

Unidade múltipla: grupo de células nervosas interligadas compõe base funcional do sistema nervoso central

NEUROCIÊNCIA

Conexões

sem fronteiras

Experimentos de ponta com o cérebro viajam da Universidade Duke a Natal junto com o desejo de fazer a ciência ajudar a transformar comunidades carentes

MARILUCE MOURA, DE DURHAM E NATAL

Trata-se, sim, de um sonho. Ou melhor, de sua transposição para o mundo real. E nada parece mais afinado com o espírito de quem tem procurado insistentemente há duas décadas captar no cérebro e decodificar os sinais pouco visíveis das conexões entre pensamento e movimento, intenção e ação, desejo e realização. O nome desse sonho que começa a se materializar com tijolos, cimento e profissionais de alto nível no Nordeste brasileiro é Instituto Internacional de Neurociência de Natal (IINN). Seu sonhador-mor é Miguel Nicolelis, 45 anos, um respeitado neurobiólogo da Universidade Duke, nascido em São Paulo, formado médico pela Universidade de São Paulo (USP), em 1984, e conhecido sobretudo, apesar das importantes contribuições dadas à neurociência básica, por suas avançadas experiências com microeletrodos neurais implantados em macacos que, entre outros resultados, talvez possam levar ao desenvolvimento de próteses para seres humanos, tais como braços e pernas artificiais, ou seja, membros robóticos com movi-



Ação a distância: Nicoletti treinou macacos-da-noite para moverem braço mecânico por meio do poder do cérebro

Equipe brasileira em Duke pensa a pesquisa de ponta articulada com ação social

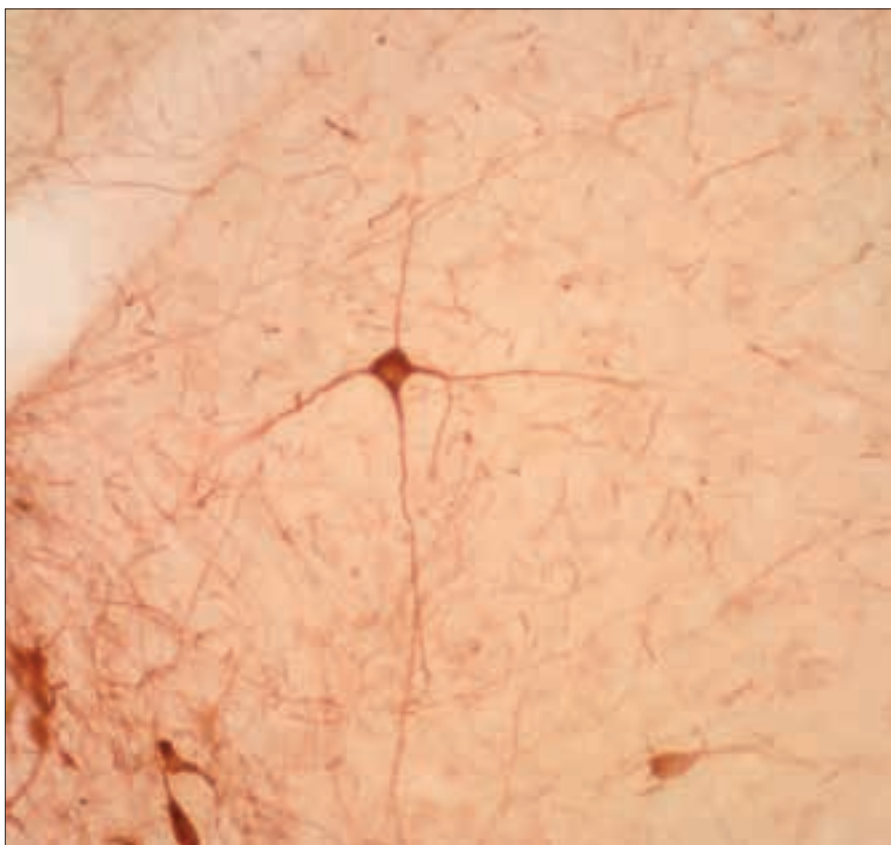
mentos comandados diretamente pelo cérebro. Quer dizer, pelo pensamento. Ou pela vontade (*veja Pesquisa FAPESP, edição 116*). Para evitar injustiças, contudo, inclua-se logo na categoria de co-sonhadores do instituto dois colegas de Nicoletti: Sidarta Ribeiro e Cláudio Mello.

Imaginado a distância desde 2002, dentro de um laboratório que se expandia com fôlego até seus atuais 1.200 metros quadrados na Duke, em Durham, Carolina do Norte, o instituto brasileiro começou a funcionar em meados do ano passado. Ocupa nesse instante um prédio alugado de 1.500 metros quadrados numa rua simples da capital do Rio Grande do Norte, bem próxima à Favela Viasul, enquanto vão subindo as formas mais ambiciosas e sólidas de sua sede própria no *campus* da Escola Agrícola de Jundiá, pertencente à Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), em Macaíba, pequena cidade a uns 20 quilômetros de Natal. Observe-se que Macaíba não tem mais que uns 60 mil habitantes, enquanto Natal anda na faixa dos 800 mil. Em janeiro último, em meio à azáfama dos operários em três diferentes prédios do insti-

tuto em construção no *campus*, eram intensas as expectativas de que parte dessas instalações pudesse ser inaugurada durante o II Simpósio do Instituto Internacional de Neurociências de Natal, de 23 a 25 de fevereiro.

São três prédios, explique-se, porque um é destinado ao centro de saúde materno-infantil do projeto, outro ao centro de pesquisa propriamente e um terceiro ao centro de educação comunitária. Por aí já se percebe que Nicoletti e seus companheiros mais próximos pensam a pesquisa de ponta articulada com ação social, e disso eles não fazem nenhum segredo. Tanto que na sala de espera da sede atual do IINN, que também abriga a Associação Alberto Santos Dumont para Apoio à Pesquisa (AASDAP), uma placa na parede informa aos visitantes que essa organização de sociedade civil de interesse público (Oscip), criada por eles em 17 de abril de 2004 justamente para viabilizar o instituto, “tem como objetivo a gestão de recursos próprios e de terceiros para a implantação de projetos sociais e de pesquisa científica”. Prossegue: “Fundamenta-se na concepção de que a ciência de ponta pode, em países em desenvolvimento como o Brasil, servir como um poderoso agente de transformação social e econômica de comunidades localizadas em regiões carentes do território nacional”.

O primeiro dos prédios do instituto que o visitante vindo da capital potiguar vê em Macaíba, na rua de acesso ao *campus*, à direita, é o do centro de saúde. Uns 500 metros adiante, praticamente na entrada do *campus*, à esquerda, ergue-se o centro de pesquisa. E mais para dentro aparecem as futuras instalações do centro de educação comunitária. Placas em profusão diante das obras informam sobre os apoios políticos e financeiros ao empreendimento: o governo federal está representado pelo Ministério da Saúde e pelo Ministério da Educação, através da Fundação Coordenação de Apoio ao Pessoal do Ensino Superior (Capes). A Duke e a UFRN constam das placas, assim como a prefeitura de Macaíba. O que não aparece são os doadores individuais, como Lily Safra, viúva do banqueiro Edmond Safra, que no final de 2006 deu para o projeto uma quantia que, a seu pedido, ninguém revela, mas que, segundo Nicoletti, é a maior contribuição particular já destinada a um empreendimento de pesquisa no Brasil.



Em Durham, o grupo queria testar se o macaco aprendia a decodificar – a ler, digamos assim – a mensagem que lhe era enviada na forma de microestimulação elétrica e a associá-la com um movimento

Deixemos temporariamente Macaíba para voltar ao bonito *campus* da Duke, que ocupa a quinta posição no *ranking* das mais respeitadas universidades de pesquisa dos Estados Unidos. É uma tarde um tanto fria de outono avançado essa de 17 de novembro de 2006. Num dos prédios da área biomédica do *campus*, em sua ampla sala razoavelmente organizada, dividida em dois ambientes, Nicoletis mostra-se feliz com a apresentação feita há algumas horas por seu orientando de doutorado Nathan Fitzsimmons para a qualificação de tese. “Em nossa especialidade, todo mundo até hoje tinha conseguido ler sinais que vêm das áreas motoras do cérebro. Só que quando você for mexer um braço robótico precisa receber sinais de volta para entender onde está pegando. E o que conseguimos, o que ele achou, foi basicamente a fórmula, um algoritmo para devolver sinais para o cérebro, num *feedback* sensorial! Foi uma apresentação muito boa”, comemora.

Atenção: são desdobramentos muito recentes da pesquisa com implantes corticais de eletrodos em camundongos e macacos que ele comenta. Neste caso, o trabalho era com macacos-coruja ou macacos-da-noite – duas macaquinhas para ser mais exata, Thumper e Pocie, como Nicoletis conta com graça em seu *blog* no *Globo on-line*. São um modelo mais próximo do homem, e os resultados poderiam ser de suma importância, em termos de aplicação, justamente para as sonhadas futuras próteses comandadas pelo cérebro. Além disso, em termos de ciência básica, poderiam agregar novas informações a respeito de como o aprendizado efetivamente produz transformações microanatômicas do cérebro. “Em resumo, os mesmos eletrodos usados para registrar sinais elétricos das áreas motoras permitiram que passássemos uma mensagem digital diretamente no córtex somestésico, a região superficial do cérebro que identifica estímulos aplicados à superfície do corpo, para verificar se o cérebro aprende a entender o que está vindo”, explica o pesquisador. Em outros termos, Nicoletis e seu grupo queriam testar se o macaco aprendia a decodificar – a ler, digamos assim – a mensagem que lhe era enviada na forma de microestimulação elétrica e a associá-la com um movimento. “Fomos de uma

coisa muito simples, com padrão fixo, para outra mais complexa, móvel, com uma dimensão espaço-temporal.”

Num primeiro experimento, os animais deveriam aprender a associar arbitrariamente o estímulo elétrico no córtex com um movimento à esquerda ou à direita que lhes permitiria encontrar a comida guardada em compartimentos de um lado ou outro. Por exemplo, se aparecesse o estímulo elétrico ele deveria ir para a esquerda e, se não, para a direita. Gastaram 40 dias para aprender. No experimento seguinte, com um padrão mais complexo, com variações temporais, surpreendentemente gastaram só dez dias. “Provavelmente porque generalizaram a informação e isso lhes deu mais facilidade de aprendizado”, observa Nicolelis. Depois, quando os pesquisadores reverteram o padrão aprendido, cada macaca mais rapidamente ainda aprendeu o novo padrão: primeiro, em quatro dias o padrão mais simples, e em três o mais complexo. As experiências prosseguem e, em novembro passado, os pesquisadores estavam passando a usar 16 ele-

tros na experiência, em vez dos quatro utilizados até então.

Na literatura neurocientífica, segundo Nicolelis, os comandos relativos ao movimento são atribuídos normalmente à introspecção, quando parar ou mover é determinado no interior do próprio cérebro, e, num padrão que o pesquisador chama de segundo grau, ao ambiente externo. Trata-se então de algo cultural, aprendido. Um exemplo é o impulso imediato de todos os motoristas para parar o carro quando acende a luz amarela do sinal de trânsito, a anunciar que a vermelha virá em seguida. “No Brasil, no entanto, acontece algo muito peculiar, diferente do resto do mundo, que é acelerar o carro para passar na luz amarela”, brinca o pesquisador. Entre os primatas, e talvez alguns outros mamíferos (os cachorros, por exemplo), parar ou mover pode ser determinado também por um comando verbal. “A partir disso, eu chamei de contato imediato de terceiro grau a resposta a uma mensagem que vem de um sistema artificial, de um comando digital diretamente no cérebro, que é arbitrário e passa a ter um significado”, diz.

E essa mensagem abstrata ligada a um comando motor “produz uma transformação microanatômica”, completa.

E por que Nicolelis está seguro disso? “Nós vimos com algoritmos diferentes disparados ao mesmo tempo que, ao longo do aprendizado, o processo da mensagem arbitrária se transformava num comando motor claro. Pela primeira vez conseguimos, ao mesmo tempo que estávamos estimulando o córtex somestésico, ler os sinais produzidos em outra área do cérebro, a motora, e decodificar com precisão a intenção dos animais, o movimento que iam fazer antes que o executassem”, detalha ele. Isso com uma diferença de tempo de 100 a 200 milissegundos.

Nesse campo, aliás, a equipe de Nicolelis começou a essa altura experiências ainda mais excitantes com macacos-coruja, algo que parece já se encontrar francamente nos domínios da ficção científica e que ele nomeia de “contatos imediatos de quarto grau”. Há alguns resultados impressionantes, mas ele prefere manter a cautela e nada adiantar antes de confirmações mais seguras.



GIOVANNI SERGIO



Sonho concreto:
operários erguem
centros de pesquisa
(*acima*) e de
educação comunitária

No IINN no Rio Grande do Norte trabalham nesse momento 12 pesquisadores sob o comando de Sidarta, 35 anos, o coordenador científico do instituto, além de uma população flutuante de pesquisadores visitantes. Na tarde de 11 de janeiro passado, por exemplo, encontrava-se entre eles Eduardo Schenberg, aluno de Koichi Sameshima, neurologista do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo, instituição com a qual o IINN mantém um convênio de colaboração que já apresenta resultados interessantes particularmente nos estudos sobre mal de Parkinson. As instalações da sede alugada do instituto, apesar da previsão de mudança de boa parte dos laboratórios para a nova sede em Macaíba no curto prazo, estão bem preparadas para parte importante das pesquisas com eletrodos – o biotério de roedores e o centro cirúrgico, por exemplo, parecem de primeira linha. E o prédio também tem salas adequadas para as experiências com seres humanos que fazem parte da linha de pesquisa de Sidarta sobre sono e memória. Considerados

também os funcionários da área administrativa, 20 pessoas se distribuem entre o prédio principal do instituto e um segundo prédio voltado à saúde comunitária da população local, bem próximo.

Formado em biologia pela Universidade de Brasília (UnB) em 1993, com mestrado em biofísica na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), um doutorado em neurobiologia cognitiva molecular pela Universidade Rockefeller (1995-2000), e finalmente integrado ao laboratório de Nicolelis na Duke em 2000, primeiro na condição de pós-doutorando e em seguida como pesquisador associado, Sidarta encara com bastante naturalidade seu trabalho de coordenador do IINN.

Diga-se, a propósito, que entre as críticas de parte da comunidade neurocientífica brasileira ao empreendimento do IINN está justamente sua condução à coordenação, que seria para alguns um sinal de fechamento do grupo de Nicolelis, em lugar de uma esperada abertura e interação com vários outros grupos de neurologia no país. “Sidarta é um pesquisador brilhante, extremamente promiss-

Esse sonho começa no Juqueri na década de 1920 ou 1930 pelo menos. O Juqueri, em Franco da Rocha, São Paulo, tentou ser em seu início um centro de pesquisa de ponta

sor, mas foi frustrante sua escolha como diretor científico porque não parece ter resultado de um processo de seleção com bases claras. Agora o instituto começa a selecionar pesquisadores, pós-doutorandos, mas tudo soava muito restrito de início, e essa foi uma das críticas levantadas no I Simpósio do IINN em 2005.” O comentário é de Luiz Eugênio Mello, pró-reitor de pós-graduação da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e especialista em neurofisiologia, com contribuições respeitadas na área de epilepsia. Mello, até recentemente assessor científico da FAPESP, deixa clara sua admiração ao trabalho de Nicoletis, que classifica como “um cientista brilhante, no *front* da ciência moderna que avança para a área de aplicação”. E admite que se expande agora a busca de interação da equipe com outros cientistas brasileiros. Tanto é assim que ele próprio participa de um projeto de cooperação com o IINN coordenado por Iván Izquierdo, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), que envolve também o grupo de Marco Antonio Máximo Prado, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

“Acho que mexeu muito com a comunidade no primeiro simpósio o fato de o grupo se apresentar como pioneiro e fundador da neurociência no país. Daí

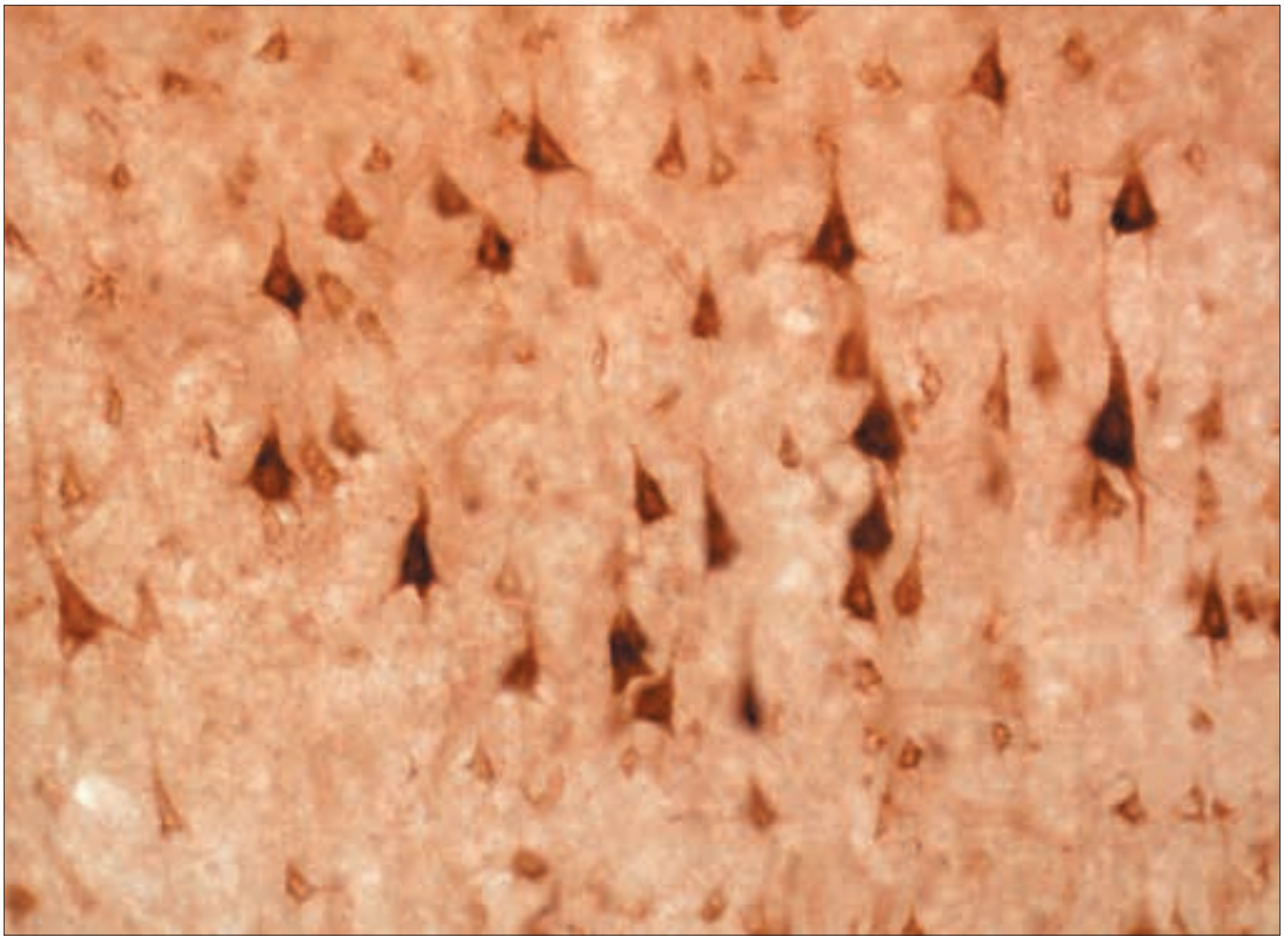
cada um se perguntou se o que fizera nos últimos 30 ou 40 anos não valia nada”, comenta Mello. Aliás, para ele o empreendimento do IINN pôde acontecer em Natal também porque há cerca de 30 anos foi montado um grupo de neurociência na UFRN liderado por Elisaldo Carlini, da Unifesp. Sem isso, poderia ser, em seu entendimento, qualquer outra cidade. Na verdade, por trás das disputas e ciúmes compreensíveis na comunidade universitária parece haver um certo temor relativo à escassez das verbas para pesquisa no país. “Como os recursos são finitos, o grupo de Nicoletis é bem articulado politicamente e muito competente cientificamente, fica mesmo um certo receio no ar quando um empreendimento propalado como coletivo mostrasse centralizado no processo de definição de quem vai para lá.”

O que talvez poucos saibam é que Sidarta se considera, não sem razão, corresponsável pela idéia do instituto. E Nicoletis deixa espaço para que ele assumira essa condição. Assim, à indagação feita em sua sala em Natal sobre se o instituto é um sonho de Miguel Nicoletis com o qual ele contaminou muita gente, Sidarta responde que na verdade não é bem assim. “Esse sonho começa no Juqueri na década de 1920 ou 1930 pelo menos. O Juqueri, em Franco da Rocha, São Paulo, tentou ser em seu início um centro de pesquisa de ponta e para isso reuniu neurocientistas, médicos de influência psicanalítica... Durante a graduação recebi essa história do meu professor de neuroanatomia, Marcos Marcondes de Moura, que tinha chegado a ser diretor do Juqueri. Ele falava muito sobre isso, sobre o programa de pesquisa do Juqueri para entender doença mental, o banco de cérebro etc. Tanto teórica quanto experimentalmente, eles tinham grandes ambições”, conta Sidarta. E sua conclusão é que foi contaminado por Marcondes pela idéia de fazer ciência de ponta no Brasil nessa área neurológica.

“Quando fui para os Estados Unidos tinha essa idéia na cabeça. E tratei de passá-la adiante. Passei para Cláudio Mello, que também era de Brasília e foi meu orientador na Rockefeller. Daí fomos criando um grupo de pessoas dentro da Rockefeller que pensavam essa idéia. E isso chegou até Torsten Wiesel, o presidente da universidade, que se em-



GIOVANNI SÉRGIO



polgou”, ele detalha. Quando conheceu Nicolelis, em 1998, e se entusiasmou com seu trabalho e seus métodos, Sidarta lhe falou sobre a idéia do instituto.

“Miguel também se encantou, mas no início ele estava muito bem estabelecido na Duke. Era certamente o neurocientista brasileiro de maior impacto mundial, professor titular com um laboratório ótimo, aliás dois, com muito financiamento.” Daí sua reação, segundo Sidarta, foi positiva, achou a idéia muito boa. E até por conta de seu compromisso político (sua biografia inclui a militância nas lutas pela redemocratização do país na juventude e a presença entre os fundadores do Partido dos Trabalhadores, o PT), ele se propôs a ajudar. Naquele momento pensava-se em criar um instituto de ponta, num lugar bonito que atraísse gente do mundo todo, onde se fizesse pesquisa norteada pelos problemas, e não pelas técnicas.

“Era uma idéia muito romântica, inclusive com acesso à floresta para estudar os animais livres na natureza”, diz Sidarta. Dessa forma, no começo a ajuda de Nicolelis ao projeto foi emprestar seu prestígio para viabilizá-lo. “No entanto, ele próprio foi ficando mais e mais encantado com a idéia, e em determinado momento trouxe algo realmente novo ao projeto: dar-lhe uma missão social”, diz. Assim, a idéia, até então apenas científica, “com Miguel incorporou essa outra dimensão. Isso foi na virada de 2002 para 2003, numa madrugada logo após a vitória de Lula para presidente”. E com isso, continua Sidarta, “vem junto uma vontade de trazer os valores lúdicos, éticos, meritocráticos e até os disciplinares da ciência para a sociedade, dentro da visão de que o conhecimento é libertador mesmo”. Mas, acrescenta Sidarta, “sem a força do espírito empreendedor de Nicolelis nada disso iria à frente”.

**Criador e criatura:
idealizador do instituto de
Natal, Sidarta analisa ação
de neurônios durante o
sono de roedores**

Em frente ao computador no ambiente que ocupa à esquerda de sua sala, Nicolelis explica que os implantes utilizados nos animais de experimentos, feitos com tungstênio e resina, têm de 4 a 5 milímetros de comprimento, dos quais 2 milímetros ficam dentro do cérebro. Logo ele mostrará a sala de neuroengenharia do laboratório onde os eletrodos são construídos. Na verdade, é sempre problemático quando se põe algo estranho no corpo, com uma parte dentro e outra fora, porque isso facilita infecções. Mas um dos macacos do laboratório já está há seis anos com o eletrodo no cérebro sem nenhum problema. De todo modo, como é preciso pensar no futuro, engenheiros ligados a vários grupos de pesquisa trabalham no desenvolvimento de implantes sem fio, em neuropróteses mais eficazes, “e um dos principais laboratórios de robótica do Japão, o ATR, decidiu participar da colaboração internacional em busca de melhores braços robóticos e de uma veste capaz de funcionar como um exoesqueleto”.

A conversa passa aos experimentos importantes ligados a Parkinson, que têm oferecido boas evidências a Nicolelis de que está certo um princípio que ele postula há anos, ou seja, que populações de neurônios, e não um único neurônio, constituem as unidades funcionais do cérebro. Por conta desses experimentos, recentemente neurocirurgiões de Duke estiveram com neurocirurgiões do hospital Sírio-Libanês, num *workshop* em São Paulo, para treiná-los numa técnica com eletrodos que dá indicações mais precisas e em tempo muito menor sobre que áreas devem ser removidas para evitar os desagradáveis sintomas da doença. Como tudo isso é feito com o paciente completamente acordado, é possível observar também respostas do paciente que conduzem a princípios completamente inesperados.

“Por exemplo, sabemos agora que com 300 células apenas é possível produzir um comportamento motor complexo”, conta Nicolelis. É claro, diz ele, “que é preciso um determinado número de neurônios para sustentar qualquer comportamento, mas em vez de milhares é possível que centenas consigam dar conta da tarefa”. Na verdade, de forma simplificada, o que Nicolelis tem proposto é, primeiro, que a unidade fun-

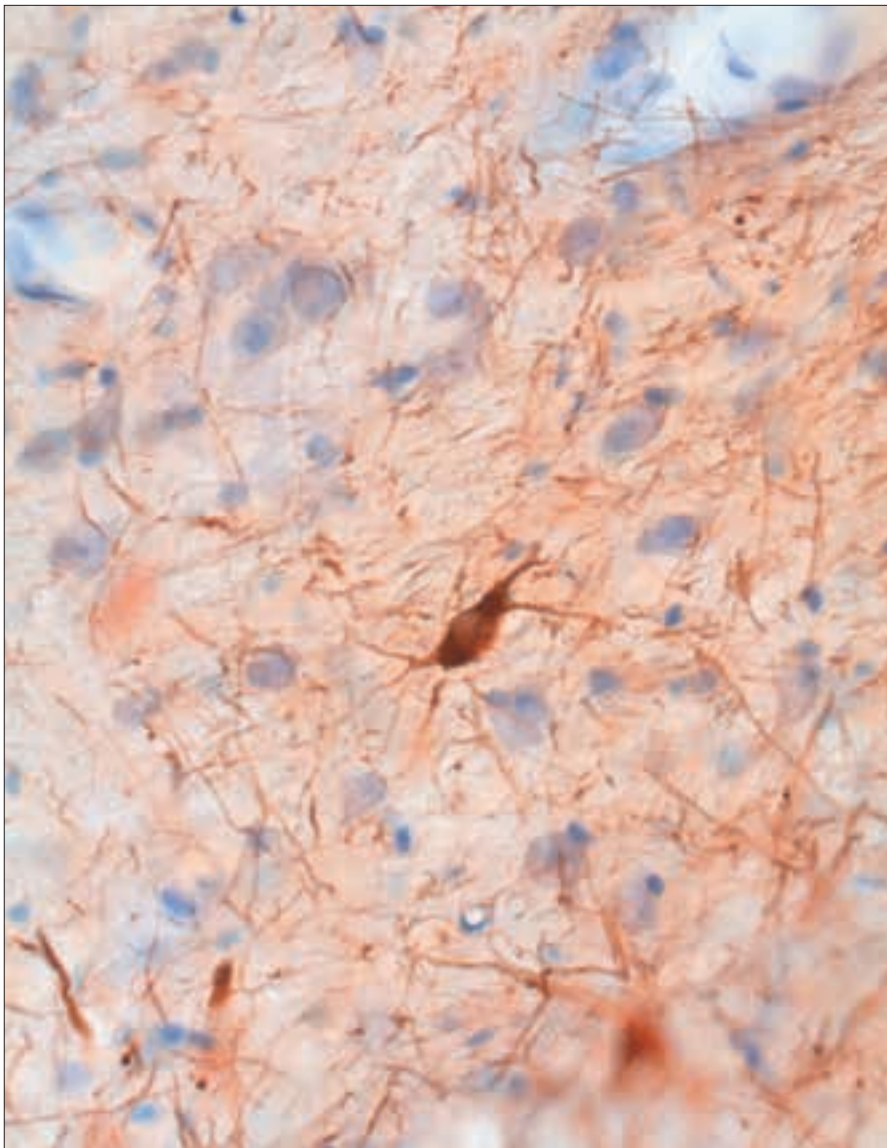
cional do cérebro não é o neurônio, mas uma população deles. Em segundo lugar, que essa população não tem sempre os mesmos elementos, sua constituição muda a cada momento, ou seja, determinados neurônios são convocados num momento para a tarefa de mexer o braço e, mais adiante, outros, e não os mesmos, podem ser chamados a repetir a tarefa. Por isso pode-se ter rastros do comportamento motor em áreas do cérebro que em princípio nada têm a ver com o movimento. “Em outras palavras, o sistema é distribuído, flexível e não rígido”, resume. De qualquer sorte, ele enfatiza, “o conceito de código distribuído não elimina o conceito de especialização. Não são excludentes”.

Uma proposta que isso tudo levanta é que talvez o cérebro humano tenha milhões de neurônios como uma espécie de reservatório potencial para suprir a cada instante a necessidade dessas células para executar cada comportamento. E mais: na falta de células especializadas, outras podem dar conta da tarefa.

Essa noção das populações de neurônios como unidade funcional do cérebro soa “muito sensata e muito inteligente” para o neurologista Iván Izquierdo, que, assim como Nicolelis, se encontra entre os brasileiros mais citados na literatura científica (*veja reportagem à página 22*). “Evidente que em alguns aspectos uma célula é uma unidade, mas não desse ponto de vista funcional”, diz. Muito respeitado por seus estudos da memória e mecanismos de sua consolidação, Izquierdo está nesse momento ultimando a análise da colaboração com o grupo do IINN, para estudos de neurofisiologia, neuroquímica e neurofarmacologia no idoso. “Estamos esperando recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e vamos trabalhar com modelo animal: camundongos transgênicos.” Ele afirma que torce para que o instituto de Natal dê certo e possa se transformar num pólo importante de atração de cientistas do sul e do centro do país.

Luiz Eugênio Mello também acha muito interessante a idéia das populações neuronais. “Parece fazer sentido, mas as demonstrações cabais são difíceis, até pela própria questão das populações flutuantes.” Ele imagina um modelo onde existam esses neurônios flutuantes, mas

Um princípio que Nicolelis postula há anos é que grupos de neurônios, e não cada neurônio, constituem as unidades funcionais do cérebro



Populações flutuantes:
grupos distintos de células
nervosas podem controlar
uma mesma ação em
momentos diferentes

ao mesmo tempo relacionados a um núcleo restrito, especializado e sempre atuante. Quanto à aplicação real de braços robóticos e outras próteses, ele diz que vê muito futuro “se se conseguir superar alguns entraves”. Por exemplo, se o implante for colocado totalmente dentro da cabeça, para evitar infecções. Se ele puder ser acionado sem fio, “com ondas de rádio, por exemplo, como se procura”.

Miguel Nicolelis mostra um vídeo otimista sobre o instituto, bem próximo do rio Potengi, afluente do Jundiá. À pergunta de por que em Natal, ele responde “porque se conseguíssemos fazer lá ficaria claro que institutos assim podem ser feitos em qualquer lugar do Brasil”. Nas paredes próximas a seu computador há muitas capas de revistas, de *The Journal of Neuroscience* à *IstoÉ*, das mais especializadas, científicas, às mais gerais. Na caminhada pelo *campus* para chegar ao outro laboratório, no meio do frio já intenso do fim da tarde, ele fala do livro mais para leigos sobre a história de suas experiências, que precisa terminar para publicação no começo de 2008, e de outros dois, mais científicos. “O que quero é apresentar uma teoria mais abrangente da interação do cérebro com a tecnologia que nossa cultura está criando. Isso talvez ajude a explicar uma série de fenômenos que não estão restritos a um cérebro, mas dizem respeito a múltiplos cérebros interagindo. E eu defendo que talvez alguns comportamentos sociais sejam definidos à imagem e semelhança de como os cérebros naturalmente funcionam.”

É uma idéia audaciosa. Sobre investimentos em Duke, Nicolelis diz que estão investidos em seus dois laboratórios cerca de US\$ 40 milhões. E em Natal? Certamente já passa dos US\$ 25 milhões originalmente estimados. E, na direção de um dos 20 grupos internacionais na neurociência de ponta, ele sonha com um instituto virtual do cérebro, integrado por muitas unidades espalhadas pelo mundo, uma ciência horizontalmente feita em colaboração, alheia à geografia, baseada na interação dos talentos. Uma espécie de arquipélago do conhecimento, combatendo a pobreza em volta – a miséria neolítica, como diz Sidarta. Sonha com outros institutos de pesquisa no Nordeste. Sonhar mesmo, conforme a hipótese de pesquisa de Sidarta, talvez seja simular futuros possíveis com base no passado lembrado. ■