

O que não está nos genes também não está no mundo

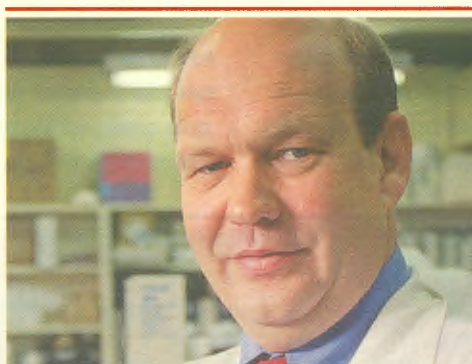
O inglês Andrew Simpson, que se afirma um "cientista brasileiro"

na entrevista a seguir, é um homem radical: deixa-se levar tão longe quanto possível pelo pragmatismo que caracteriza as concepções da quase totalidade dos pesquisadores envolvidos com a biologia molecular contemporânea.

Nesta área do conhecimento que se erigiu sobre a confiança de que o caminho da verdade nascerá inevitavelmente do acúmulo de informações sobre as partes (o DNA sendo a parte última) e que deseja controlar a intimidade dos mecanismos da vida, o pensamento que Simpson esboça nesta entrevista, com coragem e clareza incomuns, é o dominante entre seus colegas. Aos 44 anos, o coordenador de DNA do seqüenciamento da *Xylella fastidiosa*, e coordenador – geral do Genoma Câncer, uma parceria da FAPESP com o Instituto Ludwig de Pesquisas sobre o Câncer, é um militante da objetividade sem nuances, tão típica desta transição entre milênios. Para o doutor Simpson, o que não está nos genes não está no mundo – e isso vale para uma bactéria ou para um ser humano.

No futuro imaginado por este homem tão fortemente conectado a seu tempo, a imortalidade terá sido alcançada e nenhum mistério restará sobre a vida.

Fazer este futuro chegar mais depressa é o compromisso de Andy, como ele gosta de ser chamado pelos amigos; e como ele é infatigável, é provável que consiga. Com vocês, Andrew Simpson:



Andrew Simpson

MIGUEL BOYAVAN

■ *Gostaria de começar falando de patentes e genômica. Na sua opinião, que política de patentes deve prevalecer?*

— Eu acho que hoje patentes fazem parte integral das ciências da vida e de genomas. Mas há muita ilusão e ignorância sobre todo esse processo. Muitas pessoas acham que patente dá dinheiro. Não dá. Depois acham que dá direitos. O único direito que dá é o de você defender sua posição na frente de um juiz. E, quando se

tem realmente uma coisa boa que se patenteou, depois se vão enfrentar todos os desafios. Cansa, é complicado e custa caro. Mas temos de assimilar isso, senão estamos fora do jogo.

■ *Quanto custa manter uma patente?*

— Se alguém tem uma patente de uma coisa boa que quer defender, no final vai gastar de meio milhão de dólares para cima. Tem os *legal fees*, o advogado, *patent office*, etc. Depositar, que é o início de tudo, é barato: US\$ 15 mil. Neste momento complicado em que estamos, há patentes muito precoces. Fazem-se muitas e abandona-se a maioria. Restam, não fim, aquelas que realmente valem a pena. Prefiro mil vezes a idéia de que a patente deve ser de um gene inteiro, que já tem uma utilidade. Mas para trabalhar assim temos também de aprender a falar menos – primeiro assinar uma patente e depois começar a falar a respeito. Minha posição é que patentes em cima de seqüências sem utilidade complicam a vida do pesquisador. Temos de fazê-las porque a lei ainda não é clara, mas seria bom que fosse e explicitasse que as seqüências para serem patenteadas têm de ter uma utilidade comprovada, que pode ser um gene de nível de expressão de tumor, coisas que tenham um potencial.

■ *O senhor tem trabalhado nisso por causa das seqüências já geradas pelo Genoma Câncer?*

— Sim, toda hora tenho meia dúzia de processos de patente em andamento. Cada vez que vou para Nova York sempre gasto pelo menos um dia com advogados, olhando processos. É um trabalho a que não estamos acostu-

mados, e o retorno para o pesquisador raramente aparece. Mas temos de assimilar isso, aprender e temos de estar sempre procurando a possibilidade de patentear.

■ *Há uma idéia geral de que sem patente não tem pesquisa, pois ninguém vai querer investir sem garantias.*

— É verdade. Em algum momento é preciso investimento de uma empresa, e ninguém vai investir sem alguma garantia de propriedade, senão gastam-se milhões de dólares desenvolvendo uma droga e, quando termina, qualquer pessoa pode fazer exatamente o mesmo — copiar e pronto. Então, obviamente, tem de se proteger a propriedade intelectual. É bom para o pesquisador, porque agora ele tem um produto mais tangível do que um *paper*, tem uma coisa que pode vender. Também vem embutida nisso a garantia de que é mais provável que sua descoberta seja desenvolvida porque é atraente para um investimento. Minha preocupação é com patentes muito precoces porque, se você tem patente de parte de um gene antes de saber realmente o que ele faz, isso é um "desincentivo" para todos os outros trabalharem com aquele gene. Todo o mundo científico está batalhando para descobrir onde deve ser a linha abaixo da qual não se pode patentear, e acima da qual pode-se. Patente é importante para a pesquisa porque incentiva o pesquisador e o investidor. Mas também pode desincentivar.

■ *O doutor Robert Waterston enfatiza a política de lançamento diário dos dados das seqüências brutas como a que traz mais benefícios para a pesquisa. O senhor concorda?*

— Para o tipo de trabalho que eles estão fazendo, acho ótimo. Nossa filosofia no projeto do câncer é a mesma, já começamos a depositar no *GenBank*, e vamos disponibilizar *raw sequences*. O dinheiro que nos permitiu produzi-las não é investimento de empresa, é do Instituto Ludwig e da FAPESP. A humanidade tem mais chance de se beneficiar se a seqüência do genoma humano estiver totalmente livre. Vamos patentear, sim, genes completos, com utilidade. Mas me ajuda demais o fato de eles já terem depositado as seqüências: por exemplo, posso pegar a seqüência produzida na *Washington University*, colocar junto com uma minha, mostrar que isso faz alguma coisa e patentear. Então, acho ótimo que eles estejam disponibilizando. O problema deles é que só estão produzindo seqüências, não fazem mais nada. Não vão aproveitar as in-

formações, porque não têm tempo de olhar os dados. Não fazem nada da parte de *genomics*.

■ *Qual a diferença que o senhor vê entre Craig Venter e Bob Waterston? Gostaria que descrevesse a importância e o lugar que eles ocupam no mundo da genômica.*

— O Craig é a pessoa que realmente fez com que *genomics* se tornasse uma área *exciting* para trabalhar. Mais do que qualquer outro, ele estimulou o interesse do público em geral pela área, inclusive o do mundo científico. Todo

mundo ficou fascinado com um genoma inteiro pela primeira vez. Para comparar, olhe-se o número de *papers*, na *Nature*, *Science*, etc., que Craig produziu, e o número que Bob Waterston produziu. Por ter se arriscado um pouco mais, por estar mais vulnerável, Craig sempre teve que *answer his critics*. Os grandes *papers* de ESTs na *Nature*, o primeiro genoma completo... todos vêm da TIGR, todos vêm dele, todos são complicados para serem submetidos *through the*

scrutiny. Foi ele também quem descobriu como produzir resultados científicos baseados no *genomics*, porque é mais do que a seqüência, é também *annotation*. Ele inventou o *genomic's paper*: fazer a seqüência inteira, anotar, descrever as funções. Ele o fez pela primeira vez. Ele levou o ato de seqüenciar para a ciência. Mas fez também algumas coisas erradas dentro da comunidade, principalmente porque ficou numa posição desconfortável entre o mundo acadêmico e o mundo comercial. Ele quis ser aceito no mundo acadêmico, mas teve de receber financiamento do mundo comercial. E, principalmente com as ESTs humanas, ele decepcionou a comunidade acadêmica, não divulgando os dados da maneira como prometeu. Ele ficou nessa posição desconfortável, agora decidiu desafiar o mundo inteiro com a Celera, e redobrou os problemas que tem.

■ *O senhor considera-o um bom cientista?*

— Sim, com certeza. Seus *papers* são cheios de erros, mas exigem uma cabeça muito boa, ele faz mais que seqüenciar. Dizem que ele não inventa nada, que só enxerga o que é uma boa idéia dos outros e a coloca para funcionar. Mas, depois que funciona, ele interpreta bem, tira as informações, transforma-as em informações úteis para os outros. Por outro lado, Bob Waterston, John Sulston, Francis Collins, todo aquele grupo do dinheiro público dos *National Institutes of Health* e do Departamento de

“Craig Venter levou o ato de seqüenciar para a ciência. Mas ficou numa posição desconfortável entre o mundo acadêmico e o comercial”

Energia – foi realmente Waterston quem iniciou tudo – são homens diferentes. São homens do sistema que assumiram um papel dentro do sistema, o trabalho como *protestant work ethic*. São pessoas que fazem, produzem, são honestas e muito abertas.

■ *O fato de Craig Venter se ligar à Perkin-Elmer não é uma dificuldade, por eles serem fabricantes do equipamento?*

— Bom, *no man is an island*. De certa maneira, ele ficou isolado. Para acelerar o projeto do NIH, pode-se ter o apoio de muitas pessoas que acreditam no projeto. Craig não tem esse tipo de apoio. Em relação à Perkin-Elmer, acho uma posição complicada, porque em cada seqüenciador colocado no projeto a empresa está perdendo dinheiro, porque não vendeu para outras pessoas. Não sei os detalhes, mas tenho a impressão de que a Celera não está acelerando tanto como eles pensavam. A Celera vai ter pouca coisa antes do grupo dos fundos públicos. Craig Venter é inteligente, sabe se virar, mas acho que está muito isolado. Eu não gostaria de estar na posição dele.

■ *Mas ele deve gostar, porque criou esta posição para ele. Afinal, poderia estar na TIGR.*

— Exatamente, então boa sorte. Mas a posição de Bob Waterston e de Sulston é muito mais confortável, eles são os *white knights*, salvando a humanidade contra o inimigo. Se não conseguirem, ajudaram e fizeram o melhor possível. Craig vai ganhar ou perder, agora eles só vão ganhar.

■ *Quais são as expectativas que a mídia tem em relação ao genoma humano e o que o senhor acha que é de fato real e o que é invenção? O que vai se cumprir?*

— *Timing is everything in politics*. Eu acho que infelizmente tem muita confusão com genoma humano, com clonagem, transgênicos e biotecnologia, tudo vem junto na cabeça de todo mundo. E a ciência não fez muito bem seu papel de educação e deu muito espaço para as ONGs e outros criticarem.

■ *O senhor está falando de transgênicos.*

— É que vem tudo junto. É o genoma humano que vai virar clonagem, que vai virar não sei o quê. Acho que vi-

rão mesmo melhores diagnósticos de muitas doenças, todas as doenças genéticas vão ser muito melhor definidas. Isso inclui o câncer, em que o grande benefício será um enorme aperfeiçoamento no diagnóstico. O câncer é uma doença curável enquanto se tem um tumor isolado, porque uma simples cirurgia o retira e acabou a história. O grande problema do câncer é que ele normalmente não tem sintomas enquanto está nesse estágio, só depois que já se espalhou, quando essencialmente não é mais curável. Daí, para curar câncer, simplesmente tem de se ter a consulta mais cedo. E eu acredito que o genoma humano vai

possibilitar isso. Vamos ter uma caixa de ferramentas muito maior, vamos conhecer muitos genes que são super expressos desde que o tumor se instala, e isso vai permitir que uma simples cirurgia seja a cura para a maioria dos casos.

■ *E isso vai ser feito pelo uso disseminado dos chips de DNA?*

— Chips de DNA, ou testes imunológicos baseados em proteínas descobertas a partir dos genes,

etc., e em curto prazo. Nos próximos cinco anos isso vai dar frutos. Sempre vai haver câncer, é inevitável, faz parte do processo de envelhecimento. Por isso é importante ter as ferramentas para descobrir cedo. O desafio depois vai ser como não envelhecer.

■ *Isso também está contido nas promessas do genoma humano, uma espécie de imortalidade?*

— Não, mas eu acho o seguinte. Tente imaginar que o futuro é longo, daqui a mil anos. Não tenho muita dúvida de que antes disso a imortalidade seria factível.

■ *Por quê?*

— Para mim não há mistério. Não é um mistério porque temos uma vida curta. Nem vida nem morte são mistérios, são processos químicos. Parece que se explica grande parte dos acontecimentos de envelhecimento com base na acumulação de mutações. O que eu notei, e já publiquei, é que duas coisas estão ligadas: envelhecimento e evolução. Porque, para uma espécie evoluir, precisa-se de uma taxa de mutação para gerar variabilidade, pois sem variabilidade não há seleção natural e a existência fica muito vulnerável à mudança de ambiente. Então, temos uma seleção positiva para uma taxa de mutação fixa, que resultou na existência do ser humano.

“ Não é um mistério porque temos vida curta. Nem vida nem morte são mistérios. São processos químicos ”

Portanto, mutação é uma coisa muito positiva. Temos em nosso corpo dois tipos de célula: germinativa e não germinativa. Mas os processos genéticos nos dois tipos são exatamente os mesmos. Então, o que acontece nas células germinativas é o seguinte: elas dividem-se relativamente pouco entre uma geração e outra. E é na própria divisão celular que acontecem as mutações, e são corrigidas por proteínas e enzimas de reparo. Minha hipótese é que é a eficiência das enzimas de reparo que determina a taxa de mutação. Nas nossas células germinativas tem uma taxa de eficiência que permite a evolução — e isso é herdado pelas células somáticas, que continuam se dividindo. A acumulação de mutação nas células somáticas é exponencial. Por isso, o câncer é inevitável. Então, é simples: se as enzimas de reparo forem moldadas para não ter acúmulo de mutações, não se vai envelhecer, ter câncer, enfarte, não se vai ter reumatismo.

■ *Se nem vida nem morte são mistério, por que os cientistas falharam em reproduzir o começo da vida em laboratório?*

— Não conseguiram ainda, mas talvez precise-se de milhões de anos para isso funcionar. A grande contribuição do *genomics* é que tirou o mistério da vida. Quando você olha uma página da *Nature* que tem todos os genes de uma bactéria, você está olhando para todas as proteínas necessárias e suficientes para aquele organismo existir. Então, em certo momento, vamos saber como construir grandes moléculas de DNA sintético e assim vamos criar vida. Para mim, é uma grande mudança poder dizer: a vida é isso, a vida é esta lista de genes. Não tem mais nada. A biologia agora é uma ciência exata. A vida não é um mistério, é só um processo complexo, que está começando a ser totalmente definido.

■ *O senhor acha que do estudo detalhado da infinidade de partes e detalhes e suas variações emergirá, então, a explicação de tudo?*

— Sim, acredito que sim. Vamos supor um experimento. Pegamos meu filho e um chimpanzé e colocamos na mesma escola. Depois de 5 anos, quem terá aprendido mais? Os chimpanzés conseguem acompanhar o desenvolvimento humano até um ano de idade, depois não conseguem mais. É o limite genético. A genética define seu potencial. Se cada pessoa vai atingi-lo é uma questão que

talvez tenha outros fatores envolvidos: oportunidades, sorte, etc. Mas ninguém vai superar seu potencial genético. Isso é impossível. Talvez eu esteja errado, porque se alguém vai atingir, ou não, o seu potencial genético também é determinado geneticamente. Acho que a influência dos pais e das escolas é muito menor em termos positivos do que nós gostaríamos de pensar.

■ *O senhor se sente bem nesse mundo sem mistério?*

— Claro. A humanidade sempre procurou se desculpar usando o destino. Então, estou colocando o destino em genética. Se eu não ganhar o Nobel Prize, eu não podia mesmo, ou foi azar. Assim, isso me desculpa de muitas coisas. Com meus filhos também, eu não penso: "meu Deus, se eu fizer isso, eles serão criminosos". Eles vão ser o que eu já defini no momento em que dei meus genes, então posso conviver com eles e gastar meu tempo de uma maneira agradável, em vez de pensar toda hora que a minha influência vai determinar seu futuro, o que não é verdade. Dá uma liberdade para viver despreocupado. Eu acho ótimo.

■ *Como o senhor define a posição de coordenador de DNA de um projeto genoma?*

— Como muitas coisas no projeto da *Xylella*, não ficou definido exatamente o que é ser coordenador de DNA. Então, criei essa posição e assumi, na realidade, a liderança do projeto. Isso me permitiu, depois, delegar. Estava um pouco inseguro no início, tinha uma tendência a achar que deveria conhecer tudo, e as outras pessoas fazerem só o seqüenciamento e a anotação. Agora não, tem muita gente participando do fechamento, e o que estou tentando fazer é realmente coordenar.

■ *Como o senhor se sente, sendo um inglês entre brasileiros?*

— Eu não penso que sou inglês. O Brasil é um país de imigrantes, e eu sou um imigrante mais recente do que a maioria dos outros, só isso. Quando falo no exterior sobre esse projeto, eu falo do Brasil, dos brasileiros; esse projeto é brasileiro. Agora as pessoas começam a perguntar: *Where are you originally from? Where were you born?* Eu já virei de uma certa maneira um brasileiro, assimilado pela comunidade científica brasileira, eu sou parte disso, independentemente de minhas origens, porque eu não tenho mais laços lá fora.

“ Parece possível explicar grande parte do processo de envelhecimento com base na acumulação de mutações ”