

## □ INFRA-ESTRUTURA

### Reformas revitalizam serviços do IPT

Um investimento de R\$80 mil na montagem de um pórtico em aço para realização de ensaios estáticos e dinâmicos, feito no ano passado, permitiu ao Laboratório de Estruturas do Instituto de Pesquisas Tecnológicas de São Paulo (IPT) colocar em funcionamento um equipamento importado com valor aproximado de R\$400 mil, que estava parado e sob risco de sucateamento desde 1988, quando chegou ao País, cedido através de um convênio com a antiga República Federal da Alemanha (RDA).

A construção do pórtico, com a consequente instalação do equipamento - um conjunto de macacos pulsadores EPS-kpw, que pode ser usado em simulação de carga dinâmica de duas a 100 toneladas - é apenas um exemplo dos resultados da aplicação de recursos da primeira fase do Programa de Recuperação e Modernização da Infra-Estrutura de Pesquisa do Sistema Estadual de Ciência e Tecnologia, em vários dos 80 laboratórios das oito Divisões Técnicas e quatro Centros do IPT.

Em números globais, o IPT recebeu, em 1995, pouco mais de R\$1,5 milhão de recursos desse Programa, que lhe permitiram tocar 35 diferentes projetos de recuperação ou modernização de infra-estrutura aprovados pela FAPESP. A solicitação apresentada pelo Instituto fora de R\$2,3 milhões, relativos a 40 projetos, o que mostra que a Fundação concedeu 66,45% do total pedido.

Já para a segunda fase do Programa, cujas propostas estão na etapa final de julgamento, o IPT aumentou substancialmente a solicitação de re-

(continua na página 7)

## □ PROJETO TEMÁTICO

### Passos para derrotar a doença de Chagas

A guerra que a ciência move, há 85 anos, contra a doença de Chagas tem, no Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da USP, há duas décadas e meia, uma de suas frentes avançadas de batalha. O objetivo estratégico nesse front é a completa decifração da estrutura química e do funcionamento da membrana plasmática do *Trypanosoma cruzi*, o agente causador da moléstia — que afeta entre 5 e 6 milhões de pessoas no Brasil e 18 milhões em toda a América Latina.

Essa é justamente uma das trilhas em que os cientistas apostam para chegar, no futuro, a um quimioterápico que bloqueie a ação do *Trypanosoma cruzi* no corpo humano, ou a algum outro procedimento terapêutico capaz de eliminar a doença, objetivo prático que se mantém no horizonte da pesquisa científica nesse campo desde 1909.

"Hoje é preciso, em especial, entender como o *Trypanosoma* entra na célula humana; que estruturas e que substâncias químicas são compatíveis de um lado e de outro para permitir que ele se grude à membrana da célula humana e nela penetre; quais são os ligantes e receptores envolvidos nesse processo", diz o professor Walter Colli, diretor do Instituto de Química da USP, chefe de seu Laboratório de Bioquímica de Parasitas e um dos mais respeitados pesquisadores brasileiros em doença de Chagas.

Em torno exatamente dessas questões desenvolveu-se nos últimos quatro anos, com apoio da FAPESP, um importante projeto temático coordenado por ele, em associação com as profes-

(continua na página 2)



**Página 5**  
**INICIADA**  
**IMPLANTAÇÃO DA**  
**ESPINHA DORSAL DA**  
**REDE ANSP**

**Página 6**  
**O EXEMPLO**  
**DOS NOVOS**  
**CENTROS DE CIÊNCIA**  
**E TECNOLOGIA**  
**DOS EUA**

## □ PROJETO TEMÁTICO

# Cerco aos receptores que reconhecem o *Trypanosoma cruzi*

soras Bianca Zingales e Maria Júlia Alves e que envolveu 15 pesquisadores.

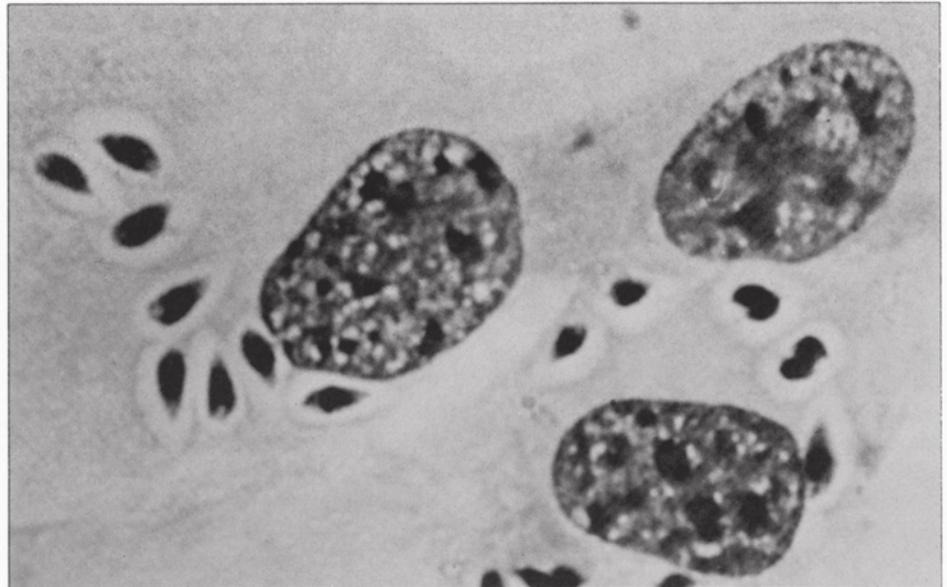
E o que é mais importante: o grupo chegou a evidências novas e instigantes para hipóteses propostas pela pesquisa, relativamente a um elemento chave do *Trypanosoma cruzi*: a glicoproteína Tc-85, que reúne cada vez mais indicações de que está implicada com os mecanismos de recepção da célula hospedeira. Avançou também em suas experiências com a molécula LPPG, aparentemente relacionada com a interação entre o protozoário e o intestino do barbeiro. Ambas, aliás, foram descobertas e descritas em caráter pioneiro, respectivamente nas décadas de 80 e 70, pela própria equipe do professor Walter Colli.

Por enquanto, sobra cautela no grupo e falta ainda tempo de maturação dos achados, reiteração das experiências e uma comparação criteriosa entre as evidências encontradas pela equipe do professor Walter Colli e resultados obtidos por outros grupos de pesquisa debruçados sobre as mesmas questões, no mundo inteiro, para que se possa determinar se as evidências encontradas equivalem, como parece, a uma descoberta significativa. De qualquer sorte, as indicações preliminares são no sentido de que o grupo paulista identificou na TC-85 um antígeno relevante para a biologia do *Trypanosoma cruzi*.

### COMPORTAMENTO SELETIVO

O professor Walter Colli discorre sobre as pesquisas que tem feito e coordenado com a ênfase e o entusiasmo típicos do pesquisador fascinado pelo seu objeto de estudo e pela decifração dos enigmas que ele lhe propõe. Provavelmente por isso mesmo, não demonstra qualquer enfado quando precisa resumir para um leigo no assunto, certamente pela enésima vez, como um paciente se torna chagásico.

A parte mais conhecida dos não-iniciados, nesse processo, diz respeito à picada do barbeiro e à deposição de fezes e urina no local da picada - que ocorre geralmente na face, à noite, enquanto a pessoa está dormindo. A



Interior da célula em início de infecção, com *T. cruzi* em divisão

reação natural da pessoa é coçar o local, com o que joga as fezes para dentro da ferida, ou seja, para o subcutâneo. Aí, macrófagos e outras células de defesa envolvem o *Trypanosoma cruzi* e permitem sua multiplicação: para cada protozoário envolvido, em breve já haverá 500. Posteriormente, essas células soltam os *T. cruzi*, que ganham os vasos sanguíneos, nadam pela corrente sanguínea e invadem praticamente todos os órgãos internos.

Mas, a despeito da invasão em massa, que não respeita cérebro, baço, fígado ou rins, as patologias ocorrem no coração, no esôfago e nos intestinos. "O *Trypanosoma cruzi* afeta componentes nervosos desses órgãos. No coração, por exemplo, afeta músculos especializados do sistema autônomo de condução nervosa responsável pelos batimentos cardíacos. No esôfago e no intestino afeta gânglios e vai provocar as patologias chamadas mega-esôfago e mega-cólon", explica o professor Walter Colli.

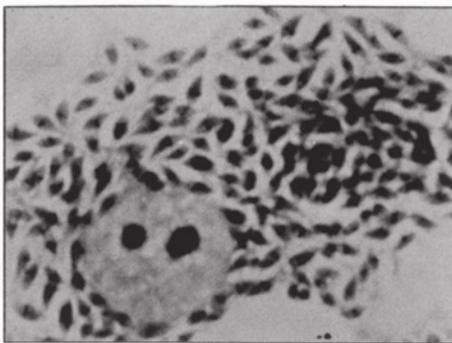
Por que esse procedimento seletivo? Os cientistas ainda não sabem (embora muito se tenha caminhado no conhecimento das patologias desde que o cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas descobriu, em 1909, o *Trypanosoma cruzi* e a doen-

ça que ele causa). E uma das vias, entre outras, para tentar chegar à resposta, em benefício da saúde humana, é precisamente conhecer a estrutura química da superfície celular do *Trypanosoma cruzi*.

Foi a isso que o professor Walter Colli, médico formado pela USP em 1962, doutorado em Medicina, área de Bioquímica, pela mesma universidade, em 1966 e com pós-doutoramento no Instituto de Saúde Pública de Nova York (ver box), lançou-se em 1970. "Poderia ter continuado numa linha de trabalho com *Bacillus subtilis*, do qual eu isolara um gene durante o estágio de pós-doutoramento, mas a pesquisa na área de doença de Chagas, de pouco interesse, na época, fora da América Latina, oferecia um campo muito mais vasto e importante no Brasil. Me decidi por ela".

Os frutos dessa decisão não tardaram a aparecer. Já nos anos 74-75, a então doutoranda Maria Júlia Manso Alves, dirigida pelo professor Walter Colli, no Instituto de Química, descobriu uma complexa molécula do *T. cruzi*, a LPPG (lipopeptideofosfoglicano), formada por lipídio, açúcar, fósforo e até aminoácidos e começou a estudar sua estrutura química.

Em 1978, eles já tinham parcialmen-



**Estágio avançado de infecção, próximo da ruptura celular**

te determinado essa estrutura, quando um pesquisador escocês, Michael Ferguson, que acabara de terminar um pós-doutoramento em Nova York, repetiu o trabalho do grupo brasileiro, com algumas variações e comunicou que suas conclusões eram essencialmente corretas.

Em seguida, o grupo ligado a Michael Ferguson começou a estudar as âncoras das proteínas, o elemento que as encaixa no verdadeiro mar de lipídios que é a membrana das células. E verificou então que essas âncoras tinham propriedades iguais à LPPG, conclusão que facultou ao grupo descrever uma nova classe de compostos até então não definidos. Era um desdobramento de enorme importância para uma senda de conhecimento iniciada no Brasil.

A equipe do professor Walter Colli continuou a trabalhar ano após ano com a LPPG, inclusive no último projeto temático. "Hoje, suspeitamos que a LPPG não tem nada a ver com os mecanismos de entrada do *T. cruzi* na célula humana, como lá no começo pensávamos, mas acreditamos que ela tem tudo a ver com a interação entre o *Trypanosoma* e o intestino do barbeiro", diz o pesquisador. O protozoário, continua ele, não entra nas células intestinais do inseto, "mas permanece na luz do tubo digestivo, grudando nas células em forma de paliçada e justamente aí passa de sua forma não infecciosa para a infecciosa. Trabalhamos sobre esses dados". O professor Walter Colli observa que a compreensão completa e precisa da LPPG dificilmente terá algum efeito direto importante para o chagásico, "mas servirá para conhecimento das bases químicas do ciclo da doença de Chagas".

## Apoio reflete reconhecimento ao pesquisador

Os números que refletem a produção científica do pesquisador Walter Colli, 57 anos, professor titular e diretor (pela segunda vez) do Instituto de Química da USP, são respeitáveis: 87 artigos científicos publicados, 6 livros ou capítulos de livros, 148 Comunicações a Congressos publicadas no Brasil e 35 em outros países, entre outros dados.

Tal produção sem dúvida explica porque desde 1970, logo depois de ter voltado de seu pós-doutoramento no Instituto de Saúde Pública de Nova York, ele vem recebendo ininterruptamente auxílios financeiros para seu trabalho de pesquisa, da FAPESP, do CNPq, da FINEP, da UNESCO, da OMS e do PADCT. Foram esses auxílios que lhe permitiram montar um laboratório de 260 metros quadrados, com equipamentos avaliados em US\$500 mil, onde ele desenvolve seus significativos estudos sobre o *Trypanosoma cruzi*.

Iniciadas em 1961, as atividades acadêmicas do professor Walter Colli, graduado e doutorado em Medicina pela USP, incluem a formação de sete doutores, cinco mestres e a supervisão do treinamento de cinco pós-doutores. Ele participou, como membro titular, de Comissões Examinadoras de 10 concursos de admissão à carreira docente, 41 exames de qualificação na área de pós-graduação, 20 mestrados, 52 doutoramentos, 28 concursos de Livre-Docência, oito concursos de Professor Adjunto, 18 de Titular, num total de 177 bancas examinadoras na USP e em diversas faculdades estaduais e federais.

Entre as honrarias e distinções que recebeu até o momento estão o Prêmio LAFL de Medicina, em 1983, o Prêmio Rheinboldt-Hauptmann do Instituto de Química da USP, em 1994 e o Prêmio Ordem Nacional do Mérito Científico, grau de comendador, em 1995. A sua experiência administrativas inclui, além da direção do Instituto de Química (1986/1990 e 1994 até o presente), a presidência da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia molecular (1978/1979) e a presidência da Comissão Especial de Regimes de Trabalho (CERT/USP), de 1986 a 1990, entre vários outros cargos.

O professor Walter Colli é ou foi membro titular de vários Conselhos, entre os quais, o Conselho da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, SBPC (1981/1985), o Conselho Deliberativo do CNPq (1989/1991), o Conselho Superior da FAPESP (1988/1994) e o Comitê Assessor Especial do CNPq (desde 1995 até o presente).

### EXPERIÊNCIA PROMISSORA

Como foi dito, o grupo do professor Walter Colli encontrou uma glicoproteína denominada Tc-85: "nós fabricamos anticorpos contra essa proteína e verificamos que eles inibem a penetração de *Trypanosoma cruzi* em células de mamífero, quando adicionados ao meio de cultura, no laboratório. A conclusão é que, se os anticorpos contra a Tc-85 inibem a entrada do parasita na célula, então, a Tc-85 tem a ver com essa entrada. Esses resultados foram obtidos em meados da década de 80", explica o pesquisador.

Mais uma vez, estabelecido o trabalho pioneiro pelo grupo paulista, vários outros grupos de pesquisa, inclusive do exterior, trabalhando na mesma linha, encontraram outras proteínas aparentemente ligadas ao processo de entrada do *T. cruzi* na célula.

"É bem possível - comenta o pesquisador - que o *T. cruzi*, durante séculos de evolução, tenha aprendido a entrar na célula humana por vários caminhos alternativos".

No entanto, a mais recente promessa de um avanço muito significativo nesse campo tomou corpo, de fato, durante os últimos estudos realizados no âmbito do projeto temático apoiado pela FAPESP. É o coordenador da pesquisa quem conta: "Se tivéssemos disponível uma grande quantidade de Tc-85, poderíamos purificá-la e usá-la para ligar-se a seu receptor na membrana da célula humana (como se fosse um barbante a puxá-lo), possibilitando, assim, o isolamento e a identificação do receptor". Mas, continua o professor Colli, "nossa glicoproteína é muito escassa, porque aparece em quantidades muito pequenas na for-

ma infecciosa do *T. cruzi*, o que nos obrigou a um artifício”.

Qual? “Preparamos um anticorpo contra o anticorpo que reconhece a Tc-85. Esse anticorpo, chamado anti-idiotípico, ao reconhecer - com boa dose de sorte - o anticorpo que, por sua vez, reconhece o antígeno, tende a imitar o próprio antígeno. Dessa forma, colocado em presença da célula hospedeira, pode reconhecer a molécula receptora em sua superfície, da mesma forma que o antígeno, isto é, a Tc-85, a reconheceria”.

Obtido o anticorpo anti-idiotipo, o que sucedeu? “Verificamos que ele, de fato, está mimetizando o antígeno, ou seja, a Tc-85, e está reconhecendo uma glicoproteína em todas as células de mamífero que testamos: nervosas, conjuntivas, epiteliais”, diz o professor Walter Colli, mal contendo a vibração. E o que isso significa? Cauteloso, o pesquisador observa: “ainda não dá para afirmar nada, temos que ir com calma, pois temos que pensar em todos os tipos de artefato que esse experimento proporciona. No entanto, esse resultado é forte indicação que conseguimos uma forma de alcançar a molécula receptora da célula hospedeira, responsável pela adesão do *Trypanosoma cruzi* à sua membrana”.

A partir disso emerge uma série de relações e articulações próprias do universo científico, que poderão vir a reforçar as evidências encontradas pelo grupo paulista. Por exemplo: no fim da década de 80, grupos americanos - certamente inspirados na Tc-85 - clonaram proteínas de peso molecular 85.000, que eles chamaram de Gp-85. Verifica-se atualmente que a Tc-85 parece ter estrutura semelhante às Gp-85, embora não igual. “É como se fossem primos distantes de uma mesma família. Aliás, tanto a Tc-85 como as proteínas Gp-85 são aparentadas com a enzima trans-sialidase, cuja propriedade mais evidente é transportar o ácido siálico das células a serem infectadas para o *Trypanosoma cruzi*”.

A história dessa enzima, diz o professor Walter Colli, “é interessante”: sua existência foi proposta pelo grupo carioca liderado pelo casal José Oswaldo e Lúcia Previato, da UFRJ, que publicou o primeiro trabalho em for-

mas não infecciosas do protozoário, propondo a existência da enzima em 1985. O grupo do professor Colli demonstrou que a atividade da trans-sialidase era mesmo enzimática e que ela existia em muito maior quantidade na forma infecciosa do *T. cruzi*, em 1987. Vizinho ao laboratório do professor Colli, trabalhava um estudante de doutoramento, Sérgio Shenkman, “que se interessou pelo inusitado fato. Indo para os Estados Unidos para realizar seu estágio de pós-doutoramento no laboratório do também brasileiro professor Victor Nussenzweig, ele retomou o tema, purificando a enzima, estudando suas propriedades e realizando um trabalho de fôlego que ainda hoje é seu tema principal de pesquisa na Escola Paulista de Medicina da UNIFESP”.

Qual o significado desses fatos é ainda uma questão em aberto. Mas é interessante notar que por caminhos diversos e aparentemente não relacionados, diversos grupos de pesquisa chegaram a estruturas químicas “aparentadas” e que parecem estar todas envolvidas no mesmo fenômeno: a entrada do *Trypanosoma cruzi* na célula humana. Além disso, tais fatos mostram que os estudos pioneiros do grupo do professor Walter Colli inspiraram outros laboratórios, inclusive estrangeiros, a perseguir o tema.

Para além dos avanços relativos à TC-85 e à LPPG, os estudos levados a efeito no âmbito do projeto temático, que resultaram em cerca de 30 trabalhos científicos publicados num período de quatro anos, provocaram também a incorporação de uma série de novas técnicas à metodologia de trabalho da equipe do professor Walter Colli. Ajudaram ainda, paralelamente, na criação de novos produtos tecnológicos que não estavam entre os objetivos da pesquisa, como o método de diagnóstico de doença de Chagas por PCR, desenvolvido por Bianca Zingales. O novo kit é promissor e está em fase de experiência para efeito de comparação de sua sensibilidade e especificidade com as de outros métodos de diagnóstico já existentes.

Somado tudo, são resultados indiscutivelmente substanciais de um projeto no qual a FAPESP investiu cerca de R\$300 mil.

## **Inovação Tecnológica**

### **CONCESSÕES DA FAPESP JÁ ATINGEM QUASE R\$1 MILHÃO**

O Programa de Apoio à Capacitação Tecnológica das Universidades, Institutos de Pesquisa e Desenvolvimento e Empresas, recebeu para avaliação, em sua quarta fase, seis projetos de inovação tecnológica encaminhados em parceria por empresas e instituições de pesquisa. O valor global dos projetos alcança cerca de R\$3,4 milhões e os recursos solicitados atingem perto de R\$1,9 milhão.

Desde que o Programa foi iniciado, em 1995, até o momento, a FAPESP recebeu 30 projetos, no valor total de cerca de R\$15,6 milhões, com solicitação de recursos à Fundação da ordem de R\$7,4 milhões. Relativamente às três primeiras fases, foram aprovados, entre 24 projetos encaminhados, nove deles, com uma concessão de recursos aprovada de quase R\$924 mil. Outros 10 projetos foram denegados, quatro estão ainda em diligências e um foi cancelado. Os seis projetos da quarta fase estão todos ainda em análise.

## **RECURSOS PARA IMPORTAÇÃO**

O Conselho Técnico Administrativo da FAPESP decidiu conceder recursos adicionais para o processamento das importações de equipamentos previstos em projetos aprovados no Módulo I da Fase 2 do Programa de Recuperação e Modernização da Infra-Estrutura de Pesquisa do Sistema Estadual de Ciência e Tecnologia, que dependem de compra direta no exterior.

Esses recursos não poderão ser superiores a 10% do valor do equipamento a ser importado e serão concedidos na forma de aditivo. Os interessados deverão apresentar solicitação justificada à Diretoria Administrativa, incluindo previsão de gastos, para que a Fundação a analise. A regra aplica-se somente às importações cujo procedimento for de responsabilidade da própria instituição.