

# O SALDO

## de uma década



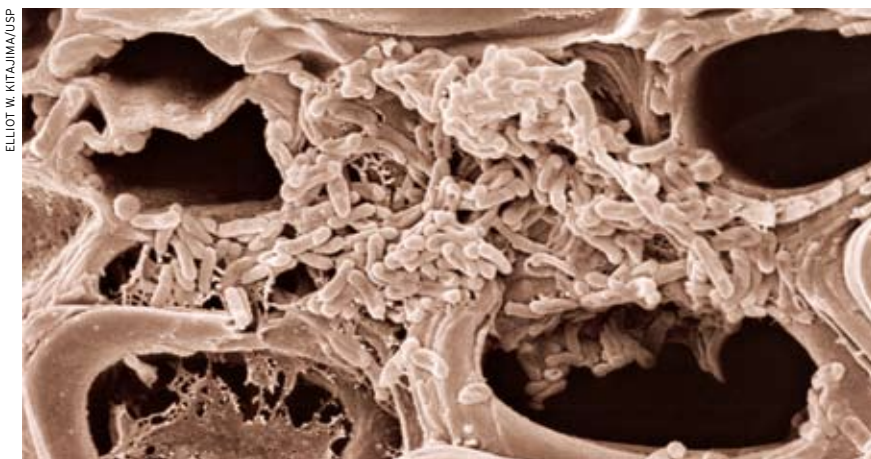
**S**ão duradouros os frutos do Programa Genoma FAPESP, iniciativa lançada em 1997 que, há exatos 10 anos, obteve seu primeiro reconhecimento internacional, com a publicação de uma reportagem de capa da revista *Nature* sobre o sequenciamento do código genético da bactéria *Xylella fastidiosa*, causadora da praga do amarelinho, que ataca os laranjais (v. 406, n. 6.792, 13 de julho de 2000). O artigo, que relatava o primeiro sequenciamento completo do DNA de um microrganismo que ataca plantas, foi obra de uma rede paulista de 192 pesquisadores apoiados pela FAPESP. Passada uma década, é possível afirmar que a iniciativa pioneira criou novos paradigmas da pesquisa brasileira. “Até aquela época, um jeito de formar um conjunto expressivo de pesquisadores numa área estratégica com nível de excelência internacional era enviá-los para o exterior. Mas nós apostamos que havia uma forma de fazer isso aqui no Brasil, trabalhando em rede num tema de fronteira”, lembra o físico José Fernando Perez, na ocasião diretor científico da FAPESP.

Pesquisadores de várias instituições e diferentes disciplinas, da biologia à medicina passando pela então quase desconhecida bioinformática, trabalharam em conjunto numa grande rede virtual que chegou a reunir 60 laboratórios para enfrentar um objetivo comum, no caso, o sequenciamento genético de vários organismos. O modelo desafiou a forma clássica de estabelecer parcerias, em que geralmente um pesquisador recorre a outro apenas quando precisa de uma *expertise* técnica necessária para seu trabalho prosseguir. O que era inovador para a época hoje está incorporado ao dia a dia da ciência nacional. “Hoje, esse tipo de trabalho em rede está presente em vários programas, que não dependem mais da construção de uma sede para existir,

Como o Programa Genoma FAPESP criou novos paradigmas no ambiente de pesquisa brasileiro

FABRÍCIO MARQUES





ELLIOT W. KITAJIMA/USP

### A *Xylella* no microscópio: projeto mobilizador

como acontecia antigamente”, afirma o biólogo Fernando Reinach, um dos artífices do programa.

Carlos Henrique de Brito Cruz, atual diretor científico da FAPESP e presidente da Fundação entre 1996 e 2002, destaca o papel de José Fernando Perez e Fernando Reinach no programa. “Eles foram decisivos e duplamente oportunos para a criação e o sucesso do projeto *Xylella*. O Fernando identificou a oportunidade científica, sequenciar um genoma, e o Perez identificou a forma e os meios – o instituto virtual ou a rede de pesquisadores. Um terceiro ator tem sido menos reconhecido, talvez por sua natureza institucional: o conjunto de instituições nas quais o projeto foi realizado. Estas foram construídas pelo Estado brasileiro – principalmente o esforço estadual paulista, pois a maior parte dos pesquisadores do projeto trabalha na USP, Unicamp e Unesp – ao longo de várias décadas”, afirma Brito. Ele lembra que a comunidade de pesquisa nestas universidades se desenvolveu graças ao apoio das próprias instituições, garantindo a dedicação integral à docência e à pesquisa e infraestrutura, e ao suporte de agências de financiamento à pesquisa com critérios rigorosos e exigentes, como o CNPq, a Capes, a Finep e a FAPESP. “E, efetivamente, desde a capa na *Nature* em 2000, inúmeras outras

capas foram conquistadas por belos trabalhos de cientistas paulistas em excelentes revistas”, diz o diretor científico da FAPESP.

Também era inovador, e hoje já não causa tanta estranheza, o expediente de colocar um conjunto de pesquisadores a serviço de um empreendimento de risco – não havia garantias, como é comum em temas de fronteira, de que o Genoma FAPESP gerasse resultados de impacto. “O risco faz parte da pesquisa em inovação, mas isso era uma novidade no Brasil. A comunidade científica estava acostumada a trabalhar em projetos de risco baixo”, recorda-se José Fernando Perez. Até mesmo alguns líderes do programa, diz o então diretor científico, ressentiram-se da possibilidade de passar dois anos sem gerar resultados e publicar *papers*, e temeram pela avaliação das agências de fomento. Setores influentes da comunidade científica também se queixaram. Houve quem argumentasse que o objetivo do programa, de sequenciar genomas, era trabalho para computadores, não para pesquisadores. “A crítica não fazia sentido porque acumular dados sempre foi essencial para o avanço da ciência”, diz Perez.

Marie-Anne Van Sluys, professora do Instituto de Biociências da USP e uma das participantes do programa, lembra que os pesquisadores se incorporaram ao esforço com espírito aberto. “Era algo completamente inusitado. Havia vários desafios. Um deles era fazer com que houvesse mais

pesquisadores dominando a biologia molecular. Para os que já tinham experiência, a meta era aprender a fazer um genoma inteiro. Ninguém tinha feito no Brasil e era um desafio importante para a comunidade científica”, recorda-se. Hoje esse padrão é mais disseminado. O artifício de reunir pesquisadores de diferentes disciplinas, das humanidades à biologia e à computação, num esforço conjunto em torno de um tema de fronteira está presente na estrutura das principais iniciativas da FAPESP, como o Programa FAPESP de Pesquisa em Bioenergia (Bioen), o Programa FAPESP de Pesquisa sobre Mudanças Climáticas Globais e o Programa Biota-FAPESP que, cada uma a seu modo, também vêm incorporando ferramentas da genômica em seus alvos de pesquisa. “Essa é uma herança do Programa Genoma, de ousar e de criar novas dinâmicas. Os conceitos são os mesmos, mas a articulação é diferente e nos proporciona um outro olhar, inclusive para a política científica e o nosso posicionamento internacional”, diz Marie-Anne. “Seguindo esse paradigma, o Bioen, o Biota e o Programa de Mudanças Climáticas têm em comum uma competência científica instalada de nível internacional. Qualquer grupo de pesquisa desses programas está num contexto internacional”, afirma.

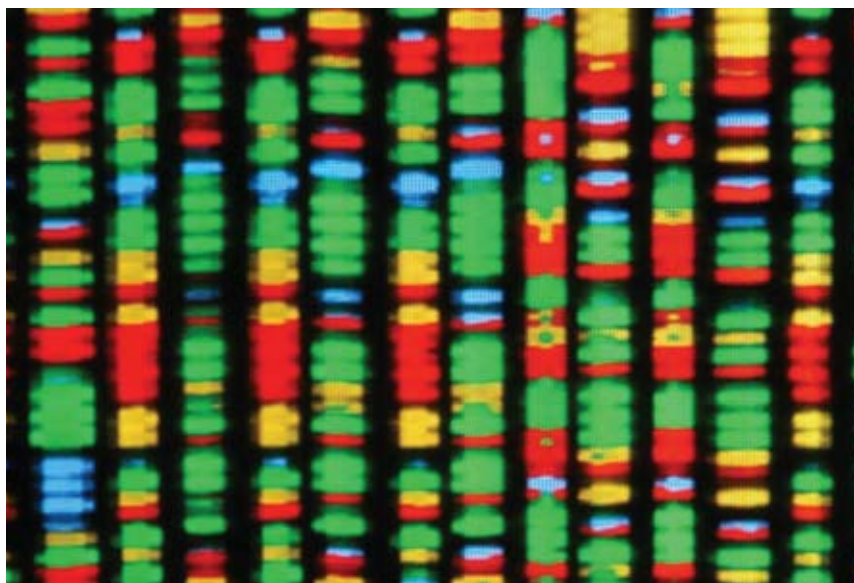
**IMPACTO** O caso do Bioen, programa de que Marie-Anne é uma das coordenadoras, é exemplar. “O esforço de pesquisa envolve, além de criar novas tecnologias para produção de energia de biomassa, estudar o impacto social do crescimento da bioenergia e desenvolver motores mais eficientes. Estamos ousando na criação de novos modelos, com risco associado”, afirma a professora. A pesquisa em bioenergia é uma das principais herdeiras do Programa Genoma. Com diferentes técnicas de sequenciamento que se complementam, Marie-Anne e Gláucia Souza, professora do Instituto de Química da USP e também coordenadora do Bioen, dedicam-se atualmente ao estudo da variabilidade de genes da cana-de-açúcar, um dos alvos do programa.

O Bioen quer ajudar no desenvolvimento de variedades de cana adaptadas aos diversos climas e solos brasileiros por meio da manipulação genética do metabolismo energético das plantas cultivadas, gerando, assim, vantagens competitivas para a produção brasileira. Um dos braços do programa é o desdobramento do Programa FAPESP Sucest (Sugar Cane EST), mais conhecido como Genoma Cana, que mapeou fragmentos de genes funcionais da cana, as chamadas etiquetas de sequências expressas (ESTs). Este projeto foi realizado entre 1999 e 2003 por cerca de 240 pesquisadores liderados pelo biólogo Paulo Arruda, com financiamento da FAPESP e da Cooperativa dos Produtores de Açúcar e Álcool do Estado de São Paulo (Coopersucar). Um dos desafios dos pesquisadores do Bioen é identificar as regiões do genoma da cana-de-açúcar responsáveis por regular a expressão dos genes mapeados pelo Sucest. O conhecimento da localização física dos genes e da dosagem de suas variações (alelos), além do ambiente em que eles estão inseridos, ajudará a ganhar eficiência no uso de marcadores moleculares, no melhoramento da cultura e na transformação de plantas. Esse conhecimento pode acelerar o desenvolvimento de novas variedades, processo que atualmente leva pelo menos 10 anos. A ideia é reduzir o número das plantas que são avaliadas no campo, utilizando-se de dados de marcadores moleculares para selecionar previamente variedades ligadas a genes de interesse.

O sequenciamento da *Xylella* em 2000 foi um marco, mas está longe de resumir a importância do Programa Genoma FAPESP. Marie-Anne Van Sluys destaca o peso dos projetos que vieram em seguida, como o Genoma Câncer, que levou o Brasil a ocupar a segunda posição mundial em sequenciamento do genoma funcional de tumores humanos, só ficando atrás dos Estados Unidos; o sequenciamento completo da bactéria *Xanthomonas citri*, responsável pelo cancro cítrico, a mais séria doença dos laranjais; e o Genoma Cana. “Esses quatro projetos formam um cerne”, afirma Marie-Anne. “Eles não deixaram


## A ideia de reunir pesquisadores de diversas disciplinas num esforço comum serve hoje de padrão para diversos programas

Resultado de sequenciamento de material genético



o esforço inicial morrer, ampliaram o número de pesquisadores na rede e aumentaram o grau de complexidade. O sequenciamento do *Xanthomonas* foi bem mais complexo do que o da *Xylella* e exigiu o aprendizado de uma nova tecnologia”, afirma. Em maio de 2002, os pesquisadores da rede publicaram novo artigo na revista *Nature*, dessa vez apontando caminhos para o combate à *Xanthomonas citri* e apresentando os resultados do sequenciamento da *Xanthomonas campestris*.

A *expertise* continuou a render frutos, com o sequenciamento dos genomas do boi, do eucalipto e do café, da *Xylella* que ataca os parreirais (por encomenda dos Estados Unidos), da leptospira, bactéria causadora da leptospirose, e do *Schistosoma mansoni*, verme responsável pela esquistossomose, entre outras. Empresas e cooperativas participaram do esforço, caso do Fundo de Defesa da Citricultura, na *Xylella*, a Coopersucar, na cana, o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, na *Xylella* da uva, e o Instituto Ludwig, no genoma do câncer, além de empresas como Suzano, Ripasa, Votorantim e Duraflora, no projeto genoma do eucalipto, a Embrapa, no genoma do café, e a Central Bela Vista, no projeto genoma do boi. Ao todo foram US\$ 11,7 milhões em contrapartidas ligadas ao



Programa Genoma FAPESP. A iniciativa ultrapassou as fronteiras do estado e serviu de modelo para outras iniciativas de porte, como a rede nacional do Programa Genoma Brasileiro, criado no ano 2000 pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). O projeto Genoma Brasileiro montou uma rede de 27 laboratórios, localizados em 18 estados, com a tarefa de decifrar o código genético da *Chromobacterium violaceum*, bactéria de importância para a biotecnologia.

**QUEBRA-CABEÇA** Há heranças visíveis em outras searas. José Fernando Perez conta que recentemente participou de um congresso de uma sociedade científica da área de bioinformática. “Tinha mais de 600 participantes. Mas a comunidade de bioinformática no Brasil quase não existia antes de 1997”, diz Perez. A área era essencial para dar ordem ao quebra-cabeça que é fazer um genoma e constituía uma das grandes incógnitas para o sucesso do programa. “Os assessores internacionais nos advertiram que teríamos um gargalo nesse ponto. Decidimos, então, convidar dois jovens, o João Setúbal e o João Meidanis, ambos do Instituto de Computação da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Eles simulavam os genomas, tinham publicado um livro sobre o assunto, mas nunca haviam trabalhado com genoma real.” Outro nome-chave do programa foi o de Andrew Simpson, geneticista do Instituto Ludwig de Pesquisa do Câncer. “Com sua liderança científica, aparou arestas do programa e permitiu que o programa fosse adiante”, afirmou.

Um dos desdobramentos que dão a dimensão da importância do programa foi a criação de empresas de biotecnologia inspiradas no projeto. Em 2002, foi fundada pela Votorantim Novos Negócios a Alellyx (*Xylella* ao contrário), com a reunião de um grupo de pesquisadores que participaram no final dos anos 1990 do sequenciamento da *Xylella fastidiosa*. Tornou-se uma empresa de pesquisa aplicada dedicada à criação, com base na genética molecular, de produtos e tecnologias que beneficiem a agricultura. Em 2003,

## De volta à Nature

Dez anos após a reportagem de capa do sequenciamento da *Xylella fastidiosa*, um editorial da mesma revista *Nature* (v. 466, n. 7.304, 15 de julho de 2010) lembrou a proeza brasileira e enumerou outros desdobramentos desse esforço, tais como o sequenciamento do genoma funcional da cana-de-açúcar e a contribuição para o programa internacional do Genoma do Câncer Humano, além da criação de duas empresas de biotecnologia agrícola, a Alellyx Applied Genomics e a CanaVialis.

“A FAPESP investiu o equivalente a US\$ 12 milhões, grande parte dedicados a sequenciadores, computadores e reagentes, enquanto o grupo reuniu e treinou pesquisadores de diversas áreas para desenvolver um conjunto amplo e duradouro de habilidades e conhecimentos”, disse a revista.

Segundo a *Nature*, a biotecnologia brasileira amadureceu a tal ponto que seus cientistas tornaram-se atores no cenário internacional. “E a FAPESP continua a promover grandes ideias”, diz a revista, referindo-se aos investimentos da Fundação em vários campos da pesquisa em bioenergia e

na formação e internacionalização dos pesquisadores paulistas. “Importantíssimo para a FAPESP esse reconhecimento manifestado no editorial da *Nature*. Ao destacar realizações, o editorial sublinha também ações em desenvolvimento. Com enorme satisfação vemos a FAPESP contribuir mais uma vez para a boa visibilidade mundial da ciência feita no Brasil”, disse Carlos Henrique de Brito Cruz, atual diretor científico da FAPESP e presidente da Fundação em 2000.

O sequenciamento da *Xylella*, diz a *Nature*, demonstra os benefícios de pensar grande: os pesquisadores engajaram-se num grande projeto, executaram-no com precisão e publicaram-no em inglês numa respeitada revista científica. “Os resultados foram divulgados pelos principais meios de comunicação em todo o mundo e Perez acredita que esse resultado singular - e inesperado - ainda ajudou a mudar a relação entre a ciência brasileira e a mídia brasileira. A *Xylella* ajudou a mudar a percepção que o Brasil tinha de si mesmo, de suas capacidades e de seu lugar no mundo da ciência”, diz a revista.

a Votorantim criou a CanaVialis, que se tornou maior empresa privada de melhoramento de cana-de-açúcar do mundo. O investimento da Votorantim Novos Negócios na criação das duas companhias foi de cerca de US\$ 40 milhões. Em dezembro de 2008, as duas empresas foram vendidas por US\$ 290 milhões para a Monsanto para se tornarem a plataforma mundial de pesquisa em cana-de-açúcar da multinacional de sementes. Para José Fernando Perez, os dividendos da pesquisa genômica se concentraram, como era de esperar, nos setores

da economia que melhor conseguiram apropriar-se do conhecimento, caso da cana-de-açúcar. “O sequenciamento da *Xylella* poderia ter gerado, por exemplo, o desenvolvimento de um tipo de laranja transgênica resistente a pragas, mas ainda há muita resistência a alimentos transgênicos e os produtores não viram interesse nisso”, afirma. Mas isso não o incomoda. “A última coisa que fizemos no programa foi escolher a bactéria a ser sequenciada, que serviria como projeto mobilizador. Os objetivos, que eram muito mais amplos, foram atingidos”, afirma. ■