

DESTAQUE

CLONAGEM

Nasceram os primeiros primatas clonados com a técnica da ovelha Dolly

São duas pequeninas fêmeas que nasceram há cerca de 50 dias. São o resultado “de carne e osso” do sucesso da equipa de cientistas da China que conseguiu ultrapassar a barreira técnica que impedia o “fabrico” de clones de primatas

Andrea Cunha Freitas

Não sabemos se é *Zhong Zhong* ou *Hua Hua* que, nas imagens do vídeo, tenta uma fuga da incubadora, empurrando as paredes transparentes da caixa. Sabemos apenas que estes dois pequeninos e magricelas macacos são os primeiros clones de primatas criados com a mesma técnica, transferência de células somáticas, que fez nascer a famosa ovelha *Dolly*. Está tudo num artigo publicado ontem na revista *Cell*.

A primeira reacção às imagens de *Zhong Zhong* e *Hua Hua* pode ser um sentimento de ternura perante aqueles olhos pretos bem abertos e pelos despenteados a espreitar na dobra de um cobertor. A segunda pode ser medo do futuro. Nasceram na China e os cientistas que os criaram asseguram que o seu único objectivo é servir para “benefício humano”. São os modelos animais ideais para o estudo de doenças, como a Parkinson e a Alzheimer, argumentam os seus criadores. É “só” isso. Sobre o medo de estarmos a assistir a um decisivo passo que nos levará até clones humanos, tentam sossegar-nos com a resposta: “Com estes modelos, não precisamos de clones humanos.”

Zhong Zhong e *Hua Hua* não são os

primeiros clones de primatas não-humanos. *Tetra*, um macaco *Rhesus* também fêmea, que nasceu em 1999 nos EUA, foi o primeiro. No entanto, este foi o resultado do recurso a uma técnica mais simples. A abordagem é idêntica ao processo que se observa com o nascimento (natural) de gémeos idênticos.

A equipa de cientistas da Academia Chinesa de Ciências escolheu a espécie *Macaca fascicularis* (muito usada como modelo animal na investigação), para as experiências com recurso à mesma técnica que, em Julho de 1996, fez nascer a ovelha *Dolly*. Mas o processo não foi simples, segundo explicaram na conferência de imprensa organizada pela revista *Cell* sobre o artigo.

“Difícil e delicado” processo

A mais famosa ovelha do mundo (que morreu há quase 15 anos) foi o resultado de um processo que consistiu na introdução do ADN de uma célula adulta (uma célula mamária) num ovócito já esvaziado dos seus genes e que foi forçado a desenvolver-se. A técnica chama-se transferência nuclear de células somáticas (TNCS, na sigla em inglês). O método foi usado em cerca de 20 espécies, desde a vaca e porco, passando pelo coelho e rato, entre outras, mas os primatas não-humanos

pareciam ser resistentes à TNCS.

Assim, a equipa começou por otimizar a técnica de TNCS recorrendo a novas tecnologias que permitem visualizar melhor o núcleo do ovócito. Depois, *Zhong Zhong* e *Hua Hua* não foram criadas a partir de células adultas, mas de outro tipo: células fetais diferenciadas chamadas fibroblastos. Mas, ainda assim, havia problemas.

Os cientistas mergulharam no campo da epigenética e perceberam que a transferência do núcleo somático podia ser reprogramada através de uma combinação de factores epigenéticos que activam genes necessários para o desenvolvimento de embrião. Assim, conseguiram aumentar a percentagem de embriões que se transformava em blastocistos [um embrião com cinco ou seis dias de vida já formado por muitas células] que antecede a transferência para o útero de uma fêmea. Esta tecnologia da epigenética tem apenas cerca de dois ou três anos, notou Muming Poo, um dos autores do artigo, para justificar as mais de duas décadas de impasse desde a ovelha *Dolly*. “Aplicamos uma nova tecnologia a um velho problema”, resumiu.

79 embriões, seis grávidas

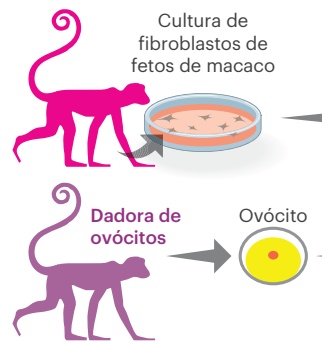
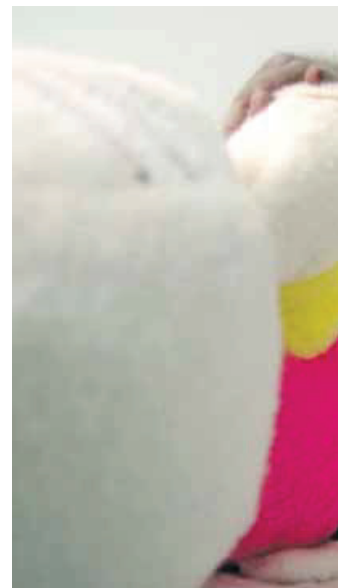
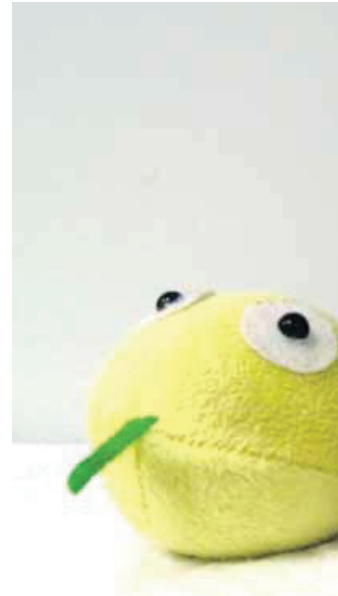
“Com este método optimizado, conseguimos 79 embriões bem desenvolvidos”, contou ainda o cientista.

Os embriões, acrescentou, foram implantados em 21 fêmeas e seis ficaram grávidas. O final da história é previsível: duas levaram a gravidez até ao termo. E, assim, nasceram *Zhong Zhong* e *Hua Hua*.

Os “bebés” estão juntos numa incubadora e são alimentados a biberão. Para já, mostram um desenvolvimento físico e mental normal. “Não há quaisquer sinais de anormalidades.” Logo que saíam da “unidade de cuidados intensivos”, os animais serão submetidos a vários testes.

O desenvolvimento do cérebro será um dos aspectos que vão merecer especial atenção. Paradoxalmente, os cientistas estão interessados em descobrir as diferenças entre estes clones que partilham o mesmo ambiente, os mesmos brinquedos, os mesmos cuidadores. Assim, veremos como o ambiente importa na biologia.

Mas a principal missão de *Zhong Zhong*, *Hua Hua* e dos clones que se seguirão será contribuir para o estudo de doenças humanas. Além da vantagem de serem os animais mais próximos dos humanos (em termos evolutivos), a técnica usada nestas experiências permite ligar e desligar genes, bem como introduzir mutações, “construindo” modelos à medida das necessidades da medicina. As doenças que se sabe estarem as-



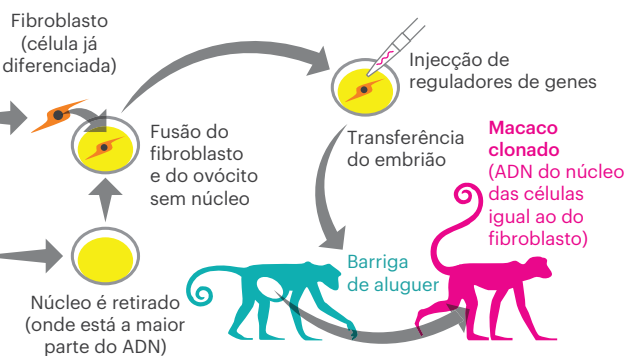
Fonte: revista *Cell*



QIANG SUN/MU-MING POO/ACADEMIA CHINESA DE CIÊNCIAS



Hua Hua (em cima) e Zhong Zhong (em baixo) são nomes formados a partir da palavra chinesa “Zhonghua” (que significa “nação chinesa”). Nasceram há menos de dois meses e têm o mesmo ADN nos seus cromossomas



PÚBLICO

sociadas a mutações genéticas terão prioridade, segundo os cientistas, que acreditam que a estreia destes “modelos” será na área das doenças neurodegenerativas, como a Parkinson e Alzheimer. Depois virá o resto. Podem ser “produzidos” macacos com doenças metabólicas, cancro, imunodeficiências, entre outras.

Na conferência de imprensa, a primeira pergunta era previsível: “A técnica pode ser usada com células humanas, em humanos?” “Sim”, respondeu Muming Poo, sem hesitar, confirmando que “as barreiras técnicas foram ultrapassadas e, assim, em princípio, podem ser usadas em humanos”. Mas, apressou-se a acrescentar: “A razão para termos quebrado esta barreira é produzir modelos animais que serão úteis para a medicina e saúde humana. Não existe qualquer intenção, da nossa parte, de aplicar este método a humanos.”

Depois, outras curiosas perguntas. Quanto tempo demora a fazer um clone de um primata não-humano? “Cerca de nove meses, dois ou três para a parte de preparação das células e cinco ou seis para a gestação.” Quanto custa cada clone? “Sem contar com o custo das infra-estruturas, equipamentos e recursos humanos, cada clone custará cerca de 50 mil dólares [40 mil euros] a fazer.” Qual será a primeira doença que vão estudar com este modelo animal? “O mais fácil será começar com a Parkinson. Mas podemos fazer uma centena de modelos úteis diferentes.” Quantos clones conseguem produzir por ano? “Atualmente, dois ou três. Mas há planos do Governo para expandirmos as nossas instalações pelo menos dez vezes. Se isso acontecer, dentro de cerca de cinco anos, podemos conseguir produzir 20 ou 30.”

No final da conferência voltou a preocupação com a clonagem humana. “Temos, juntos, de ver qual deve ser a auto-regulação dos cientistas e quais serão as regras impostas pelos Governos. As duas são importantes”, defenderam os cientistas. “A preocupação é normal”, admitiu ainda Muming Poo que, num comentário final, referiu: “A minha maior esperança é que a sociedade perceba que o nosso trabalho com primatas não-humanos é para ser usado para benefício humano.”

acfreitas@publico.pt

O clone Dolly, a ovelha mais famosa do mundo, nasceu em 1996 com a técnica de transferência nuclear de células somáticas



Os primos (afastados) de Dolly



Comentário
João Ramalho-Santos

Quando se anuncia uma descoberta científica marcante, uma das reacções comuns de investigadores é educadamente referir condicionalismos, sublinhar (ainda e sempre) a importância da reprodutibilidade. O famoso “sim, mas...” que exaspera tanto a comunicação social como amigos e familiares.

Nascida em 1996, uma única ovelha chamada Dolly “obrigou-me” a ensinar aos meus alunos o contrário daquilo que tinha aprendido. Ótimo! É essa a essência do processo científico, desde que assente em provas. Afinal, o desenvolvimento não era uma seta temporal inevitável, seria possível reprogramar uma célula de um indivíduo adulto de modo a gerar um novo ser, geneticamente idêntico. Um clone. É de notar que a comunidade científica só aceitou verdadeiramente esta possibilidade dois anos depois, com a clonagem de murganhos/ratinhos (Wakayama, 1998), a que se seguiram várias outras espécies. Um símbolo, mesmo a Dolly, só vale se deixar descendência.

Se no final do século XIX as experiências de partenogénese de Jacques Loeb geraram títulos como “Explicada a Imaculada Conceição”; no final do século XX a clonagem tornou-se tão prevalente (e polémica) que foi criada a expressão “transferência nuclear somática” de modo a tornar o estigma associado à palavra. Questões éticas relacionadas com a clonagem humana (apesar das óbvias diferenças físicas encontradas entre clones e “originais”), e o peso da gestão de expectativas foram pretexto para

acessos debates. Só que, tal como os ensaios de Loeb, a transição para outras espécies não foi linear. As taxas de sucesso na clonagem são baixas, entre 10% e menos de 0,1%, dependendo das espécies. E, como o processo implica acesso a oócitos e gestação de substituição, ensaios em humanos ou primatas não-humanos são um desafio, tanto ético como financeiro.

Não deixa de ser revelador que, no auge da polémica, a revista *Science* tenha publicado um artigo (Simerly, 2003) a sugerir que seria impossível clonar primatas, usando macacos *Rhesus* (*Macaca mulatta*). Ou seja: publicava-se o que investigadores não conseguiram fazer, algo muito raro. Mas, 15 anos depois e usando outro modelo (*Macaca fascicularis*), o grupo de Qiang Sun relembra o quão arriscado é este tipo de afirmações.

Mas (e lá vem o “mas”), os macacos Hua Hua e Zhong Zhong foram clonados a partir de células de um feto abortado, não de células adultas. As experiências equivalentes à Dolly (usando a abordagem de Wakayama), para além de vários abortos espontâneos, deram origem a duas crias que, nascidas de cesariana, sobreviveram três e 30 horas. Claramente este é um passo importante (e um progresso enorme em relação a 2003), mas não é (ainda) o macaco-Dolly. Estamos é mais perto. Mas de quê? Não necessariamente de clonar humanos ou primatas em riscos de extinção (outra discussão complexa), mas de perceber melhor o processo de reprogramação celular em primatas, e de tentar utilizá-lo em medicina regenerativa em paralelo com as, bem mais fáceis de obter, células pluripotentes induzidas. Sobretudo: estamos mais perto de discutir a próxima surpresa.

Biólogo do Centro de Neurociências e Biologia Celular e Departamento de Ciências da Vida, Universidade de Coimbra