

Em 1993, Jerry Hall e Robert Stilmann, da George Washington University, divulgaram dados relativos às experiências por eles executadas de cisão gemelar (*splitting*) de embriões humanos de 2, 4 e 8 embrioblastos. Tais experiências foram realizadas sem o prévio consenso da comissão ética competente, e os dados publicados para, segundo os seus autores, provocar o debate ético.

Mas a notícia publicada na revista *Nature* de 27 de fevereiro de 1997 do nascimento da ovelha Dolly por obra dos cientistas escoceses Ian Wilmut e K.H.S. Campbell, com os seus colaboradores do Roslin Institute de Edimburgo, na Escócia, abalou excepcionalmente a opinião pública, suscitando tomadas de posição de comissões e autoridades nacionais e inter-

nacionais: isto porque se tratou de um fato novo e considerado inquietante.

A novidade do fato deve-se a duas razões. A primeira é que se tratou não de uma cisão gemelar, mas de uma novidade radical definida como clonagem, isto é, uma reprodução assexuada e agâmica destinada a produzir seres biologicamente iguais ao indivíduo adulto que fornece o patrimônio genético nuclear. A segunda razão é que este gênero de clonagem verdadeira e propriamente dita era, até então, considerado impossível. Julgava-se que o ADN (ácido desoxirribonucleico) e o DNA das células somáticas dos animais superiores, tendo sofrido o processo conformativo da diferenciação, já não pudessem recuperar toda a potencialidade original e, conseqüentemente, a capacidade de guiar o desenvolvimento de um novo indivíduo.

Superada tal suposta impossibilidade, parecia que estava já aberto o caminho para a clonagem humana, entendida como replicação de um ou mais indivíduos somaticamente idênticos ao doador.

O fato suscitou, justamente, ansiedade e alarme. Mas, depois de uma primeira fase de unânime oposição, levantaram-se algumas vozes querendo chamar a atenção para a necessidade de garantir a liberdade da investigação e de não exorcizar o progresso, e chegando mesmo a fazer a previsão de uma futura aceitação da clonagem por parte da Igreja Católica.

Por isso, transcorrido já algum tempo e numa fase mais serena, é útil fazer um cuidadoso exame do fato que foi percebido como um fenômeno.

DEFINIÇÃO

Clonagem é a repetição exata de um material genético por meio de uma maneira assexuada a partir do núcleo de células embrionárias cultivadas e células somáticas diplóides adultas.

MECANISMO BIOLÓGICO

Nas suas dimensões biológicas, a clonagem como reprodução artificial obtém-se sem a contribuição dos dois gametas; trata-se, portanto, de uma reprodução assexuada e agâmica. A fecundação propriamente dita é substituída pela "fusão" de um núcleo retirado de uma célula somática de um indivíduo adulto que se deseja clonar, ou da própria célula somática, com um óvulo desprovido de núcleo, ou seja, do genoma de origem materna. Dado que o núcleo da célula somática traz todo o material genético, o indivíduo obtido possui — salvo possíveis alterações — a identidade genética do doador do núcleo. É esta correspondência genética essencial com o doador que faz com que o novo indivíduo seja a réplica somática ou a cópia dele.

O resultado de Edimburgo verificou-se depois de 277 fusões óvulo-núcleo da célula de doador; apenas oito delas tiveram êxito, ou seja, somente oito das 277 fusões iniciaram o desenvolvimento embrionário, e só um destes oito embriões conseguiu chegar ao nascimento: a ovelha que foi chamada Dolly.

Permanecem de pé muitas dúvidas e perplexidades acerca de vários aspectos da experimentação: por exemplo, a possibilidade de que, en-

* Conferência proferida no *Seminário Internacional Clonagem Humana: Questões Jurídicas*.

tre as 277 células doadoras usadas, houvesse algumas células-tronco, isto é, células dotadas de um genoma não totalmente diferenciado; o papel desempenhado por resíduos de ADN mitocondrial que eventualmente tenham ficado no óvulo materno; e ainda muitos outros a que, infelizmente, os investigadores nem sequer tentaram acenar. Em todo o caso, estamos perante um fato que ultrapassa as formas de fecundação artificial até agora conhecidas, que se realizavam sempre com a utilização dos dois gametas.

Há de se ressaltar que o desenvolvimento dos indivíduos obtidos por clonagem, salvo eventuais e possíveis mutações – e poderiam ser muitas – deveria levar a uma estrutura corpórea muito semelhante à do doador do ADN: este é o resultado mais inquietante especialmente no caso de tal experimentação vir a ser transferida para a espécie humana.

É preciso notar que na hipótese de querer estender a clonagem à espécie humana, desta replicação da estrutura corpórea não derivaria necessariamente uma identidade perfeita da pessoa, considerada a sua realidade psicológica. A alma, constitutivo essencial de cada sujeito pertencente à espécie humana, que é criada diretamente por Deus, não pode ser gerada pelos pais, nem ser produzida pela fecundação artificial, nem ser clonada. Além disso, o desenvolvimento psicológico, a cultura e o ambiente levam sempre a personalidades diferentes; este é um fato bem conhecido no caso dos gêmeos, cuja semelhança não significa identidade. A fascinação popular que acompanha a clonagem, tem de ser pelo menos redimensionada.

Apesar da impossibilidade de incluir o espírito, que é a fonte da personalidade, a extensão da clonagem ao homem já fez imaginar hipóteses, inspiradas pelo desejo de um poder absoluto: replicação de indivíduos dotados de genialidade e beleza excepcional, reprodução da imagem de um “familiar defunto”, seleção de indivíduos sadios e imunes a doenças genéticas, possibilidade de escolha do sexo, produção de embriões previamente selecionados e criopreservados a fim de serem depois transferidos para o útero, como reserva de órgãos etc.

Se tais hipóteses poderiam ser consideradas ficção científica, logo se adiantam as propostas de clonagem, julgadas razoáveis e compatíveis: a procriação de um filho em uma família em que o pai sofre de azoospermia, ou substituir o filho moribundo de uma viúva; até poderíamos encarar estes ca-

Cientificamente, está claro que a clonagem humana reprodutiva é perigosa para a nossa espécie. No entanto, ainda corremos o risco de ela ser feita mesmo assim. Infelizmente, a vaidade do ser humano é ainda mais perigosa do que a clonagem: não resistimos à tentação de fazer algo que podemos, só porque podemos.

...sos como nada tendo a ver com imaginações de ficção científica.

Mas qual seria o significado desta inédita operação, numa perspectiva de aplicá-la ao homem? Como chamar uma técnica, um avanço da ciência totalmente novo para todas as situações até hoje vividas de antiético?

CLONAGEM TERAPÊUTICA

O USO CIENTÍFICO E TERAPÊUTICO DAS CÉLULAS – TRONCO EMBRIONÁRIAS HUMANAS

ASPECTOS CIENTÍFICOS

Uma definição vulgarmente aceita de célula-tronco – embora alguns aspectos requeiram maior aprofundamento – é esta: uma célula que tem duas características:

1 - A propriedade de uma auto-conservação ilimitada, ou seja, o poder de reproduzir-se durante muito tempo sem se diferenciar;

2 - A capacidade de produzir células de transição, com uma limitada capacidade proliferadora, das quais deriva uma variedade de linhas de células altamente diferenciadas (nervo-

sas, musculares, hemáticas etc.). Há cerca de 30 anos, estas células têm constituído um amplo campo de pesquisa, tanto em tecidos adultos como em tecidos embrionários, e ainda na cultura *in vitro* de células-tronco embrionárias de cobaias. Mas a atenção concentrou-se recentemente sobre elas por causa de um novo objetivo alcançado: a produção de células-tronco embrionárias humanas.

AS CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS HUMANAS

A preparação de células-tronco embrionárias humanas (*Embryo Stem Cells*) hoje implica:

1) A produção de embriões humanos e/ou a utilização dos embriões excedentes da fertilização *in vitro* ou criopreservados;

2) O desenvolvimento destes embriões até a fase inicial de blastocisto;

3) A separação do embrioblasto ou massa celular interna (ICM), o que promove a destruição deste embrião;

4) A cultura destas células sobre uma camada nutriente de fibroblastos embrionários de ratos irradiados e num ambiente apropriado, onde se multipliquem e combinem até formar colônias;

5) A repetida subcultura destas colônias, que leva à formação de linhas celulares capazes de se multiplicarem indefinidamente, conservando as características de células-tronco durante meses e anos.

Ainda que estas células-tronco constituam apenas o ponto de partida para a preparação das linhas de células diferenciadas, ou seja, de células com as características próprias dos distintos tecidos (musculares, nervosos, epiteliais, hemáticos, germinais etc.), os métodos para obtê-las ainda estão em fase de estudo; mas a inoculação destas células humanas em cobaias (ratos) ou a sua cultura *in vitro*, em circunstâncias controladas até a sua combinação, demonstraram que elas são capazes de dar origem a células diferenciadas que derivariam, numa evolução normal, dos três extratos embrionários: endoderma (epitélio intestinal, pulmonar, renal etc.), mesoderma (cartilagem, osso, músculo liso e estriado) e exoderma (epitélio neural, epitélio escamoso).

Esses resultados abalaram não só o mundo científico e biotecnológico, mas também os governos federais dos países em todo o mundo, pois são grandes as esperanças de que as aplicações daí derivadas possam realmen-

te aparecer como terapias mais seguras para doenças até então, sem uma cura direta e eficaz. Os Estados Unidos, onde o Congresso foi, há anos, contrário a sustentar com fundos federais pesquisas em que sejam destruídos embriões humanos, cederam após fortes pressões do NIH (*National Institutes of Health*) para obter fundos pelo menos para utilizar as células-tronco produzidas por grupos privados, e as recomendações feitas pelo NBAC (*National Bioethics Advisory Committee*), instituído pelo Governo Federal para o estudo do problema, para que sejam atribuídos fundos públicos não apenas para a pesquisa sobre células-tronco embrionárias, mas também para a sua produção; mais ainda, insiste-se para que seja rescindida de vez a proibição legal vigente relativa ao uso de fundos federais para a pesquisa sobre embriões humanos.

As mesmas pressões na mesma direção de impedir as pesquisas com clonagem terapêutica existem também na Inglaterra, Japão e Austrália.

A CLONAGEM TERAPÊUTICA

O uso terapêutico das células-tronco possuía riscos notáveis, como se constatou em experiências anteriores com ratos, causadores de tumores. Sendo assim, seria preciso preparar linhas especializadas de células diferenciadas; e o tempo requerido para obtê-las não era tão curto. Estas células teriam de ser submetidas a procedimentos prévios para superar a incompatibilidade imunológica. Por estes motivos, foram propostas três vias de clonagem terapêutica capazes de preparar células-tronco embrionárias humanas pluripotenciais com uma informação genética bem definida, para se obter depois a desejada diferenciação:

TÉCNICAS

1. A substituição do núcleo de um óvulo pelo núcleo de uma célula adulta de um determinado sujeito, seguindo-se a evolução do embrião até a fase de blastocisto e a utilização da massa celular interna (ICM) para obter as células-tronco e, a partir destas, as desejadas células diferenciadas.

2. A transferência de um núcleo de uma célula de um determinado sujeito para um óvulo de animal. Caso fosse bem sucedida, a operação deveria permitir – supõe-se – o desenvolvimento de um embrião humano, que seria utilizado como no caso anterior.

3. A reprogramação do núcleo da célula de um determinado sujeito pela fusão do citoplasma da célula-tronco com o carioplasma de uma célula somática. É uma possibilidade ainda em estudo. De qualquer forma, também esta via parece exigir a preparação prévia de célula-tronco a partir de embriões humanos.

Atualmente as pesquisas científicas estão mais inclinadas para a primeira via, que consiste na substituição do núcleo do óvulo pelo núcleo de uma célula adulta para formação de embriões e consequentemente de células-tronco. Algumas linhas de pesquisas americanas desenvolvidas em serviços de fertilização *in vitro* promovem a cultura e manutenção de células-tronco obtidas a partir de embriões excedentes resultantes de tratamentos de infertilidade e utilizados a partir de consentimento das próprias pacientes.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Célula-tronco adulta X Célula-tronco embrionária

Os estudos das células-tronco adultas (ASC - *Adult Stem Cells*) mostraram que existem, em muitos tecidos adultos, células-tronco, mas capazes de dar origem somente a células próprias de um certo tecido. Isto é, não se pensava na possibilidade de uma nova programação delas. Mais recentemente, porém, descobriram-se também em vários tecidos humanos células-tronco pluripotenciais na medula óssea, no cérebro, no mesênquima de vários órgãos e no sangue do cordão umbilical. Células pluripotenciais são células altamente indiferenciadas capazes de dar origem a outros tipos de células, na sua maioria hemáticas, musculares e nervosas. Descobriu-se como reconhecê-las, selecioná-las, ajudá-las a desenvolver-se e levá-las a formar diversos tipos de células maduras por meio de fatores de crescimento e outras proteínas regularizadoras. Aliás, foi já percorrido um notável caminho no campo experimental, aplicando inclusive os métodos mais avançados de engenharia genética e de biologia molecular para a análise do programa genético que opera nas células-tronco, e para a comutação de genes desejados em células-tronco que, implantadas, sejam capazes de devolver a tecidos doentes as suas funções específicas.

No homem, as células-tronco da medula óssea, onde se formam todas as várias linhas de células sanguíneas,

têm como sinal identificador a molécula CD 34; depois de purificadas, são capazes de reconstituir toda a população hemática em pacientes que recebem doses ablativas de radiações e de quimioterapia, e isso numa velocidade proporcional à quantidade de células usadas. Além disso, já existem indícios de como guiar o desenvolvimento de células estaminais nervosas utilizando diversas proteínas.

Todos estes progressos e resultados já alcançados no campo das células-tronco adultas (ASC) fazem com que fiquemos muito esperançosos com relação à possibilidade de utilizar células-tronco embrionárias, já que por meio de estudos iniciais demonstrou-se que estas células são altamente pluripotenciais, com maior poder de diferenciação quando comparadas a células-tronco adultas provenientes da medula óssea e até mesmo do cordão umbilical.

Evidentemente, não é possível ainda confrontar os resultados terapêuticos reais e possivelmente alcançados utilizando as células-tronco embrionárias e as células-tronco adultas. Quanto a estas, estão já em curso, em várias firmas farmacêuticas, experimentações clínicas, que deixam prever bons resultados e abrem grandes esperanças num futuro mais ou menos próximo. Quanto às células-tronco embrionárias, embora várias tentativas experimentais tenham dado sinais positivos, a sua aplicação no campo clínico – devido precisamente aos graves problemas éticos e legais conexos – requer uma séria ponderação e um grande sentido de responsabilidade em face da dignidade de todo o ser humano.

CLONAGEM REPRODUTIVA - SERÁ NECESSÁRIO ?

O nascimento da ovelha Dolly proporcionou uma grande revolução para toda a população e principalmente para cientistas e médicos que lidam com o tratamento da infertilidade e técnicas de reprodução assistida, e não mais do que de repente nos tornamos capazes de copiar, clonar, indivíduos adultos – no caso, uma ovelha – e imediatamente começamos a discutir esta tecnologia aplicada à clonagem de seres humanos, o que gerou muita euforia e discussões intermináveis de problemas éticos. Os governos começaram a se mexer rapidamente, criando normas e leis objetivando a interrupção do crescimento de um fato científico-histórico e que no futuro trará muitos benefícios, não no campo da repro-

dução, mas sim, no campo da terapia de doenças que hoje em dia estão sem cura.

A clonagem para fins reprodutivos será mesmo necessária? Acreditamos que não. O avanço das técnicas de reprodução assistida como a produção artificial de um óvulo em laboratório, chamada de "haploidização de célula somática humana", que já está mostrando resultados satisfatórios em animais, fará com que a indicação da técnica de clonagem seja apenas para fins terapêuticos. A clonagem terapêutica, como está sendo chamada, deve continuar sua evolução, pois terá uma indicação precisa e útil para a população e que já está mostrando resultados práticos e promissores.

Ao contrário, o processo de clonagem reprodutiva, com o objetivo de dar a vida a uma cópia idêntica de um outro ser, ainda é extremamente ineficiente. Devemos nos lembrar que dos 276 embriões manipulados, somente 29 sobreviveram para serem implantados em ovelhas, e, destes, somente um vingou, dando origem à Dolly. E os subprodutos que não vingaram? Nós estamos preparados para lidar com os subprodutos da clonagem em humanos?

Além disso, ainda é muito cedo para dizermos que a clonagem da Dolly "deu certo" – o que é "dar certo"? Ela tem uma duração de vida normal? Ela apresenta alguma predisposição para câncer? Ela se reproduz normalmente? Seus filhos são normais? E os filhos de seus filhos? Quantas gerações de seus descendentes teremos de observar até estarmos convencidos de que a experiência "deu certo"?

Clonar com o propósito de gerar um indivíduo a partir de uma célula somática é uma temeridade, pois não podemos garantir a integridade dos genes desta célula, e assim, dos genes do clone. E, a partir daí, poderemos gerar "monstros", ou pior, clones aparentemente normais, porém carregando em seus genes alguma alteração que só se manifestará a longo prazo. Ao procriarem com outros indivíduos da população, os clones poderão estar disseminando alterações genéticas pela população humana que podem vir a se manifestar somente depois de várias gerações, quando já estarão presentes em um número significativo de pessoas. Então será tarde demais, e o patrimônio genético humano já terá sido alterado de forma irreversível.

Então devemos parar com qualquer experiência de clonagem? Não. Devemos intensificar as pesquisas

nessa área, mas fazendo a exata distinção entre a clonagem reprodutiva, onde um indivíduo inteiro é produzido a partir de uma célula por reprodução assexuada, e a clonagem terapêutica, ou seja, as aplicações científicas e terapêuticas desta mesma tecnologia.

Cientificamente, está claro que a clonagem humana reprodutiva é perigosa para a nossa espécie. No entanto, ainda corremos o risco de ela ser feita mesmo assim. Infelizmente, a vaidade do ser humano é ainda mais perigosa do que a clonagem: não resistimos à tentação de fazer algo que podemos, só porque podemos.

A técnica de haploidização de células somáticas humanas será talvez, em um futuro próximo, a grande saída para a resolução dos problemas éticos e sociais que cercam a técnica de clonagem reprodutiva e, com isso, a clonagem terapêutica, que realmente é necessária, possa se desenvolver mais rapidamente.

ABSTRACT

The author describes scientifically the meaning of the word "cloning", as well as he analyzes the repercussion on the ewe Dolly's birth and the reasons why this fact has meant a technological progress for the scientific world, disturbing the public opinion, besides having provoked the posture of both national and international commissions and authorities on the above-mentioned theme.

He discusses on the process of the therapeutic cloning found out from the stem cells, detailing the utilized techniques for its achievement.

The author differs the therapeutic cloning from the reproductive one, alerting to the possible consequences and reflexes from unsuccessful experiments utilized in the cloning of human beings.

He still stresses the importance of the therapeutic cloning to humanity. However, he alerts to the hazards which permeate the reproductive cloning, taking into account the human vanity which is even more dangerous to our species than the cloning itself.

KEYWORDS – Molecular biology; genetics; artificial fecundation; therapeutic cloning; reproductive cloning.

Roger Abdelmassih é Médico especialista em reprodução humana, São Paulo-SP.