

# CONIC SEMESP

16º Congresso Nacional de Iniciação Científica

**TÍTULO:** QUIMERAS NO FUTURO DA ENGENHARIA GENÉTICA

**CATEGORIA:** CONCLUÍDO

**ÁREA:** CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE

**SUBÁREA:** BIOMEDICINA

**INSTITUIÇÃO:** CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS

**AUTOR(ES):** NATALIA PEREIRA BORGES

**ORIENTADOR(ES):** ERIK CENDEL SAENZ TEJADA

Realização:

**SEMESP**

sindicato das mantenedoras de ensino superior



Apoio:

 **ENIAC**  
Educação Básica e Superior

# Quimeras no futuro da engenharia genética

## 1. Resumo

O avanço de pesquisas na genética vem trazendo inúmeras possibilidades de tentativas de tratamentos e curas para doenças hereditárias e/ou degenerativas. Apesar de pouco divulgado, vários cientistas vem trabalhando na hibridização de células de espécies entre humanos e animais, a fim de encontrar o caminho para um novo método de produzir órgãos saudáveis. Entretanto, a ciência está avançando rapidamente e questões éticas ainda proíbem certas práticas de manipulação homem-animal. O futuro da engenharia genética está muito próximo a depender de diferentes vias de experimentos para se chegar a espécimes resistentes modificadas, entre elas, a criação artificial de quimeras.

**Palavras-chave:** ética, experimentos, genética, híbridos, quimera

## 2. Introdução

Não é tão simples identificar uma pessoa para saber se ela tem quimerismo ou não. Há vários estudos de diferentes tecidos do corpo para identificação do DNA quimérico.

Cientistas criam quimeras em laboratório a fim de ter como principal objetivo, a erradicação de algumas doenças.

A cada século que se passa, patologias novas vão surgindo, e junto a elas, novas curas e tratamentos. A ciência sempre dependeu de testes e experimentações em seres vivos para se obter um resultado eficaz compatível em combater certas enfermidades. Para suprir e diminuir o uso contínuo e prolongado de fármacos durante a vida, cientistas estão envolvidos em pesquisas com quimera a fim de fazer desta, uma substituição para uma possível patologia hereditária.

Para isto, deve-se considerar fatores de hibridização, casos naturais e artificiais de quimeras existentes, tipos de experimentos, ética de utilização e riscos físicos de se sintetizar células artificialmente.

Apesar de os avanços na tecnologia científica estarem cada vez mais futuristas, o conselho de ética proíbe certas práticas que tratariam ou curariam por

absoluto uma patologia, pois em contrapartida, seria possível gerar animais com características humanas e vice versa, e/ou seres sem identidade.

### **3. Objetivos**

A finalidade deste trabalho visa destacar a importância do uso de quimeras para fins terapêuticos e transplante de órgãos num futuro próximo, considerando a ética perante restrições que evitem experimentos exagerados que não cumpram apenas função terapêutica.

### **4. Metodologia**

A presente obra representa, no geral, uma revisão da literatura baseada no assunto abordado em questão, nas quais foi realizado no período de setembro de dois mil e quinze a julho de dois mil e dezesseis. A pesquisa deriva-se de publicações em bancos de dados eletrônicos, em sua maioria traduzidos, visto que não há muito sobre o assunto em revistas nacionais.

### **5. Desenvolvimento**

#### **5.1. O que são quimeras?**

Uma quimera é simplesmente uma única pessoa (ou animal) feita de células a partir de duas pessoas (animais) diferentes. O que ocorre é uma mutação genética, que acontece quando dois óvulos fecundados se unem nos primeiros momentos da gestação. O evento seguinte será um embrião formado a partir de dois grupos de células com material genético distinto.<sup>3</sup>

Portanto, um mesmo indivíduo pode possuir, por exemplo, células do primeiro óvulo fecundado nos cabelos e células do segundo óvulo na pele. Isso significa que, durante a gestação, um embrião absorveu o outro, dando origem a somente uma prole. As consequências podem ser, por exemplo, o indivíduo pertencer a mais de um grupo sanguíneo, que é o quimerismo sanguíneo, o mais comum, mas também pode ser do tipo quimerismo imunitário, quimerismo por irradiação ou o hermafroditismo onde o mesmo indivíduo possui células masculinas e células femininas.

Quimeras começam como dois ovos separados fertilizados por dois espermatozoides separados. Em vez de crescer em pessoas separadas, os dois grupos de células se fundem e acabam como uma única pessoa. Nada de ruim acontece porque as células nesta fase são totalmente indefinidas. Elas têm o potencial para se tornar nada específica. Assim, a quimera se desenvolve normalmente. À medida que o embrião cresce, algumas células se tornam fígado, outros de sangue, etc., pois as células têm que DNA dos gêmeos é totalmente aleatória.

Você pode ser uma quimera cujo sangue tem um DNA e cuja pele tem outro. Ou aquele cujo sangue e pele têm o mesmo DNA. Ou mesmo uma quimera cujo sangue e pele são ambas composta de ambos os DNAs. Não podemos prever quais as células terão que DNA. E isso é o que faz a interpretação de um teste de DNA tão complicado.<sup>3</sup>

Ser uma quimera nata é um acometimento extremamente raro na população humana e somente 40 casos foram registrados até o presente momento.

## **5.2. Origem do conceito de quimera**

Remontam, pelo menos, à Antiguidade Clássica, os exemplos de várias figuras mitológicas, muitas vezes deuses ou semideuses, que retratavam entes híbridos, ou seja, uma combinação de outros seres, os quais eram dotados de determinados atributos ou simbolizavam qualidades específicas. Essa designação acabou por ser adotada para designar genericamente outros tipos de seres fantásticos, cujos corpos eram a combinação de dois ou mais animais conhecidos.

## **5.3. Descobrimto**

As quimeras humanas foram descobertas inicialmente graças à fenotipagem sanguínea, pois algumas pessoas possuíam dois tipos de sangue diferente. Muitas delas eram quimeras sanguíneas, gêmeos não idênticos que compartilharam um fornecimento de sangue no útero. Quando não aplicado a gêmeos, pensava-se que as células sanguíneas provinham de um gêmeo que pereceu durante a gestação. Embriões gêmeos partilham frequentemente sangue na placenta, permitindo a troca de stem cells sanguíneas e sua introdução na medula óssea do gêmeo receptor.

## **5.4. Casos de destaque**

O primeiro caso de quimerismo mais conhecido entre humanos, é a história de Lydia Fairchild.

Em 2002, Lydia e seu marido, Jamie Townsend, decidiram se separar. Com dois filhos desse relacionamento e o terceiro a caminho, a americana, então com 26 anos, resolveu pedir alguns benefícios ao governo. Entre os diversos documentos solicitados, era preciso apresentar um exame de DNA para comprovar que as crianças eram realmente de Lydia e Jamie. O exame de DNA comprovou que Jamie Townsend era o pai das crianças, porém, para a surpresa de todos, o teste não indicava Lydia Fairchild como a mãe de seus filhos. Mesmo apresentando fotos das gestações, fotos da sala de parto e um testemunho do obstetra, o governo considerou que todos aqueles dados poderiam ser fraudados, acreditando então no exame de DNA e afastando a mãe de seus filhos. O que os exames apontavam é que Lydia tinha mais chances de ser a tia do que a mãe de seus filhos. O problema é que a mulher não tinha nenhuma irmã. Foi então que o advogado da mulher desvendou o mistério ao consultar fontes especializadas e encontrar um caso semelhante em 1998, que envolvia uma mulher de 52 anos chamada Karen Keegan. A condição genética de Keegan foi descoberta quando ela precisou de um transplante de rim e seus filhos fizeram exames para checar se eram doadores compatíveis com a mãe. Porém, os testes revelaram que o material genético dos filhos não correspondia ao de Karen.<sup>1</sup>

Apesar de ser uma condição extremamente rara, há ocorrências também entre os animais. Um caso muito popular de quimerismo entre animais é a gata Vênus, na qual os pelos de sua cabeça e os olhos apresentam colorações diferentes visualmente divididas. Na parte direita, os pelos são pretos e o olho é verde, já na esquerda, a pelagem é castanha e o olho, azul. Isso acontece porque cada parte tem o material genético diferente. Em outras situações isso pode ocorrer no corpo inteiro, como no periquito Twinzy, que possui seu corpo metade verde, metade azul, e a cabeça metade branca e metade amarela. Também há a lagosta nomeada de Halloween, por ter o corpo metade laranja e metade em preto.

### **5.5. Originando tecido quimérico**

Existem maneiras diferentes de gerar quimeras em um indivíduo, incluindo mistura de células embrionárias de dois indivíduos, transplante de tecidos fetais ou adultas de um indivíduo para outro indivíduo, ou enxerto de células-tronco

embrionárias ou seus produtos diferenciados para outro indivíduo. Por exemplo, dois embriões pré-implantados geneticamente distintos de 8 células de rato cuja zona pelúcida foram removidas podem ser unidos em uma placa de cultura de tecido e, em seguida, cultivados *in vitro* para formar um único blastocisto. A transferência do então blastocisto no útero de uma mãe adotiva, muitas vezes resulta em um rato com células somáticas e germinais de ambos os genótipos, um assim chamado agregado de quimera.<sup>4</sup>

Tecido quimérico também pode resultar a partir de tratamentos clínicos de doença. Um paciente que recebe um órgão ou tecido em um transplante bem sucedido (por exemplo, medula óssea) teria provavelmente os tecidos doadores adultos obtidos a partir de um indivíduo geneticamente diferente, isto é, este paciente seria uma quimera de medula óssea.

## **5.6. Aplicação entre humano/animal**

A derivação de células humanas embrionárias criou a oportunidade de utilizar essas células pluripotentes para gerar quimeras humano-animal. Animais de laboratório são rotineiramente usados para modelar a biologia humana e da doença, mas não são humanos e, portanto, não pode replicar totalmente a fisiologia humana.<sup>4</sup> Assim, o objetivo principal da pesquisa do humano-animal quimera é produzir características celulares humanas em animais.

O animal portador do tecido humano pode então ser analisado para investigação de tratamentos específicos ou processos biológicos em experimentos de doença em indivíduos humanos. O público em geral e a maioria dos cientistas pode não perceber que quimeras de humanos e animais têm sido rotineiramente produzidas por décadas e são gerados diariamente em laboratórios de pesquisa biomédica em todo o mundo.

Em 1984, os geneticistas britânicos produziram um "geep" quimérico criada pela combinação de embriões de cabra e ovelha. Este, por sua vez, era estéril, e só viveu até a idade adulta. E no século XXI, os cientistas produziram um número de coelhos cujo sangue continha células humanas.<sup>6</sup>

As descrições dos animais quiméricos, cuidadosamente criados através da mistura de células parentais. Categorias de investigação experimental agora estão fazendo uso de quimeras humano-animal. Trabalhos recentes tem usado embrião de rato como um sistema *in vivo* para testar o potencial de células pluripotentes

humanas: criação de quimeras por microinjeção de hESCs ou iPSCs em uma mórula de rato e analisar o embrião quimérico pouco depois.<sup>4,6</sup> Uma vez que estas experiências foram limitadas a embriões iniciais (10 dias, dentro do limite permitido para a investigação em embriões humanos), é possível que o sistema nervoso central de tecido contendo as células tanto de ratinho e humanos será encontrado nesta quimera.

O objetivo a longo prazo da primeira abordagem é fazer crescer órgãos obtidos exclusivamente a partir de células humanas em um animal quimérico, como um porco, que poderia, potencialmente, ser utilizado para a transplantação de órgão.<sup>4</sup>

Uma das estratégias para gerar quimeras de rato-humano é colocar hepatócitos primários humanos numa matriz seguido por enxerto sob a cápsula do rim do rato. Estes modelos quimeras de ratinho-humano têm sido úteis para o estudo de infecções pelo vírus da hepatite humanos e respostas metabólicas específicas do fígado humanas a drogas.

Entre as formas mais eticamente carregada de quimerismo humano-animal são aqueles que incorporam neurônios humanos no sistema nervoso central do hospedeiro. Quimeras neurais humanas e animais foram gerados de duas maneiras fundamentais: (1) as células do cérebro de fetos humanos são usados diretamente, cultivados como neuroesferas isolando células-tronco/progenitoras neurais, ou usando marcadores da superfície celular transplantados para animais embrionárias ou recém-nascidos; (2) células embrionárias humanas são diferenciadas em células precursoras neurais ou neurônios diferenciados in vitro e depois transplantados para embrião do animal, recém-nascido ou adulto. O local de transplante é tipicamente um ventrículo do cérebro, proporcionando o acesso a grandes áreas de enxerto do SNC, mas estas células podem também ser transplantadas diretamente no tecido neural do hospedeiro.<sup>4</sup>

Extensão neuronal e quimerismo cerebral das células gliais origina-se utilizando tecido de cérebro fetal humano transplantado diretamente, como uma suspensão de célula única, ou primeiramente, cultivadas in vitro como uma monocamada ou como neuroesferas, para as vesículas cerebrais do cérebro de ratos fetais wild-type. Tecido cerebral fetal humano também foi dissociado e, em seguida, classificados para a atividade de células-tronco do sistema nervoso central humano, utilizando anticorpos que agregam células estaminais hematopoiéticas.

Neurônios humanos diferenciados foram encontrados em todos os neurônios do cérebro do ratinho-humano quimera até sete meses após o transplante. Para investigar a capacidade de células de cérebro fetal humano enxertar um cérebro primata, quimeras de humano-macaco foram gerados por transplante de células estaminais neuronais fetais humanas nos ventrículos cerebrais fetais laterais de macacos. A análise do cérebro do hospedeiro um mês após o transplante revelaram a presença de neurônios e células gliais humanas e células indiferenciadas de doadores.<sup>1,4</sup>

As células-tronco embrionárias humanas também têm sido uma fonte de células progenitoras neurais e neurônios diferenciados para testar a sua capacidade de incorporar no sistema nervoso central em desenvolvimento ou de animal adulto.<sup>1,4</sup>

Recentemente, os neurônios motores derivados de células embrionárias humanas gerados in vitro, foram transplantadas para as medulas espinhais de embriões de galinha e de medula espinhal de ratazana adulta.<sup>4</sup> Os neurônios motores humanos foram capazes de incorporar rapidamente na medula espinhal do embrião de galinha, reter marcadores do neurônio motor, e estender axônios da medula espinhal para os tecidos periféricos (ou seja, músculos). O neurônio motor humano foi enxertado na medula espinhal de ratos adultos e estes foram capazes de sobreviver por até 6 semanas, mas não estava claro se os axônios foram estendidos para os tecidos periféricos.

A soma destas conclusões sobre neurônios de quimeras humano-animal é que as células neurais podem incorporar-se ao sistema nervoso central do animal hospedeiro, diferenciar-se em subclasses neuronais específicas, e executar funções neuronais. Isto levanta a possibilidade de utilização de quimeras neurais humanos e animais para estudos de desenvolvimento neural humano, doenças neuro - degenerativas, e no desenvolvimento de drogas terapêuticas.

Um cérebro quimera pode ter consequências graves. Por exemplo, sabemos que o arranjo de diferentes regiões do cérebro pode ser crucial para a sua função, mas a presença de tecido estranho, sendo dirigido por diferentes genes que transportam um modelo diferente, pode arquitetar uma desordem. Talvez quimerismo possa perturbar o equilíbrio.<sup>5</sup>

## **5.7. Ética**



Do ponto de vista ético, dois caminhos de pesquisa são particularmente interessantes: a criação de órgãos humanos completos em animais, e a geração de sistema nervoso central.

É sempre possível dizer que há mudanças hereditárias e estas têm sido demonstradas nos experimentos realizados até agora, mas isso não prova que isso nunca vai acontecer.

Para tomar decisões eticamente apropriadas sobre se as linhas específicas de investigação devem ser realizadas, temos de tentar responder às seguintes quatro perguntas: O que sabemos? O que nós queremos? O que nós somos capazes de fazer? O que deveria ser feito? As respostas às três primeiras questões são relevantes, mas não decidir, a resposta à quarta questão, é crucial. Por exemplo, podemos saber algo sobre as atitudes das pessoas para com vários aspectos da pesquisa, mas inferências diretas sobre estas atitudes não podem ser feitas, uma vez que pode ser baseada em informações incorretas ou enganosas, que os cientistas têm a responsabilidade de corrigir.

Não podemos nos apegar cegamente à experiências e pesquisas em demorado, sem pensar num futuro distante e em todas as circunstâncias que poderiam ocorrer caso nossa ciência passasse dos limites da experimentação.

A ciência é conveniente desde que usada na responsabilidade de não interferir na criação de outras raças. É claramente óbvio que a ciência use suas pesquisas para prolongar a vida da espécie humana, pois sobrevivemos a muitas epidemias graças ao avanço tecnológico que os cientistas conseguiram na área médica, mas com uma grande capacidade sempre há uma grande responsabilidade, afinal, poderíamos, sem querer, no luxo de resolver certos tipos de problemas, criar outros.

O foco principal da ética é conflitos de valores, tomadas em um sentido amplo, não técnica, inclui interesses, direitos, liberdades e obrigações.

A resposta para a pergunta "o que deve ser feito" tem de ser informada pelas respostas aos anteriores, mas decidir, com base em valores em jogo, é fundamental em importância normativa.<sup>2</sup>

Os problemas éticos surgem num contexto de crenças e valores. Se as pessoas têm crenças diferentes sobre as tendências atuais e futuras, e não se quer alcançar e / ou evitar os mesmos objetivos, eles terão uma visão de forma diferente. O que é um problema para uma pessoa pode não ser para outras.

É necessário tempo, então, para diálogos entre os diferentes intervenientes, incluindo pesquisadores, reguladores, pacientes e organizações. Em geral, as questões não podem ser resolvidas de uma vez por todas, pela simples razão de que a investigação está se desenvolvendo rapidamente, valores e preferências mudam, e assim, fazer a percepção de riscos e benefícios.<sup>2</sup>

Aqueles que estão preocupados devem ser autorizados a expressar as suas preocupações e, nesse sentido participar na definição das pesquisas.

O advento das células-tronco pluripotentes e o uso da pesquisa quimera descobriram novos desafios éticos, mas com estas abordagens de lado, a pesquisa deve ser capaz de continuar sem uma regulamentação excessiva.

## **6. Resultados**

Criar uma quimera em laboratório pode não parecer tão estranho moralmente e eticamente colocando em questão no nosso tempo presente, porém, sabemos que um dia a ciência ultrapassa os limites do poder, pois hora ou outra cria-se mais e mais possibilidades inusitadas de novas tecnologias para salvar e recriar vidas. E ter uma mistura autorizada entre animal e humano, nos faz pensar em direitos, crenças e consciência, afinal, ainda não se pode responder até que ponto chegaríamos para uma transformação humano-animal para suprir nossas necessidades vitais-patológicas.

## **7. Considerações finais**

Trabalhar com pesquisa de quimeras pode ser extremamente eficaz em um futuro próximo na área genética. Porém concluímos que sua aplicação envolve questões éticas e morais, e que a ciência não pode simplesmente criar uma fábrica de quimeras apenas por conveniência.

Tudo deve ser, além de muito bem estudado, aplicado com responsabilidade para que na engenharia genética, não lutemos para com nós mesmos, humanos, a fim de um espaço em uma competição de “raças” inventadas pelo próprio homem.

## 8. Fontes consultadas

1. Behringer R. Humano-animal: quimeras na investigação biomédica. [Internet]. [Acessado 2016 março]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590907000872&usg=ALkJrhiKQS5ghFzRfESja08L2ICZc0KDHA>
2. Hermerén G. Considerações éticas em pesquisa de quimera. [Internet]. [Acessado 2016 março]. Disponível em: <http://thenode.biologists.com/ethical-considerations-in-chimera-research/discussion/>
3. Murphy E. DNA nas franjas: gêmeos, quimerismo e ADN sintético. [Internet]. [Acessado 2015 outubro]. Disponível em: [http://www.geneticsandsociety.org/article.php%3Fid%3D8913&usg=ALkJrhhpYCpRSJaBVy5pM8kJHMD7wX\\_gSw](http://www.geneticsandsociety.org/article.php%3Fid%3D8913&usg=ALkJrhhpYCpRSJaBVy5pM8kJHMD7wX_gSw)
4. The Tech Museum of Innovation. Chimeras, Mosaics, and Other Fun Stuff. [Internet]. [Acessado 2016 março]. Disponível em: <http://genetics.thetech.org/ask/ask443>
5. Robson D. Is another human living inside you? [Internet]. [Acessado em 2015 outubro]. Disponível em: <http://www.bbc.com/future/story/20150917-is-another-human-living-inside-you>
6. Edwards S. One Person, Two Sets of DNA: The Strange Case of the Human Chimera. [Internet]. [Acessado em 2015 novembro]. Disponível em: <http://pictorial.jezebel.com/one-person-two-sets-of-dna-the-strange-case-of-the-hu-1689290862>