

José Fernando Perez

Ex-diretor científico da FAPESP fala sobre o pioneirismo dos primeiros projetos Genoma e as conseqüências para a biotecnologia brasileira

MARCOS DE OLIVEIRA

“Samba, futebol e... genômica.” Essa frase inicial de uma reportagem publicada na edição 8.180, de julho de 2000, na prestigiosa revista semanal inglesa *The Economist* sobre os bons resultados dos projetos Genoma financiados pela FAPESP, foi o nome com que o físico José Fernando Perez deu a sua palestra no Parque do Ibirapuera, em São Paulo, durante o ciclo de palestras da exposição *Revolução genômica*. Ex-diretor científico da Fundação no período de 1993 a 2005, Perez disse que acrescentou no dia anterior a palavra “depois” no título porque gostaria de falar no que veio após a finalização dos projetos, como a formação biotecnológica de centenas de profissionais e a criação de pelo menos quatro empresas brasileiras de biotecnologia, inclusive uma dele mesmo, a Recepta, que agora ele comanda, depois de se aposentar no Instituto de Física da Universidade de São Paulo (USP). Da mesma forma que comandou os projetos Genoma, ele coordena uma série de pesquisadores e instituições no desenvolvimento da parte clínica dos testes de quatro candidatos a medicamentos anticâncer.

Bem-humorado, ele disse não gostar de saudosismo do tipo “como era bom o meu genoma...”. Mas voltou à frase seguinte da mesma matéria da *The Economist* – a lista de coisas pelas quais o Brasil é renomado repentinamente cresceu – como ponto de partida para lembrar a história do Programa Genoma comandado por ele entre 1997 e 2003. A revista elogiou o seqüenciamento do genoma do primeiro organismo patógeno de uma planta, a bactéria *Xylella fastidiosa*, que provoca a praga amarelinho nos la-

ranjais, e também o fato de o Brasil ter ficado atrás apenas dos Estados Unidos e Inglaterra no número de seqüências expressas do genoma humano, com o projeto genoma do câncer que os pesquisadores paulistas ajudaram a formatar. “Isso foi surpreendente, muito forte”, disse Perez. “O que havia ocorrido para justificar esse sucesso?”, perguntou Perez. “Aconteceu o seqüenciamento da *Xylella*, num prazo bom e com orçamento barato elaborado por um instituto virtual modelo, em que pesquisadores não estavam reunidos em um ambiente apenas, mas interligados via computador em dezenas de laboratórios espalhados pelo estado de São Paulo.” A *The Economist* na verdade estava se referindo à Onsa, sigla para Organization for Nucleotide Sequencing and Analysis, ou Organização para Seqüenciamento e Análise de Nucleotídeos, a rede virtual de laboratórios do Programa Genoma da FAPESP. “Era uma brincadeira com a sigla TIGR (semelhante à grafia de tigre em inglês) nos Estados Unidos, The Institute of Genetics Research, porque o nosso bicho é a onça. “Visitamos o Craig Venter (biólogo e um dos criadores do TIGR e depois da empresa Celera) em janeiro de 1998 e ele disse que precisávamos ter sucesso, para que não houvesse nenhuma maldição contra os felinos.”

A saga do genoma da *Xylella* começou em 1997, abriu as portas de uma série de outros genomas e culminou com a capa da revista *Nature*, em 13 junho de 2000, e repercutiu em forma de análise e de notícias em vários periódicos no mundo, além da *The Economist*, como os jornais *The New York Times* e o francês *Le Figaro*.

“Precisávamos de uma idéia nova que proporcionasse uma mudança na biotecnologia brasileira, criando competência, porque era uma área estratégica que responde às características econômicas, à biodiversidade, à agricultura, à pecuária e a problemas de saúde pública específicos do país”, disse Perez. “Precisávamos também de um método novo para formarmos bastante gente, e rápido, produzindo resultados na fronteira do conhecimento.” Para ele, existia em

São Paulo expressiva competência instalada, mas lento desenvolvimento em genética molecular.

A idéia do seqüenciamento da *Xylella* partiu de Fernando Reinach (professor do Instituto de Química da USP e, na época, um dos coordenadores de área da diretoria científica da FAPESP), que sugeriu o nome da bactéria que atacava os laranjais paulistas. “Seu nome *Xylella fastidiosa* não se deve a uma razão poética, é uma característica físico-química da bactéria, ela cresce muito lentamente, tanto *in vitro* como dentro da planta.” A escolha e a decisão de decifrar o seu genoma não foram uma tarefa fácil, principalmente porque não havia quem soubesse cultivar aquele microorganismo. Fazer crescer uma bactéria é como crescer cristais: é uma receita. “Em uma reunião, lembro-me que saí da sala para atender alguém, quando o Andrew Simpson (do Instituto Ludwig e coordenador de DNA do projeto), que já tinha entrado no circuito, dando estímulo muito forte ao projeto, me disse a decisão na volta. Eles utilizariam a bactéria *Thiobacillus ferrooxidans* e outra bactéria, não me lembro o nome, muito usada em biomineração, que depois foi seqüenciada pelo TIGR. Ela é uma bactéria interessante, mas eu disse que deveríamos dar uma atenção à *Xylella*”, lembra Perez.

O Fundo de Defesa da Citricultura (Fundecitus) estava interessado e trouxe ao Brasil a pessoa que tinha trabalhado e dominava a cultura da bactéria: o professor Joseph Bové, do Instituto Nacional de Pesquisa Agronômica, Inra na sigla em francês, que trabalhava com genética molecular. “Ele deu uma contribuição decisiva. Convenceu o grupo de que sabia fazer o crescimento da bactéria. Bové sabia porque tinha sido o primeiro pesquisador a provar a correlação causal entre o microorganismo e a doença na planta e nós precisaríamos produzir muita bactéria. Ele foi convincente e nós escolhemos a *Xylella*.” A escolha aconteceu com a consciência de que o genoma dessa bactéria não resolveria o problema dos laranjais assim que terminasse. “Sabíamos muito bem que se tivéssemos o genoma da *Xylella* não resolveríamos nada no dia seguinte.”

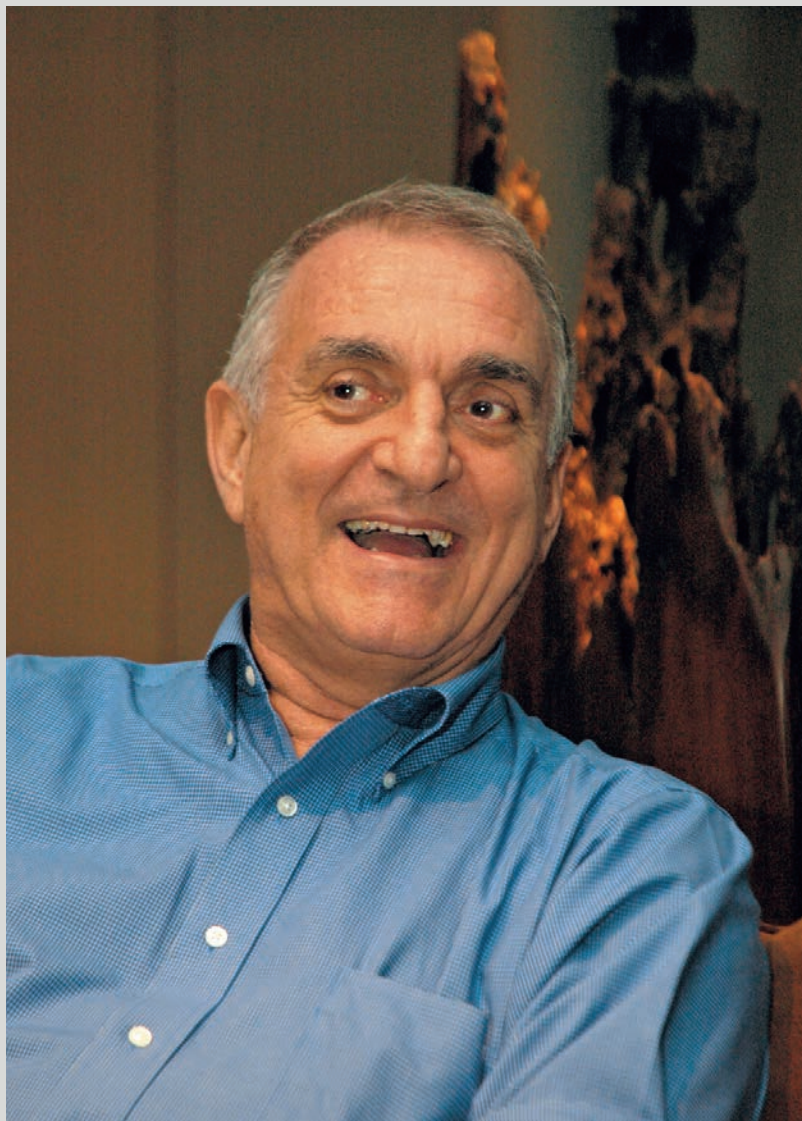
“A liderança internacional conquistada com a bioinformática levou os laboratórios brasileiros a participar de projeto nos Estados Unidos”

A escolha dos laboratórios foi uma surpresa para a equipe que coordenava o projeto. “Tínhamos medo de que não fossem aparecer muitos laboratórios, porque era um tipo de contrato diferente. As pessoas tinham de fazer uma certa quantidade de seqüenciamento em um certo intervalo de tempo e com qualidade.” O resultado foi que a maioria era de pesquisadores jovens, como os coordenadores esperavam. Propunha-se que se fizesse em São Paulo uma pesquisa científica em bases quase industriais.

Em janeiro de 2000 o genoma pioneiro da *Xy-*

lella foi concluído, antes do prazo. Depois veio o da bactéria *Xanthomonas axonopodis*, causadora do cancro cítrico. Logo em seguida vieram o da cana-de-açúcar e o do *Schistosoma mansoni*, verme responsável pela esquistossomose. “Aí, os projetos se transformaram no Programa Genoma.” Também foram seqüenciados os genomas da *Leptospira*, bactéria causadora da leptospirose, do café, do eucalipto, o genoma bovino e o da cana-de-açúcar. A partir da cana, o seqüenciamento se concentrou nas seqüências expressas, trechos de DNA que codificam proteínas.

A rede Onsa cresceu muito. O orçamento que foi gasto de 1997 até 2003 foi de US\$ 39 milhões. “Isso nunca passou de 2,4% do orçamento da FAPESP”, disse Perez. A rede Onsa chegou a ter 60 laboratórios com esse orçamento.



Perez:
“Precisávamos de uma idéia nova que provocasse uma mudança na biotecnologia brasileira e criasse competência”



MIGUEL BOYVAN

Na Recepta, empresa de Perez: cultivo de células de anticorpos monoclonais, candidatos a medicamento contra o câncer

O investimento também contemplava a bioinformática, área essencial para dar ordem ao quebra-cabeça que é fazer um genoma. “Esse é um capítulo interessantíssimo, porque 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), que trabalhavam na área de bioinformática. Eles simulavam os genomas, tinham publicado um livro sobre o assunto, que até hoje é considerado uma referência importante, mas nunca haviam trabalhado com genoma real.” Por isso havia uma insegurança. “Os assessores internacionais não acreditavam que conseguiríamos”, diz Perez. Mas a bioinformática foi um dos grandes sucessos do projeto.

A liderança internacional conquistada em bioinformática, com Setúbal e Meidanis, foi tanta que eles foram convidados para participar de um projeto que estava sendo realizado na Universidade de Seattle, nos Estados Unidos, e tinha problemas. Era o genoma da *Agrobacterium tumefaciens*, bactéria utilizada em estudos de plantas transgênicas. Outro fato nesse sentido foi a epidemia provocada por uma variante da *Xylella* nas vinhas da Califórnia. “Eles nos pediram para sequenciar essa variedade da

Xylella. Algumas pessoas acharam que o pedido era porque fazer com a Onsa sairia mais barato. Na verdade, o discurso do ‘mais barato’ foi derrubado porque um pesquisador da Califórnia publicou uma matéria no jornal *San Francisco Chronicle* reclamando do governo americano por mandar para o Brasil esse projeto, dizendo que eles fariam muito mais depressa, e de graça. No final, esse grupo americano acabou colaborando com a gente no projeto e foi um sucesso o sequenciamento da *Xylella* da uva.”

Biotecnologia ampliada

Sobre a repercussão na imprensa americana, Perez contou um caso curioso que aconteceu em 11 de setembro de 2001, dia dos atentados a edifícios nos Estados Unidos. Naquela manhã, Perez dava uma entrevista à jornalista Abigail Trafford, do jornal *Washington Post*, em seu gabinete na sede da FAPESP, sobre a colaboração com os norte-americanos quando sua mulher liga e diz que um avião acertou a primeira torre do World Trade Center. Na vontade de falar sobre o Programa Genoma e não desviar atenção, ele não falou nada à repórter norte-americana. “Depois minha mulher ligou novamente e disse: ‘Um segundo avião acertou a outra torre.’ Eu não disse nada. Então ela tornou a telefonar: ‘Acertaram o Pentágono.’ Aí resolvi

avisá-la e fomos até a sala do Conselho da FAPESP para ver na TV o que acontecia. Mas a entrevista saiu numa matéria bem interessante.”

Na palestra, Perez também deu ênfase às contrapartidas de empresas ou de cooperativas, como o Fundecitrus, na *Xylella*, a Cooperçúcar, na cana, e o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, na *Xylella* da uva, 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.

No âmbito da palavra “depois” inserida um dia antes no nome da palestra, Perez começa perguntando: “O que aconteceu com a biotecnologia?”. Apareceram empresas, como a Alellyx, que traz tanto os recursos dos genomas como outras ferramentas da biotecnologia para a agricultura, a Scylla, empresa que presta serviços em bioinformática, e a CanaVialis, especializada em novas variedades de cana-de-açúcar. “Fernando Reinach (atualmente diretor executivo da Votorantim Novos Negócios) é responsável por tudo isso. O próprio investimento da Votorantim tem relação com o Reinach, que teve uma projeção muito grande com o Programa Genoma.” Ele lembrou também de Simpson, atual diretor científico do Instituto Ludwig internacional.

“E eu fui parar aonde? Abri uma empresa de biotecnologia.” É a Recepta Biopharma para investigar anticorpos monoclonais, moléculas candidatas a medicamentos contra vários tipos de câncer. A empresa tem um modelo parecido com o que foi usado no Genoma, com redes de pesquisa fortalecida por parcerias com diversas instituições como o Instituto Butantan e o Instituto Ludwig. “Quem visitar minha empresa verá que não há nenhum laboratório por lá.” As pesquisas são desenvolvidas nos laboratórios das instituições parceiras que compõem a rede da Recepta. São 25 colaboradores na empresa, sendo 12 doutores e 6 mestres, muitos deles participantes do Programa Genoma. ■