

BIOLOGIA / GENÉTICA

# Uma linhagem bem enraizada

Rodrigo de Oliveira Andrade

Células-tronco embrionárias neuronais  
formando redes neurais, vistas em  
microscopia de fluorescência



## Institucionalização da genética humana na USP ajudou a formar grupos de excelência no Instituto de Biociências

“**E**les estão nascendo!”, disse eufórica uma das alunas da geneticista Mayana Zatz ao entrar em sua sala no Centro de Estudos do Genoma Humano (CEGH), em um prédio anexo ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP). Ela se referia aos filhotes de duas cadelas da raça golden retriever, ambas portadoras de distrofia muscular, uma doença neuromuscular que leva à fraqueza progressiva dos músculos e à impossibilidade de locomoção. Os cães fazem parte de um estudo com células-tronco, um braço importante dos esforços de pesquisa do CEGH, ao lado de estudos mais tradicionais, como os ligados ao genoma humano. “Injetamos células-tronco nos cães com distrofia na tentativa de reverter os efeitos da doença”, explica Mayana. Em um estudo anterior com cães da mesma raça,

seu grupo observou que alguns animais carregavam genes que neutralizavam os efeitos negativos da mutação responsável pela distrofia. Os cães tinham a alteração genética associada à doença, o que os impedia de produzir a distrofina, proteína importante para a manutenção da integridade dos músculos. Nenhum deles, contudo, apresentou os sinais clássicos da distrofia, como dificuldade para andar.

As doenças neuromusculares talvez sejam as primeiras a se beneficiar dos estudos com células-tronco, acredita Mayana. No caso da distrofia muscular, ela explica, há uma degeneração do músculo e, apesar de haver muitos músculos no organismo, é mais fácil substituir a área do tecido afetada do que fazer um novo músculo com as células-tronco. Em 2012, o grupo de Mayana concluiu que injeções de células-tronco humanas adultas, combinadas com doses diárias de um fator de crescimento, podem ser uma alternativa possível para o tratamento de distrofias musculares progressivas em camundongos. No estudo, publicado na revista *Stem Cell Reviews and Reports*, eles relataram que a combinação não gerou novos músculos, mas diminuiu a inflamação e a fibrose nos existentes.

As pesquisas bem-sucedidas de Mayana no campo das células-tronco e em outras áreas da genética a transformaram em uma das cientistas brasileiras de maior visibilidade no mundo. Professora do Instituto de Biociências, a geneticista está desde 2000 à frente do CEGH, um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) criados com financiamento da FAPESP. Ao todo, o grupo de Mayana já atendeu mais de 20 mil pessoas com doenças neuromusculares. “É a maior amostra do mundo estudada em um mesmo centro”, diz. “Estamos hoje seguindo a segunda geração desses pacientes.” O trabalho de pesquisa e atendimento assistencial desenvolvido no CEGH é uma das heranças deixadas pelo geneticista Oswaldo Frota-Pessoa, morto aos 93 anos em 2010. Um dos pioneiros da genética humana e médica no Brasil, ele

foi orientador de iniciação científica de Mayana na década de 1960. À época, ele já atendia pessoas com uma variedade de doenças genéticas. “Para ele, os pacientes ajudavam a gerar novas pesquisas e as novas pesquisas tinham de ajudar os pacientes”, conta Mayana. “Frota-Pessoa formou todos os geneticistas médicos da minha geração e da que me antecedeu.”

Nascido no Rio de Janeiro em 1917, Frota-Pessoa estudou história natural na Universidade do Distrito Federal.

Em 1941, graduou-se na antiga Universidade do Brasil. Ainda no Rio, começou a colaborar com os geneticistas da USP, liderados por André Dreyfus, um dos responsáveis pela vinda ao Brasil do russo naturalizado norte-americano Theodosius Dobzhansky, da Universidade de Columbia, nos Estados Unidos, introdutor do estudo da genética das drosófilas (a mosca-da-fruta) no país. Dobzhansky é lembrado como um pesquisador que fazia muitas solicitações

de viagens de estudos, recursos e equipamentos. Como condição para vir ao Brasil, impôs uma viagem para conhecer e pesquisar a Amazônia. A visita de Dobzhansky influenciou Frota-Pessoa ao ponto de ele se voltar ao estudo das espécies brasileiras de drosófilas no doutorado. Nos anos de 1960, Frota-Pessoa foi convidado por Crodowaldo Pavan, outro membro importante do grupo que ajudou a institucionalizar a genética no Brasil, a iniciar um serviço de genética humana e médica no Departamento de Biologia do IB. “Esse serviço mais tarde se transformou no CEGH”, conta Mayana.

#### PASSADO DE EXCELÊNCIA

A rede de pessoas que mais tarde possibilitou a formação de grupos de pesquisa de excelência na USP nos campos da genética humana e genômica começou a se formar nos anos 1930, década marcada pela criação da USP, em 1934. A história dessas pessoas frequentemente se mistura com a da própria universidade — André Dreyfus, por exemplo, dá nome ao prédio do IB-USP, onde fica o Depar-

tamento de Genética e Biologia Evolutiva. Seus corredores abrigam sinais da história por todos os lados. Por eles estão espalhadas peças do acervo da memória do instituto, incluindo fotos, coleções de fósseis, estátuas e até um dos armários de Crodowaldo Pavan.

O Instituto de Biociências foi criado em 1969. Dele faziam parte os departamentos de Biologia, Botânica, Fisiologia e Zoologia, todos criados em 1934, junto com a cátedra de biologia geral, ocupada por André Dreyfus na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP. Dreyfus foi um dos membros da comissão encarregada de elaborar o projeto de criação da primeira universidade pública de São Paulo. Foi a admiração por ele que levou Harry Miller Jr., da Fundação Rockefeller, a financiar a compra de equipamentos e a pesquisa do laboratório e a trazer Dobzhansky ao país para ministrar um curso de evolução, assistido por quase todos os biólogos da USP e dos institutos Biológico de São Paulo e Agrônomo de Campinas (ver Pesquisa FAPESP nº 168).

Hoje, no terceiro andar do prédio do IB, está o Laboratório de Genética Molecular, criado em 1996 por meio de um projeto financiado pela FAPESP e desde então chefiado pela geneticista Lygia da Veiga Pereira. Formada em física na Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ), Lygia veio para o Instituto de Biociências motivada pelo que faziam os grupos de Mayana Zatz e da bióloga Angela Morgante, cujo orientador de mestrado e doutorado era Frota-Pessoa. Em 2008, o grupo de Lygia anunciou a obtenção da primeira

## Crodowaldo Pavan ajudou a iniciar um serviço de genética humana e médica no IB



Pavan em seu gabinete nos anos 1950, no sótão do departamento, na alameda Gleite

linhagem brasileira de células-tronco embrionárias, a BR-1. Os pesquisadores obtiveram essas células a partir de um embrião congelado havia mais de três anos. Para chegar à linhagem BR-1, ela conta, foi preciso descongelar 250 embriões, dos quais apenas 35 se desenvolveram até o quinto dia, estágio em que as células são extraídas. “Com isso substituímos a importação de células-tronco e desenvolvemos uma competência técnica própria para a obtenção e manutenção dessas linhagens”, conta Lygia.

Seu laboratório até hoje é o único a produzir linhagens de células-tronco embrionárias humanas no Brasil. Recentemente, o grupo de Lygia conseguiu uma verba para a construção do Laboratório Nacional de Células-Tronco Embrionárias, que produzirá linhagens para uso clínico. “A outra parte das células-tronco produzidas no futuro laboratório será usada em testes de respostas a medicamentos”, diz. Outro grande projeto desenvolvido no laboratório envolve as chamadas células-tronco pluripotentes induzidas, células maduras que podem ser reprogramadas para se tornarem outra vez capazes de gerar uma série de tecidos diferentes do organismo. “Conseguimos desenvolver a técnica usada para a produção dessas células aqui no laboratório”, conta Lygia. “Com isso, pretendemos construir uma biblioteca com células pluripotentes que representem a diversidade genética brasileira. Queremos no futuro poder testar a resposta das células derivadas das células pluripotentes a medicamentos em experimentos *in vitro*”.

Desde 1996, o grupo de Lygia dedica parte dos recursos do laboratório também ao estudo da síndrome de Marfan, uma desordem genética caracterizada pelo desenvolvimento de membros muito longos, complicações cardiovasculares, oculares e ósseas, entre outras. As manifestações clínicas da síndrome em seres humanos são muito variadas, explica a geneticista. “Membros de uma mesma família, com a mesma mutação, podem desenvolver

## O momento de glória talvez tenha sido o genoma da bactéria *Xylella fastidiosa*



Biomédico manipula células-tronco que cresceram em estufa a 37 graus

complicações distintas. Um pode ter um problema cardíaco, enquanto o outro alguma complicação ocular.” Em estudos com camundongos geneticamente modificados, os pesquisadores tentam identificar os genes que interagem com o gene responsável pela síndrome, fazendo com que duas pessoas com a mesma doença desenvolvam complicações diferentes.

### RECONHECIMENTO

O momento de glória do Instituto de Biociências, segundo a bióloga e professora titular no Departamento de Botânica da USP Marie-Anne Van Sluys, talvez tenha sido o sequenciamento do genoma da bactéria *Xylella fastidiosa*, responsável pela Clorose Variegada dos Citros, a “praga do amarelinho”, que, à época, afetava 34% dos pomares de laranja do estado de São Paulo. Marie-Anne e seu marido, o biólogo molecular Carlos Menck, do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, fizeram parte do grupo de 190 pesquisadores de várias instituições e diferentes disciplinas que, por meio de uma rede virtual de 60 laboratórios, trabalhou no que era considerado o maior projeto científico já realizado no Brasil, voltado ao sequen-

ciamento genético de um organismo.

Lançado em 1997 por meio do Programa Genoma-FAPESP, o trabalho de sequenciamento dos 2,7 milhões de bases do cromossomo da *Xylella*, segundo Menck, contribuiu para que os pesquisadores da USP pudessem ingressar em uma nova área do conhecimento: a bioinformática. “Na época não era evidente que o sequenciamento seria um avanço para nós. Houve críticas!”, conta o pesquisador. “Mas nos qualificamos em termos de tecnologias de sequenciamento e de análise de dados, sobretudo em relação à bioinformática, cuja comunidade no Brasil inexistia”, diz. “Tudo isso representou um grande avanço para os grupos de pesquisa da USP”, conclui. O trabalho recebeu o reconhecimento internacional em 2000 com a publicação de uma reportagem na capa da revista *Nature* sobre o sequenciamento do código genético da bactéria (ver Pesquisa FAPESP nº 55). “Vale destacar o trabalho de Andrew Simpson, coordenador de DNA do projeto, que nunca esmoreceu, aparou arestas do programa e o permitiu seguir em frente”, lembra Menck.

Para o pesquisador do ICB, ainda que o projeto tenha deixado heranças importantes, como a Alellyx, empresa de biotecnologia fundada em 2002 pela Votorantim Novos Negócios, os pesquisadores da USP não continuaram de forma a se destacarem no campo da

bioinformática. “Uma das razões, a meu ver, foi a dificuldade para o desenvolvimento da área de bioinformática de genomas, que ainda engatinha na USP.” De qualquer forma, “os projetos genoma tiveram impacto forte na USP, mas poderíamos ir mais longe se mantivéssemos grupos fazendo estudos de análise de sequências, sobretudo do ponto de vista evolutivo”, diz. “Dobzhansky teria gostado disso!”

O sucesso do sequenciamento do genoma da *Xylella* ampliou a abrangência do Projeto Genoma-FAPESP, que logo se engajou em outros projetos de grande interesse social e econômico. Um deles foi o Projeto Genoma Cana — conhecido como Projeto FAPESP Sucest —, responsável pelo mapeamento de 238 mil fragmentos de genes funcionais da cana-de-açúcar. “O Sucest abriu caminho para o uso de marcadores moleculares no melhoramento da cultura da planta”, diz a bióloga molecular Glaucia Souza, professora do Instituto de Química da USP e uma das participantes do Sucest. Cerca de 240 pesquisadores de 22 instituições trabalharam, entre 1999 e 2002, na identificação das Etiquetas de Sequências Expressas da cana-de-açúcar.

“O projeto viabilizou o conhecimento sobre o metabolismo da cana”, diz Glaucia, hoje coordenadora do Programa FAPESP de Pesquisa em Bioenergia (Bioen) e do Sucest-Fun, dedicado à análise funcional dos genes da cana e à identificação de genes associados a características agrônômicas de interesse. As atividades do grupo visam à geração de plantas transgênicas e à investigação de genes associados ao teor de sacarose, biomassa, tolerância à seca, deficiência em fosfato e mudanças climáticas, entre outros.

Os pesquisadores ainda querem entender como esses genes funcionam. Inicialmente, explica Glaucia, o projeto se concentrou apenas no sequenciamento do DNA funcional da cana, ignorando genes sem função conhecida. “Estamos agora tentando identificar trechos do DNA conhecidos como promotores”, diz. Em um acordo com a Microsoft Research Institute para pesquisa em genômica da cana-de-açúcar, seu grupo está trabalhando na anotação e análise da atividade dos genes, o que poderá permitir o cultivo de variedades com maior ou menor quantidade de açúcar e em áreas com pouca água. ■

BIOLOGIA / ZOOLOGIA

# História evolutiva em progresso

**Estudos com vertebrados e invertebrados, em terra e no mar, buscam entender processos de diversificação das espécies**

# H

á mais de 40 anos, o zoólogo Miguel Trefaut Rodrigues se debruça sobre cobras e lagartos para entender sua biologia e evolução. Mas não há nada de antiquado quando ainda hoje se senta nas areias das dunas do rio São Francisco ou em áreas de mata atlântica ou da Amazônia para examinar a forma e os tamanhos de escamas e medir animais capturados por ele ou colaboradores. A pesquisa que lidera acompanha os avanços na ciência evolutiva, enfoque que permeia o Instituto de Biociências e seu Departamento de Zoologia.

Atualmente à frente de um amplo projeto financiado pela FAPESP que visa nada menos do que investigar a história evolutiva de répteis e anfíbios no contexto de mudanças ambientais, seu grupo alia o exame tradicional das características físicas a marcadores genéticos e modelos que levam em conta flutuações climáticas de milhares de anos atrás.