

# As vitórias do “Doutor calouro”

Bioquímico identificou bactérias causadoras de infecções hospitalares e desenvolveu novos medicamentos contra câncer

Carlos Fioravanti e Neldson Marcolin

**H**á muito tempo, lá por 1960, os colegas o chamavam de “Doutor calouro”, por causa de seu avanço rápido. Quando os estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade do Brasil – hoje Federal do Rio de Janeiro, UFRJ – ainda procuravam se ambientar ao curso, Luiz Rodolpho Travassos já estava em um laboratório aprendendo a lidar com microrganismos. A vocação para a ciência e a dedicação o levaram a isolar e caracterizar pela primeira vez no Brasil bactérias hoje classificadas como *Acinetobacter*, causadoras de infecções hospitalares, e a publicar seu primeiro artigo quando ainda estava no terceiro ano da graduação.

Travassos cresceu envolvido pelo mundo da ciência. Seu pai foi Joaquim Travassos da Rosa, bacteriologista e virologista que trabalhou no Instituto Butantan e no Instituto Oswaldo Cruz (IOC), do Rio de Janeiro. “Cresci cercado pelos melhores cientistas do país e nunca tive dúvidas do que queria fazer”, contou Travassos em sua sala da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), rodeado de livros e de retratos dos filhos

– um músico e uma atriz. Ambos passaram parte da infância em Nova York enquanto ele suava a camisa como pesquisador em início de carreira, o que não o impede de, ainda hoje, sentir saudade daqueles tempos. “Tudo o que eu gosto na vida está em Nova York: música sinfônica de qualidade, ópera, teatro. Acho o frio ótimo.”

Travassos trabalhou nos anos 1970 em Nova York, na Universidade de Columbia e no Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Ele foi um dos primeiros especialistas em oncologia experimental no Brasil e deu contribuições para o estudo da doença de Chagas e da paracoccidioidomicose, uma das principais micoses sistêmicas do país. Também ajudou na criação do sistema de pós-graduação de 1967 a 1971, quando era da diretoria do então Conselho Nacional de Pesquisas, hoje Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CPNq), e foi um dos responsáveis pela estruturação e organização dos cursos na área de biologia e ciências médicas. Hoje aposentado, aos 74 anos, com dois filhos e três netos, continua orientando alunos da Unifesp e publicando artigos. A seguir, os principais trechos da entrevista.



**No primeiro ano da graduação o senhor já trabalhava em um laboratório da universidade, enquanto cursava medicina no Rio. Por que tão rápido?**

Meu caso não é comum. Meu pai, Joaquim Travassos da Rosa, era um cientista renomado, que trabalhou 27 anos no Instituto Butantan. Desde cedo tive essa influência muito forte. Ele era de Belém do Pará. Nasci no Rio de Janeiro porque uma parte da família dele migrou para o estado do Rio. Depois do Butantan meu pai voltou para o Rio e trabalhou no IOC, que chegou a dirigir. Ele conhecia o meio científico daquela época e foi praticamente um orientador do Paulo de Góes, que era diretor do Instituto de Microbiologia. Góes fez concurso para a faculdade de farmácia e depois para a faculdade de medicina. Ele reuniu as duas cátedras e criou o Instituto de Microbiologia. Enquanto eu fazia o curso de medicina ele era catedrático da medicina. Tive essa porta aberta e, desde o primeiro ano de medicina, eu estava no laboratório.

**Já estava claro que esse era o caminho que o senhor queria seguir?**

Sim, muito claro. Fui para a faculdade de medicina não por uma vocação clínica. Minha vocação é biomédico-científica, seguindo mais ou menos a linha do meu pai. No primeiro ano fui para um laboratório mais de bacteriologia, do Carlos Solé-Vernin. Era um laboratório de estudo

de cocos [um grupo de bactérias] patogênicos, em que eu podia conhecer as técnicas básicas de bacteriologia. Depois de um ano no laboratório virei monitor dos alunos do segundo ano para ensinar a parte prática. Passaram a me chamar de “Doutor calouro”. Isso porque raspavam a cabeça e eu usava uma boina verde de calouro. A gente isolava bactérias de casos clínicos, alguma dermatite purulenta, meningite, coisas desse tipo. Desses casos, isolei uma bactéria que parecia morfológicamente a *Neisseria*, um gênero de bactérias Gram-negativas. Acabei descobrindo que aquela bactéria tinha sido descrita com o nome de *Mima polymorpha*, porque mimetizava a *Neisseria*. Hoje é conhecida por *Acinetobac-*

*ter baumannii*, uma bactéria altamente resistente a antibióticos e responsável por muita infecção hospitalar.

**Na época já sabiam o que ela provoca?**

Tínhamos isolado a bactéria de casos de piodermite [infecções purulentas da pele] e meningite e sabíamos de seu alto poder patogênico e de um metabolismo próprio, bem oxidativo, diferente do tipo fermentativo dos bacilos Gram-negativos. Com isso publiquei meu primeiro trabalho, no terceiro ou quarto ano da faculdade.

**O senhor publicou sozinho, sem o chefe do laboratório?**

Fiz o trabalho sozinho e o escrevi inteiro. Solé-Vernin trabalhava mais com cocos patogênicos, Gram-positivos. Aquela no-

rio dele havia trabalhos com nutrição de microrganismos e métodos de dosagem microbiológica. Por meio do Cury conheci uma pessoa que foi um pai científico para mim, o Seymour H. Hutner, de Nova York. Ele estava num laboratório particular criado por Caryl Parker Haskins, que também era cientista, autor e inventor. Os Haskins Laboratories eram de altíssimo nível e funcionavam em três andares de um prédio no centro de Nova York. Por ideia do próprio Haskins, eles tinham que desenvolver pesquisas originais sobre microrganismos raros e aplicações, as quais nas mãos de Hutner derivaram em dosagens microbiológicas de vitaminas e testes de drogas anticâncer. Cury soube do trabalho deles em nutrição de microrganismos, ficou um

período trabalhando lá com Seymour Hutner e aprendeu a fazer meios de cultura sintéticos, às vezes com até 40 substâncias, cuidadosamente avaliadas em termos de composição, balanço quantitativo e qualitativo etc. E depois trouxe todo esse conhecimento para o seu laboratório, que era onde estavam as novidades. Tinha equipamentos novos, um Warburg que aprendemos a calibrar com mercúrio! Aprendi muito ali, além da nutrição de microrganismos, e comecei a testar drogas usando os microrganismos como instrumentos de análise.

**Quais drogas?**

Por exemplo, uretana etílica, uma droga anticâncer, no começo dos anos 1960. A etionina foi um caso interessante, porque ela é um análogo da metionina, um aminoácido doador de metila. A etionina, ao contrário, pode transferir um radical etila para o DNA, o que aumenta o grau de mutação do DNA. É um aminoácido perigoso, porque a “etilização” do DNA pode resultar no aparecimento de um tumor. Comecei a estudar a etionina. Naquela época não se usava célula tumoral ou de mamífero, era tudo microrganismo. Em vez de usar a célula eucariótica de mamífero, usávamos uma série de leveduras, por exemplo, porque quando dávamos etionina, a célula morria. Ao usar leveduras chegávamos à conclusão de como

## Nos anos 1960, quem fizesse oncologia experimental no Brasil era visto, no mínimo, como vigarista

va bactéria também era novidade para ele, que não achou que deveria assinar o artigo. Eu poderia ter publicado numa revista internacional, mas acabou saindo nos *Anais de Microbiologia*, porque o Paulo de Góes criou uma revista institucional no instituto, que naquela época parecia ser uma boa coisa, mas que acabou até prejudicando em parte a minha carreira, desviando de uma publicação internacional. Eu publiquei uns 10 trabalhos nela.

**Por que depois o senhor mudou de laboratório?**

Fui para o laboratório do Amadeu Cury porque era mais voltado para a bioquímica, que é minha vocação. No laborató-

a droga agia. Já o Hutner usava algas e outros microrganismos, como o *Ochromonas malhamensis*, um protozoário. Ele sempre trabalhava com protozoários para inferir como aquilo funcionaria em uma célula de mamífero. Foi o Hutner quem trouxe a ideia de a gente ter uma levedura para outras finalidades além do interesse micológico do fungo em si.

### **Onde mais havia pesquisa de câncer no Brasil?**

Em quase lugar nenhum. Estava tudo começando e existiam alguns tabus na pesquisa daquela época. Um deles era a radioatividade. Medir e usar radioatividade em bioquímica era considerado uma técnica altamente sofisticada e acima da capacidade normal. Quando se falava em radioatividade diziam, “Isso não está ao alcance das pessoas”. Não tinha nem aparelho para medir radioatividade, nada. O Carlos Chagas Filho, no Instituto de Biofísica, acabou com esse tabu. Junto com o Eduardo Pena Franca começou a trazer aparelhos para medir radioatividade e a técnica passou a ser algo acessível. Com o câncer acontecia algo parecido. Se um jovem optasse por trabalhar com oncologia experimental, iam dizer que ele era, no mínimo, vigarista.

### **Mesmo assim, o senhor escolheu trabalhar com câncer.**

É... Cultura de células era uma coisa completamente fora de cogitação e quem introduziu isso aqui foram a alemã Hertha Meyer – que já estava no Brasil – e a italiana Rita Levi-Montalcini. As duas trabalharam com o Chagas Filho no Instituto de Biofísica. Rita pesquisava fatores de crescimento de células neuronais [ela ganharia o Prêmio Nobel de Medicina de 1986 por esse trabalho] e ficou um período, em 1953, no Rio. Antes do trabalho das duas, mal se falava em cultura de tecidos e células tumorais por aqui. Eu tinha uma noção de que fazia algo que poderia ser importante, mas estava completamente fora de qualquer universo que estivesse estudando câncer no Brasil. Estamos falando de 1960, quase 1970.

### **Como foi sua passagem pelo CNPq?**

Depois da graduação fui fazer o doutorado com o Amadeu Cury, em 1963. Ele era amigo de um círculo de pessoas importantes na ciência brasileira. Um deles era Aristides Leão, que foi presidente da Academia Brasileira de Ciências durante muitos anos. Tinha o Lauro Solero, da farmacologia, o Antonio Moreira Couceiro, que foi presidente do CNPq. Aos sábados, eles se reuniam para bater papo e tomar uísque. Eu ia nessas reuniões e conversava com eles. Desse tipo de contato nasceu o convite do Couceiro para eu dirigir o setor de biologia e ciências médicas do CNPq, em 1967. Foi uma experiência fantástica.

### **O senhor tinha de avaliar projetos?**

## Depois da passagem por Nova York foi absolutamente traumático trabalhar na Ilha do Fundão

Pilhas de projetos. E não só isso. Devia promover e criar programas, chamar pessoas, fazer trabalho de administração do setor de biologia e ciências médicas. Foi muito interessante porque conheci os outros diretores de física, química, agronomia, matemática. Nos reuníamos para fazer relatórios, ver se sobrou dinheiro, quem ia gastar. Eu era o mais novo do grupo, com uns 30 anos. Fiquei lá seis anos e aquela fase coincidiu com o seguinte: o CNPq tinha que credenciar os chamados centros de excelência, que eram locais com produção científica muito boa que estavam montando suas pós-graduações no novo sistema *stricto sensu*. Depois, é claro, o Conselho Federal de Educação deveria avaliar para ver se aprovava

ou não, formalmente, os cursos de pós-graduação. Como entre minhas funções estava aprovar o centro de excelência e a pós-graduação era uma condição *sine qua non* do centro, eu avaliava o curso também. Isso tudo ajudou a construir os cursos de pós-graduação no Brasil.

### **Foi dessa época que vieram os atuais critérios?**

Desse período. Tinha gente que vinha me procurar querendo fazer pós-graduação nessa ou naquela área, pedia minha opinião sobre como montar cursos. Às vezes, a gente fazia boas combinações. Por exemplo, tinha um professor de bioquímica em Pernambuco que cobria um número de áreas, mas tínhamos de reforçar com outro professor do Ceará.

Fazíamos uma composição entre os dois para conseguir montar o curso. Quando quiseram criar o curso de pós de microbiologia na Escola Paulista de Medicina [atual Unifesp], antes de eu vir para cá, peguei todos os critérios para elaboração de teses e dissertações do curso de que eu tinha escrito o regimento no Rio e passei para adaptarem aqui.

### **Quando decidiu ir para Nova York?**

Fui para o laboratório da mulher do Seymour Hutner em 1971, com uma bolsa da Fundação Guggenheim por um ano. No segundo ano fiquei pelo CNPq. Ele era casado

com a Margarita Silva-Hutner, de Porto Rico, Ph.D. em micologia pela Universidade Harvard. Como eu trabalhava com leveduras termófilas, fui para o laboratório de micologia da Universidade de Columbia, chefiado pela Margarita. Era um laboratório tradicional, onde a Elizabeth Hazen tinha descoberto quimioterápicos importantes como a nistatina contra fungos. Levei um assunto meu – um método de dosagem microbiológica de carnitina, um transportador essencial de ácidos graxos no coração – e me deram um laboratório para eu continuar trabalhando. Fiquei sozinho, o que não era o ideal para mim, porque não estava aprendendo nada de novo. No laboratório ao lado do meu estava trabalhando Ken-

neth O. Lloyd, que era do País de Gales e fazia bioquímica de fungos. Mudei para lá porque era o que eu queria aprender. Fiquei dois anos e meio, de 1971 a 1974.

### ***E o que aconteceu?***

Lloyd tinha sido orientado por Elvin Kabat, uma figura importante da imunológica, que, junto com o Baruj Benacerraf, Nobel de Medicina de 1980, foi aluno do Michael Heidelberger, um dos pais da moderna imunologia. Lloyd e Kabat trabalhavam muito com a imunológica de carboidratos e polissacarídeos. Com o Lloyd aprendi química de carboidratos e dei uma contribuição porque na época o estudo de heteropolissacarídeos era delimitado do ponto de vista da química básica. Nesse meio tempo o Lloyd começou uma colaboração com Philip Gorin, inglês que foi para o Canadá e estava desenvolvendo análise de polissacarídeos com ressonância nuclear magnética. Isso levou a um salto enorme na identificação da estrutura de carboidratos e polissacarídeos. Por meio do Lloyd comecei a interagir com Gorin, o que teve consequências importantes porque, além de aprender química básica de estrutura de polissacarídeos, quando voltei ao Brasil instalei um serviço de glicobiologia [estudo das estruturas e funções de moléculas ligadas a carboidratos encontradas nas células] no Instituto de Microbiologia da UFRJ em 1974. Consegui trazer o Gorin para a UFRJ enquanto eu instalava o serviço e ele ficou um ano no meu laboratório, pesquisando e ensinando.

### ***Por que o senhor voltou para Nova York?***

A volta para o Brasil depois da minha primeira passagem foi traumática. Tudo o que eu gosto na vida está em Nova York: música sinfônica de qualidade, ópera, teatro. Gosto da vida cultural, dos parques. Acho o frio ótimo. Meus dois filhos, Marta e Alexandre, se deram maravilhosamente bem, fizeram amizades, minha produtividade científica foi excelente. Eu já era professor adjunto na UFRJ, mas a bolsa acabou e não havia como me sustentar lá. Procurei uma po-

sição, mas elas eram sempre temporárias. É uma situação instável para quem tem família e um emprego garantido para o resto da vida no Brasil. Em 1976 fiz concurso para professor titular na UFRJ. Foi traumático, primeiro, trabalhar na Ilha do Fundão do Rio, onde fica o *campus*. Antes estávamos na Praia Vermelha. As histórias que eu tenho do Fundão ninguém acredita.

### ***Por exemplo?***

O mato tinha dois metros de altura. Achávamos cobra nos corredores. Havia muitos ratos roendo a fiação toda. Era um local inóspito, um aterro onde foi construída uma estrutura que parecia de presídio. Tinha uma estrutura de cimento, com lajes, e se alguém no

to de morfologia. Era possível interagir, apesar daquela estrutura estranha. Conseguimos criar um bom ambiente. Longe do ideal, claro. Fiz o concurso para titular em 1976, mas eu estava com Nova York na cabeça. Nesse momento aconteceu algo muito interessante. Kenneth Lloyd perdeu o emprego na Columbia, porque entrou outro chefe de departamento da dermatologia que decidiu fazer um trabalho mais clínico com aplicação radiológica em vez de pesquisa. Como Lloyd fazia bioquímica de fungos, perdeu o emprego e foi trabalhar na Universidade do Texas em Lubbock, uma cidade ao lado do deserto. Ele sobrevivia, mas estava infeliz. Por sorte Lloyd J. Old, do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, um dos maiores centros de câncer do mundo, conseguiu levar o Ken Lloyd de volta para Nova York. Como eu continuava a colaborar com o Lloyd, quando ele foi para lá avisei, “também quero ir”. Em 1978 fui para o Sloan Kettering. Foi outra época sensacional em Nova York.

### ***Nessa segunda vez o senhor trabalhou só com câncer?***

Agora exclusivamente com câncer. Nós buscávamos antígenos específicos de células de melanoma maligno para tentar uma imunoterapia. Lloyd Old, o chefe do laboratório, começou a identificar e classificar essas moléculas porque não se sabia qual era a natureza delas. Ele identificava antígenos por reações

## **Meu trabalho sobre o anticorpo R24 teve mais de 500 citações e gerou uma droga contra câncer**

laboratório de cima resolvesse lavar o chão, vazava no andar de baixo. Naquela época a favela da Maré era ali do lado. Abríamos a janela e vinha cheiro de esgoto. Foi um contraste violento com o que eu havia vivido antes. Tanto é que fiquei pouco tempo.

### ***Mesmo assim o senhor conseguiu instalar o laboratório?***

Consegui. Sempre havia estudantes de talento fazendo doutorado e conseguimos certas interações. Por exemplo, tinha a Microbiologia e ao lado ficava o Centro Brasileiro de Produtos Naturais, onde estudavam química; depois tinha o Instituto de Biofísica, onde ficava o Carlos Chagas, e perto também o departamen-

sorológicas, mas somente depois foram reconhecidos os antígenos *cancer-testis*, antígenos fetais mantidos em células não diferenciadas e antígenos individuais do próprio paciente. Comecei a trabalhar nisso e talvez o auge desse trabalho tenha sido quando conseguimos identificar um glicolípídeo – o gangliosídeo GD3 – como sendo um antígeno hiperexpresso no melanoma. Esse glicolípídeo era reconhecido pelo anticorpo monoclonal, o R24, que foi patenteado para tratamento de melanoma, o qual reconhece especificamente esse gangliosídeo. Virou medicamento.

### ***Quantas patentes o senhor tem?***

No Sloan Kettering foram duas patentes sobre gangliosídeos GD2 e GD3. Você

assina como inventor, mas é de propriedade do hospital. Meu trabalho, que tem mais de 500 citações na literatura, é sobre o R24 reconhecendo o GD3 e isso levou à patente. Tenho uma patente nos Estados Unidos sobre um método de diagnóstico de doença de Chagas e mais duas depositadas. Em *paracoccidoides* e peptídeo 10 tenho três depósitos de patentes e mais uma sobre um adjuvante com a Fundação Butantan.

### ***E a segunda volta para o Rio?***

Foi traumática de novo. Estavam construindo o metrô na cidade, em 1979-80. Eu morava no Flamengo. Da praça José de Alencar até o largo do Machado era uma cratera só. A qualidade de vida ia ser tão ruim que eu, lá de Nova York, já estava fazendo todos os contatos para vir para a Escola Paulista de Medicina. Mudar da UFRJ para a EPM, que também era federal, foi uma coisa mais ou menos fácil. Fui bem recebido.

### ***Qual a linha de pesquisa adotada na EPM?***

Não dava para continuar trabalhando com imunológica do câncer aqui porque não havia quase nada. Havia dois temas sobre os quais era possível trabalhar naquele momento: paracoccidoidomicose, a principal micose sistêmica do Brasil, e a doença de Chagas. Escolhi a doença de Chagas e consegui bons avanços. Um estudante que trabalhava comigo, Igor de Almeida, identificou alguns anticorpos importantes que combatem o *Trypanosoma cruzi*. Essa pesquisa tem evoluído de modo muito favorável para se constituir em uma futura vacina contra Chagas. Foi um belo trabalho dele, que hoje está na Universidade do Texas. Gerou também uma patente internacional.

### ***O senhor acredita numa vacina contra Chagas?***

É algo discutível. Qual seria a função de uma vacina numa pessoa que já está cronicamente infectada? O conceito de cura é sempre uma questão complicada, embora acreditemos ter um método de diagnóstico da doença ativa de alta sen-

sibilidade. Se conseguirmos uma vacina seria para quem vive ou viaja para região endêmica ou, talvez, para combinar com quimioterápico.

### ***Como é o trabalho contra a paracoccidoidomicose?***

Esse foi outro *breakthrough*. Primeiro, durante anos, não se sabia qual era o antígeno principal do fungo *Paracoccidoides brasiliensis*. Há alguns anos, outra estudante de talento, Rosana Puccia, isolou e caracterizou esse antígeno, que é uma glicoproteína chamada GP43. Foi importante porque ninguém sabia qual era o antígeno principal do *P. brasiliensis*. Depois recebi outro estudante, hoje professor da USP, Carlos Taborda, e sugeri identificar na GP43 qual é o peptídeo ou

provoca menos toxicidade diminuindo a resposta inflamatória. Realizamos testes muito positivos com animais com proteção completa após períodos longos de infecção.

### ***Como é o seu trabalho em oncologia experimental hoje?***

Está focado na ação de peptídeos com atividade antitumoral. Peptídeos derivados de imunoglobulinas, em colaboração com um grupo da Universidade de Parma na Itália, e de outras proteínas de sinalização. Além disso, a convite de José Fernando Perez, trabalho também para a Recepta Biopharma, o que representa um passo adiante da atividade acadêmica, a única possibilidade de converter em aplicação prática, ou seja, clínica, os achados na pesquisa de laboratório.

### ***Vamos falar um pouco de Joaquim Travassos Rosa, seu pai. Ele saiu do IOC por motivos políticos?***

Quando ele era diretor do IOC houve várias trocas de ministro da Saúde. No meio do mandato ele foi secretário de Estado da Saúde do regime parlamentarista, para voltar à direção do IOC, já depois do golpe militar de 1964. Ocorre que o último ministro da Saúde que entrou, Raymundo de Britto, aumentou a pressão com inquéritos e questionários infames que atingiam vários pesquisadores do IOC acu-

## **Nos anos 1960, quando meu pai dirigia o Instituto Oswaldo Cruz, não havia perseguição política**

sados de subversão. Enquanto meu pai estava lá não permitiu que houvesse nenhum tipo de perseguição. No final pediu exoneração duas vezes; e na segunda foi substituído por Francisco Rocha Lagoa. Na época diziam que Rocha Lagoa tinha sido escolhido porque era “um mau cientista, um mau administrador, mas um bom anticomunista”. Seguiu-se o que se conhece até hoje como massacre de Manguinhos, com laboratórios lacrados como o do Walter Oswaldo Cruz, interrogatórios e punições. No dia em que o Rocha Lagoa tomou posse havia um monte de gente que cumprimentava meu pai e saía de lado, evitando cumprimentar o novo diretor. Tudo desandou por lá naquele período. Foi terrível. ■

sados de subversão. Enquanto meu pai estava lá não permitiu que houvesse nenhum tipo de perseguição. No final pediu exoneração duas vezes; e na segunda foi substituído por Francisco Rocha Lagoa. Na época diziam que Rocha Lagoa tinha sido escolhido porque era “um mau cientista, um mau administrador, mas um bom anticomunista”. Seguiu-se o que se conhece até hoje como massacre de Manguinhos, com laboratórios lacrados como o do Walter Oswaldo Cruz, interrogatórios e punições. No dia em que o Rocha Lagoa tomou posse havia um monte de gente que cumprimentava meu pai e saía de lado, evitando cumprimentar o novo diretor. Tudo desandou por lá naquele período. Foi terrível. ■