

A arte de ser cientista no Brasil

Mariluce Moura

Na última semana de fevereiro, o professor Walter Colli soube por telefone que ganhara o prêmio Almirante Álvaro Alberto para Ciência e Tecnologia de 2014. A lhe dar a notícia auspiciosa, estavam, do outro lado da linha, o então ministro da Ciência e Tecnologia, Marco Antonio Raupp, e o presidente do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Glaucius Oliva. “Tomei um susto”, ele disse em entrevista ao programa *Pesquisa Brasil*, na Rádio USP, em 4 de abril passado. Compreensível, afinal, como ele mesmo comentou, “esse é talvez o mais importante prêmio da ciência brasileira”.

A distinção é concedida pelo CNPq, em parceria com a Fundação Conrado Wessel e a Marinha do Brasil, com base em avaliação rigorosa dos nomes indicados pela própria comunidade científica, representada por suas associações e sociedades, e por instituições do sistema nacional de ciência e tecnologia. Leva-se em conta a contribuição dada pelo pesquisador ao longo da carreira para o progresso de sua área de conhecimento – neste ano, a grande área escolhida foi ciências da vida.

Não há dúvida de que foram determinantes na decisão do CNPq as muitas contribuições de Colli ao avanço do conhecimento sobre a interação do protozoário causador da doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi*, com sua célula hospedeira no organismo humano. Mas ele entende, com razão, que também pesaram a influência que exerceu sobre os rumos de seu campo, sua dedicação à política *stricto sensu* de ciência e tecnologia, sua passagem pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e por uma série de conselhos. Ele é desde 2003, por exemplo, coordenador adjunto de ciências da vida da FAPESP. “Eu estive sempre presente. Fui figurinha fácil e talvez tenham gostado de mim”, disse brincalhão na mesma entrevista ao *Pesquisa Brasil*.

Em outubro ele receberá o diploma, a medalha e os R\$ 200 mil que o prêmio inclui, numa cerimônia em Brasília, durante

a Semana Nacional de Ciência e Tecnologia. Enquanto isso, a conquista do Álvaro Alberto é um excelente pretexto para *Pesquisa FAPESP* levar a seus leitores um pouco da trajetória pessoal e científica de Walter Colli, narrada por ele mesmo. Isso significa dizer que ela vem embalada numa prosa de quem sabe contar histórias com um sabor especial, articulando personagens centrais, suas peripécias e o contexto em que se dão, sob um olhar sempre crítico e combativo, às vezes divertido, eventualmente comovido.

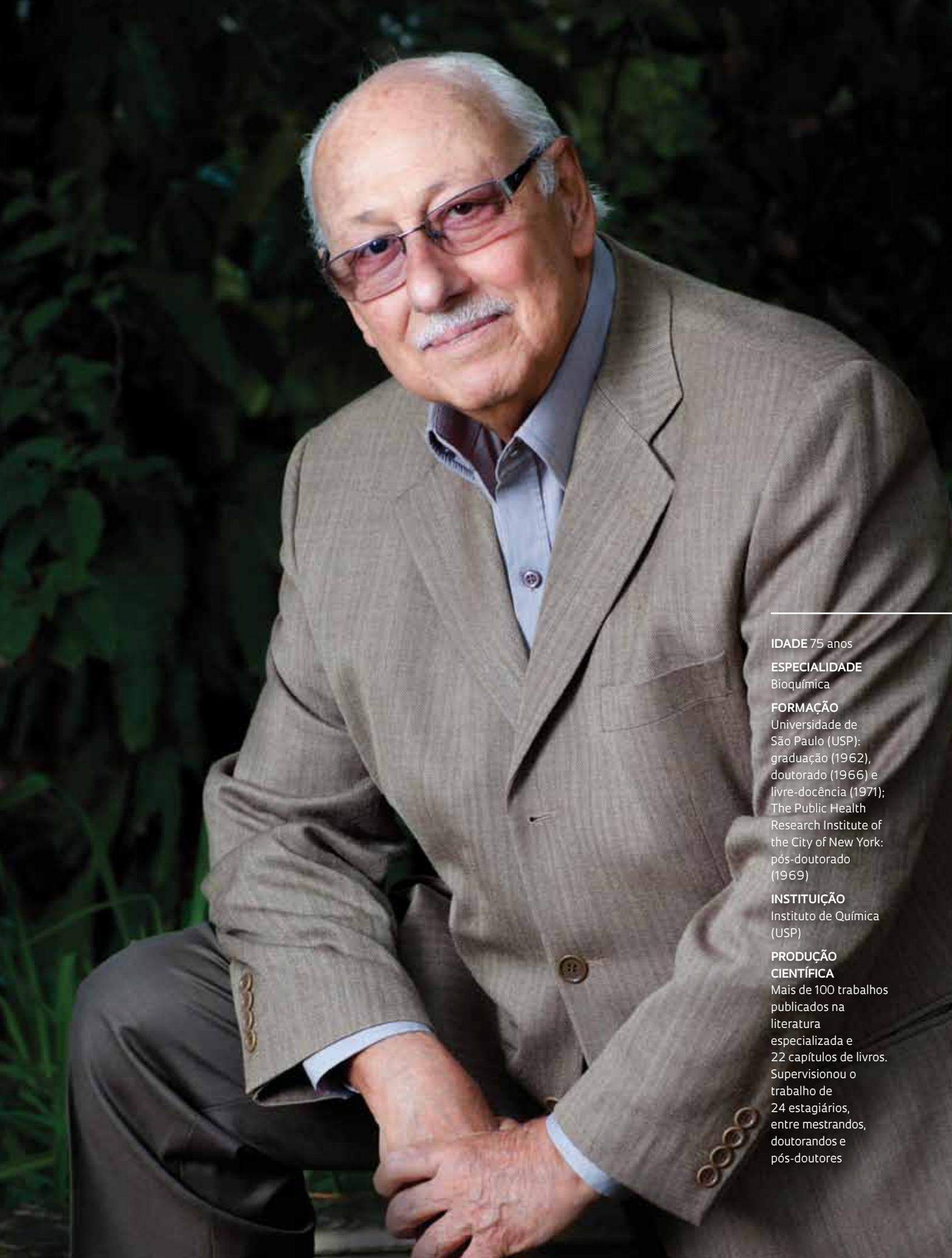
É assim a entrevista que se segue (*ver versão completa em www.revistapesquisa.fapesp.br*) e em cujo percurso ficam visíveis, entre outras coisas, a trajetória vitoriosa de Walter Colli, cenas de uma velha São Paulo e dois traços marcantes de seu jeito de ser cientista: de um lado, a sem-cerimônia engraçada, verdadeira intimidade, com que ele trata seu grande objeto de pesquisa, o *T. cruzi*. De outro, o desassombro com que enfrenta questões delicadas ou polêmicas, como a influência que teria a pobreza do ambiente científico do país sobre a trajetória individual de cientistas – dito em outros termos, sobre a impossibilidade de pesquisadores brasileiros sustentarem e desdobrarem, até o reconhecimento internacional, determinadas descobertas que fizeram pioneiramente. Ou como as pesadas batalhas que travou na CTNBio contra os que se opõem às culturas e consumo de organismos geneticamente modificados. A palavra é dele:

Onde o senhor nasceu?

Sou paulistano do Brás. Nasci na rua Joli, que fica perto da rua Bresser.

Área de imigrantes italianos. Como era sua família?

Bem pobre. Meu pai era um escriturário. Trabalhava na fábrica do irmão – bem-sucedido –, que produzia fitilhos. Hoje ninguém sabe o que é isso, mas é uma espécie de barbante achatado, usado nos pacotes finos. Ganhava um salário mínimo. Morávamos,



IDADE 75 anos

ESPECIALIDADE

Bioquímica

FORMAÇÃO

Universidade de São Paulo (USP):
graduação (1962),
doutorado (1966) e
livre-docência (1971);
The Public Health
Research Institute of
the City of New York:
pós-doutorado
(1969)

INSTITUIÇÃO

Instituto de Química
(USP)

PRODUÇÃO

CIENTÍFICA

Mais de 100 trabalhos
publicados na
literatura
especializada e
22 capítulos de livros.
Supervisionou o
trabalho de
24 estagiários,
entre mestrandos,
doutorandos e
pós-doutores

meu pai, minha mãe, eu e minha irmã, numa casa numa vila, nome que se dava para um beco. A casa tinha um quarto, uma sala e a cozinha, o fogão era a lenha e tomávamos banho na bacia, na cozinha, porque não tínhamos chuveiro. Para ir à fossa, descia-se uma escada.

Seus pais tinham chegado quando?

Eram brasileiros, italianos eram os avós. Meu pai tinha algumas habilidades, tocava violino e era um bom pintor de paredes. Naquela época, era moda pintar frisos com flores no alto das paredes e ele fazia isso muito bem, tinha essa segunda profissão, mas mal mantinha a casa. Quando eu tinha nove anos e minha irmã, quatro, ele teve um linfoma de Hodgkin, doença fatal então, e faleceu aos 45 anos. Ficamos numa situação quase sem saída. Minha mãe tinha dois irmãos que moravam com minha avó numa casa maior. Um era o solteirão típico, nunca casou, e o outro tinha um armazém de atacado numa das travessas da rua Santa Rosa, perto do Mercado Municipal. Esse tio saiu da casa e fomos morar com minha avó e o tio solteiro. O que se mudou disse que ia me pagar um curso de datilografia (hoje, seria digitação), de sorte que sou datilógrafo formado, com um diploma que guardo. Em seguida ele propôs que eu fizesse as faturas no armazém e o serviço de bancos. Em contrapartida, eu continuaria estudando com a ajuda dele.

Onde o senhor fez o curso primário?

Numa escola particular, acho que muito barata, o Externato São João, no Brás. Duas irmãs, dona Emygdia e dona Aquilina de Souza, eram as donas. Eram daquelas professoras antigas, rigorosas, mas não muito, ótimas, e ensinavam bem o português. Nunca esqueço um dia em que dona Emygdia chegou na classe – estavam terminando a ditadura de Getúlio Vargas e a guerra – e disse: “Agora posso mostrar uma coisa a vocês”. Abriu uma caixa e tirou de dentro a bandeira paulista.

Até então a bandeira estava proibida.

Absolutamente proibida desde 1932. Depois, fiz admissão ao ginásio numa escola que me daria acesso ao Colégio Estadual

Antônio Firmino de Proença, na Mooca. Entrei, e a partir daí só estudei em instituições públicas. Depois do ginásio, fui para o Roosevelt, com outro admissão.

Quais eram suas matérias favoritas?

Eu sempre gostei muito de português e gostava muito de latim, que tive por quatro anos, desde a 1ª série de ginásio. Fui o melhor aluno de francês, e depois a vida me levou para os Estados Unidos para falar inglês na marra! Adiante colaborei com uma professora argentina por 30 anos e falo espanhol, não portunhol. E falo um pouco de italiano, porque ouvia minha avó falando.

A propósito, na época em que vocês moravam com essa avó, sua mãe teve que trabalhar para sustentar a família?

A rua onde eu morava, a Benjamin de Oliveira, e mais a Assunção, a Santa Rosa, todas inundavam

Não, ela ajudava minha avó em casa, ia ao mercado todos os dias comprar coisas frescas, andava quatro quarteirões e vinha com a cesta cheia.

Era naquele tempo em que os bairros tinham cheiro de hortaliças.

Bom, aquele bairro tinha mais do que isso, porque havia um armazém atrás do outro, com arroz e feijão na rua, de vez em quando chovia e ficava malcheiroso. A rua onde eu morava, a Benjamin de Oliveira, e mais a Assunção, a Santa Rosa, tudo inundava. As casas em geral eram elevadas e na parte de baixo tinham um armazém. O que meu tio alugava tinha sido a oficina dele e do pai, ambos tinham sido artesãos, haviam cursado a Escola de Belas Artes, que ficava na atual Pinacoteca.

Ao entrar no colegial, como foi seu encontro com física, química e biologia?

O melhor no Roosevelt eram as ciências humanas. Mas tive um professor de matemática excepcional, Antônio Alves Cruz, que nomeia hoje uma escola no Sumaré. Ele chegava e dizia: “Fulano, na lousa! Na aula passada demonstramos que X é igual a tal coisa, portanto...”. O aluno tinha que saber a conclusão. Os mais preparados estudavam no caderno de um colega do ano anterior, sabiam que ele falava sempre a mesma coisa. No primeiro ano, fui para a segunda época [recuperação]. Isso me assustou e, no segundo ano, fui o melhor aluno de matemática. Para isso, eu, que era do 2º B [as turmas eram divididas por ordem alfabética], assistia à aula na turma A, decorava tudo e ia para a aula em minha turma. Quando o professor Cruz me chamava, eu já sabia as conclusões. A física era ruim. A química foi boa de início. A biologia, mais ou menos. Tinha uma professora muito antiga, tinha também a irmã do [Crodowaldo] Pavan, Aída Pavan, mas ela era assistente, não dava aulas teóricas. Só no 3º ano, quem ia para medicina, biologia, veterinária, farmácia etc., teria aulas com ela no microscópio. Em algumas aulas do 3º ano, descíamos a rua São Joaquim e íamos a um bar na esquina com a rua da Glória, jogar *snooker*. Até que um dia o diretor, um senhor jovem com Glostora nos cabelos, percebeu e foi lá. Subiu em cima da mesa de *snooker* e

disse que quando atingíssemos os píncaros da glória iríamos lembrar dele e concluiu: “Voltem para a aula já!”. Aprendi física e biologia para entrar na universidade mais no cursinho. Eu fazia o 3º científico de manhã, à tarde ia para o armazém do meu tio, ia aos bancos e fazia fatura, à noite ia ao cursinho na [rua] Brigadeiro [Luís Antônio] e, quando voltava para casa, não deixava cair a peteca. Eu estudava.

O senhor era um bom aluno.

Era excelente. Quando chegou a hora do exame, já sabia muita coisa, não teve correria nem nervosismo. Eu tinha propensão para ciências biológicas e gostava de verdade de genética. Não sabia como fazer genética. Diziam-me que eu tinha que fazer biologia. Mas eu via a pobreza e raciocinava, o que ia ser, biólogo? Na-

quele tempo teria que ser professor secundário, era muito limitado. Aí pensei: vou ser médico porque isso abre mais horizontes financeiros. Prestei medicina e entrei em 29º lugar. Prestei biologia à noite e entrei em 2º lugar. Logo concluí que não ia poder levar os dois cursos adiante. Medicina era integral.

Sua entrada na Faculdade de Medicina encheu sua família de orgulho?

Acho que sim, mas minha família nunca foi de expressar demais os sentimentos. Mas no bairro eu era o *dottore*. Ali só tinha italianos do sul, do Adriático, de Bari, imigrantes que falavam um dialeto difícil de entender. Lembro que logo que me formei houve uma grande chuva, inundou tudo, a água entrou nos armazéns e deu um prejuízo danado. Tinha umas tábuas que todo mundo botava como trilhos e sacos de areia para evitar que a água entrasse porta adentro, mas entrou. Eu tinha que passar pela enchente e não tive dúvida: tirei a calça, entrei na água só de cueca, enquanto as mulheres das sacadas gritavam, *dottore, dottore...*!

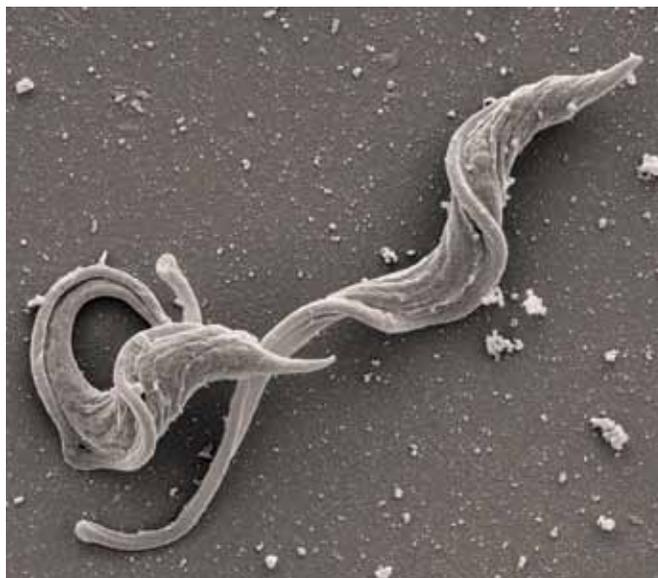
Durante os anos da Faculdade de Medicina, como foi se dando seu encaminhamento profissional?

Já no 1º ano tive aula de bioquímica com o professor Isaias Raw. Ele não se conformava com não haver um curso de genética no currículo da Medicina e disse que quem quisesse aprender fosse com ele. Ia ensinar genética clássica. Primeiro, a classe inteira foi. Na segunda aula, só tinha sete pessoas – aqueles que se tornaram meus amigos para sempre. Três, ele chamou para trabalhar com ele. Perguntei o que fazia, ele disse que era bioquímica e foi aí que comecei. Na verdade, eu queria ser um cientista.

O senhor já tinha consciência a essa altura de como atua um cientista?

Nenhuma. Mas Isaias tem essa característica fantástica que é confiar a fundo nas pessoas quando decide que elas merecem confiança. Então propunha, “vamos provar tal coisa”. Me dava a levedura, mandava botar na geladeira, eu não sabia nada, aí chegava no dia seguinte e a levedura tinha crescido e saído pela porta da geladeira... Olhe que maluquice! Fui aprendendo com ele que pesquisa é pergunta e resposta, pergunta e resposta sempre, sem pressão. No fundo, as duas

Vesículas em volta do *T. cruzi*: pensava-se que eram sujeira, mas são partes do protozoário que anunciam à célula hospedeira sua chegada em breve



ou três ideias que ele me deu, e eu não provei, eram ideias antes do tempo. Cinco ou seis anos mais tarde alguém provou.

Por exemplo?

Ele achava que a insulina era feita como pró-insulina, ou seja, como uma molécula única que depois é cortada no meio. E é, como se descobriu. Só que ele queria que eu demonstrasse isso quando ninguém sabia. Ele tinha uma enzima do ciclo de Krebs que usava duas coenzimas e dizia que não era possível. Mas eu não conseguia provar nada, não conseguia nem crescer levedura! Depois de duas semanas ele dizia, “esquece, essa ideia não é boa, vamos para outra”.

Ele deixava o senhor num campo de experimentação livre.

Absolutamente livre. Foi aí que ele propôs cristalizarmos o citocromo b_5 , que ele e outros pesquisadores americanos descreveram e demonstraram em 1955 e 1956. Naquela época, cristalizar uma proteína era um feito. Purificamos a proteína, pus num tubo e ela cristalizou. Ele fotografou, mandou para a *Nature* e aceitaram. Meu primeiro trabalho, ainda como estudante, foi na *Nature*. Porque foi a décima proteína cristalizada no mundo, foi sorte.

Terminada a faculdade, como foi seu encaminhamento na bioquímica?

No 6º ano éramos obrigados a dar plantões, mas a faculdade entendia que alguns formando iriam fazer o que chamavam de cadeira básica, e então deixavam que, em vez de cuidar dos pacientes interna-

dos, voltassem para o laboratório. Ricardo Brentani e eu fizemos isso. Mas também fiz exame para o SAMDU, o Serviço de Assistência Médica Domiciliar e de Urgência que existia no Brasil todo. E aí eu dava um plantão por semana em Santos, onde se atendiam 250 pessoas, em média, por dia. Quando cheguei, disse que eu era acadêmico, não médico, e que estava ali para uma espécie de estágio. Os dois médicos que estavam lá responderam: “É o que você pensa! Vamos dividir os pacientes, 80 para cada um”. Fiz um pouco de medicina, na marra. Em 1963, Isaias disse que o governador Carvalho Pinto havia instituído o regime de tempo integral, com o que Brentani e eu não ficaríamos ricos, mas também não morreríamos de fome. “Querem ser meus assistentes?”, perguntou. Aceitamos na hora. Fui fazer bioquímica. A genética ficou meio escondida e aparece numa história mais tarde.

Quando o senhor foi para os Estados Unidos?

Em meados de 1963, Isaias trouxe ao Brasil Maynard Pullman, que havia feito uma descoberta muito importante nos Estados Unidos e tinha direito de ficar um ano fora. Ele veio com a esposa e as três filhas e ficou até a metade de 1964. Aí trabalhei com ele, meu doutorado se fez com os problemas novos que ele trouxe e que, após o seu retorno, desenvolvi com Isaias. Defendi meu doutorado em agosto de 1966. Pullman tinha dito que eu fosse fazer pós-doutorado com ele em Nova York quando terminasse o doutorado e eu fui.

Seu doutorado e pós-doutorado foram em cima de quê?

Discutia-se se a mitocôndria da célula fazia síntese proteica, e eu demonstrei que fazia. Mas Maynard era muito cauteloso e dizia que o Brasil é um país tropical, por isso talvez eu estivesse medindo síntese de proteínas em bactérias contaminantes. Eu me esfalfava para mostrar que não tinha nenhuma contaminação, mas ele nunca acreditou. Defendi o doutorado, nunca publiquei o trabalho e, no fim, perdemos a prioridade porque outros provaram o que eu demonstrara. Esse trabalho de 1967 só foi citado em um parágrafo, numa revisão. Mesmo assim fui trabalhar com Maynard, uma ótima pessoa, mas muito cuidadoso. Só publicava em excelentes revistas. Cheguei a ter alguns problemas com ele, mas forcei a barra e publicamos dois trabalhos excelentes. Estando lá, também me liguei a um japonês, Michio Oishi. Almoçávamos todo dia juntos e planejamos todos os experimentos conjuntos no almoço. Depois de dois anos, pedi mais um tempo de licença à USP e fui trabalhar com ele. Ele fazia uma genética moderna, olhava o DNA quimicamente. Publicamos quatro trabalhos.

Quais foram os seus trabalhos publicados com Pullman?

Publicamos no *Journal of Biological Chemistry*, o melhor da época, um trabalho a respeito de síntese de ácidos graxos em mitocôndria e outro que era uma demonstração de que o ATP [adenosina trifosfato] era o primeiro produto feito pela mitocôndria. Era original? Não. Mas tinha uma corrente na época que dizia que não era ADP [adenosina difosfato] que gerava ATP, mas AMP [adenosina monofosfato], então fomos fundo e mostramos que estavam errados. Provamos o que já estava provado, mas foi importante na época.

E com Oishi?

Isolamos um gene, o primeiro a ser isolado, mas não do jeito que se isola hoje. Estávamos em 1968 e as enzimas de restrição usadas para clonar só entraram no circuito em 1974. Ali quebrávamos o DNA no tranco. Era posto no ultrassom, quebrava em pedaços, separava por colunas e, como o gene ribossômico tem constituição

diferente – ele tem mais bases GC do que AT –, a coluna segurava mais esses genes, então os purificávamos. Dependendo do tamanho e como são genes repetitivos, se tem um gene ribossômico 23S, um 16S e um 5S, depois tem um *spacer*, um espaçador cujo tamanho determinamos. Demonstramos as relações topológicas entre os genes de rRNA. Foi muito bom. O trabalho foi publicado em 1969, foi citadíssimo na época e repetido em livros. E assim acabei encontrando a genética por vias tortas. Depois temos um trabalho em 1970 e dois em 1971. Entre esses dois está o mais citado, que incluiu mais um autor, e que trata da ligação física de genes ribossômicos de *Bacillus subtilis*, publicado no *Journal of Molecular Biology*. Demonstramos que havia ligação entre os genes.

Em 1968, Oishi e eu isolamos um gene, o primeiro a ser isolado, quebrando o DNA no tranco

Em seus anos americanos, a situação estava difícil no Brasil. Foi quando Isaias Raw saiu do país.

Pois é. Eu era um sujeito politizado, embora não tenha sido ligado a nenhum partido. Tinha muitos amigos que depois soube que eram do Partido Comunista. Eram sérios, sabiam o que a universidade devia ser, nunca acharam que era um sindicato. Eram muito bons, o que não digo isso de toda a esquerda. Voltei no Natal de 1969. Sabia que tinha havido um problema aqui, porque Isaias me telefonou em abril de 1969 e disse que tinha sido cassado. Por leituras eu não sabia nada. Meu grau de consciência sobre a dimensão dos problemas no Brasil era quase nenhum. Ao descer no aeroporto aqui, vi soldados com baionetas, então percebi que a situação estava preta. Eu estava alienado mesmo.

Mas quando Isaias Raw chegou nos Estados Unidos, cassado, vocês não conversaram?

Conversamos. Ele foi à minha casa, jantamos, contou tudo, mas à maneira do Isaias, que não é de fazer análises. Análises só tive quando Luiz Hildebrando passou por lá, mas então meu maior interesse era saber o que tinha acontecido em Paris em 1968. Isaias contou que haviam tomado o poder na faculdade e que o cassaram. Fora a faculdade que fizera isso, houve delação na faculdade, fulano e sicrano tinham acusado e eles tinham sido colocados para fora. Não obtive uma visão panorâmica do que estava acontecendo no país. Não que ele não a tivesse, mas não falou, seu negócio era tocar para a frente.

Ao voltar, o senhor se reintegrou à Faculdade de Medicina.

Não. O Instituto de Química estava sendo construído, havia a ideia de que deveríamos evoluir para o *college*, e ela era muito forte nas universidades, apesar de estarmos num período de ditadura. Isso permitiu que em 1965 Newton Sucupira desse seu famoso parecer para a pós-graduação. Tinha gente de altíssimo nível que lutava pela reforma, como Anísio Teixeira, e essa era a mesma reforma apoiada por Fernando Henrique Cardoso, Arthur Giannotti, Isaias Raw, Alberto Carvalho da Silva etc. Ela prosperou. Em

1968 foi implantada a Lei de Diretrizes e Bases e já estávamos construindo os institutos básicos aqui, para implantar o *college*. Isaias era tão fanático pela reforma universitária que na Medicina era visto como um traidor da faculdade e do sistema das cátedras. Numa noite, em agosto de 1965, ele mandou encostar o caminhão na faculdade e transportamos todo o departamento para cá. De manhã, o 4º andar estava vazio.

Era o Departamento de Fisiologia?

De Química Fisiológica. Ele trouxe, por exemplo, um espectrofotômetro Cary 14, que era uma grande novidade, muito bom. Eram pesados e botamos no caminhão, uma loucura, mas, se não fosse assim, ele sabia, não iam deixar. Ele foi o primeiro a chegar e se instalou no bloco 10.

Em 1966, outros grupos começaram a vir: todos os químicos da Faculdade de Filosofia, os bioquímicos da Odontologia, da Veterinária etc. Quando voltei, eu ainda era da Medicina, mas em 1º de janeiro de 1970 passei a ser professor do Instituto de Química, no Departamento de Bioquímica. A partir daí são 44 anos vindo todos os dias, e nunca tive vontade de não vir.

Entre 1970 e 1995, seu laboratório teve um percurso marcado por vitórias científicas importantes e eu gostaria de ouvi-lo sobre isso.

Quando eu cheguei, alguns jovens que fizeram parte da equipe de Isaias me esperavam. Entre eles, Maria Julia Manso Alves, Bianca Zingales, Marinei Ferreira Gonçalves, Clara Carniol, Anita Marzocco, que é autora de livros de bioquímica. Eram de três a quatro pessoas experientes no laboratório e decidi trabalhar em três linhas de pesquisa. Primeiro, continuar com a que tinha desenvolvido nos Estados Unidos. Eu demonstrara que havia ligação física entre 10 genes e separados por espaços, e a pergunta era: esses genes são cotranscritos ou transcritos individualmente? Até eu provar isso, meu trabalho dera margem a que uma série de grupos americanos tentassem verificar se isso era igual na *Escherichia coli*. E na ciência tem o bicho eleito. Se você trabalha com *E. coli*, células hepáticas ou camundongo, você está em *business*. Se trabalha com algo como bacilo, não vale, não é universal. É algo psicológico. Publicamos em 1977 – olha quanto tempo demorou! – a tese de Bianca que provava que os genes ribossômicos em *Bacillus subtilis* tinham um mecanismo de cotranscrição, eram todos copiados juntamente por uma enzima só. Mas isso não era mais novidade: a mesma coisa para a *E. coli* havia sido demonstrada em 1975 ou 1976. Aprendi então que não adianta trazer coisas valiosíssimas dos Estados Unidos porque, se elas forem importantes, eles lhe comem pelo pé.

E quanto às duas outras linhas de pesquisa?

A segunda linha era estudar DNA de *Acanthamoeba castellanii*, o que fiz com a Anita. É uma ameba enorme, linda! Você

olha no microscópio, ela é espetacular, espraia-se, uma coisa maravilhosa. É de vida livre, mas se entrar pelo nariz de uma pessoa vai se alojar no cérebro – aí se tem problemas sérios. Mas é um patógeno eventual. Encontrávamos três ou quatro tipos de DNA nessa ameba e não entendíamos, porque tudo bem quanto ao nuclear e ao mitocondrial, mas os outros dois, de onde vinham? Agora sabemos que essas amebas têm vírus enormes dentro delas e são usadas para colonizar vírus de mar. Provavelmente estávamos vendo um vírus e não tínhamos ideia.

E a terceira linha?

Julia tinha aprendido a mexer com *Trypanosoma cruzi* no laboratório do professor José Ferreira Fernandes, e eu me pergun-

Com a concanavalina, provamos que na superfície do *T. cruzi* havia uma grande quantidade de açúcares

tei: por que não *Trypanosoma*? É um bicho nacional que tem tudo que os outros têm, só não tem charme. Tem núcleo, mitocôndria, flagelo. E foi minha terceira linha.

Começamos então por sua descoberta fundamental quanto à superfície da membrana do Trypanosoma.

Quando entrei em contato com o *Trypanosoma*, raciocinei que se ele entra numa célula, é porque a enxerga, e a célula também o enxerga. Portanto, o que se deve estudar é a membrana, a estrutura que vê o exterior. Claro que iniciei pelo *Trypanosoma* não infeccioso, na fase em que está no inseto. Primeiro, porque é fácil de cultivar em laboratório e, segundo, porque eu tinha muito medo de ter problemas com a forma infecciosa. Perguntei-me o que ele teria na superfície: açúcar, gli-

coproteínas? Já haviam demonstrado então que algumas lectinas de plantas eram capazes de reconhecer açúcar. A lectina mais comum é a concanavalina, tirada de feijão. Em 1971 fui aos Estados Unidos fazer um curso de genética de leveduras e passei por Nova York, onde encontrei um amigo a quem falei sobre a dificuldade para comprar concanavalina. Ele tinha e me deu um vidro. Propus a Julia fazermos uma solução e jogar em cima do *Trypanosoma*. Não deu outra, todos aglutinaram instantaneamente, prova de que na superfície tinha uma grande quantidade de açúcares.

A solução foi colocada numa placa?

Não, num tubo em que o *Trypanosoma* estava num meio de cultura, sem o que ele não vive. Bactérias vivem, mas o *Trypanosoma* é um protozoário e só vive em meios complexos, indefinidos. Quer dizer, você põe sal, açúcar, põe de tudo e 10% de soro, que é indefinido. Ele precisa disso para viver, você não sabe tudo que está ali. Estuda-se, analisa-se, mas não se chega a uma coisa boa definida para *cruzi*. Ele precisa de soro, fazer o quê?

E depois?

Publiquei o trabalho dizendo que o *T. cruzi* tinha proteínas na superfície, provavelmente glicoproteínas, e parti para tentar isolar isso. Usei os métodos tradicionais e submeti o *Trypanosoma* ao isolamento. Corria em

eletroforese, corava com corantes para açúcares e tinha quatro bandas nítidas de moléculas que continham açúcar. Peguei uma delas, a que corria mais rápido e que era a menor, e nos trabalhos preliminares parecia que ela tinha lipídeo, açúcar e proteína. Mas pensava, essa molécula tem tudo, ninguém vai acreditar em mim! Foi quando veio para São Paulo e, por sorte, para meu laboratório, uma argentina, Rosa Lederkremer, e foi um espetáculo, porque ela é química, muito boa. Planejavamos, eu mesmo ia fazer o experimento, fui fazer cromatografia de gases, espectrometria de massa, uma série de coisas que nunca tinha feito. E mostramos que havia ali uma molécula, à qual demos o nome de LPPG, lipopeptidofosfoglicana.

Isso vocês publicaram logo?

O primeiro trabalho, com Júlia, no *Febs Letters*, um artigo muito curtinho. Depois, com Rosa e Júlia, em muitas outras revistas. Começamos a estudar a estrutura e talvez aí nós tenhamos perdido uma primazia. À medida que se tomava conhecimento da estrutura, via que nela existiam componentes de moléculas que existem no nosso cérebro ou no nosso sistema nervoso. São os chamados gangliosídeos e cerebrosídeos. A estrutura parecia, mas tinha uma molécula chamada inositol que não existe em nenhuma dessas estruturas conhecidas. Na verdade, estávamos com uma família de moléculas novas em mãos e não percebemos, porque achávamos que fazia parte dos gangliosídeos. Publicamos várias coisas, parte da estrutura lipídica, depois o inositol, mas a estrutura de açúcares deu trabalho. E outros grupos brasileiros entraram na pesquisa. Do Rio, entraram Lúcia e José Osvaldo Previato, porque eles tinham na mão alguma coisa parecida, mas não percebíamos que era a mesma coisa. Muito tempo depois, Lúcia foi para a França estudar a estrutura da molécula, usando aparelhos de espectrometria atômica, e chegou à conclusão de que era uma nova molécula. Pouco depois, Rosa, já na Argentina, foi trabalhar com Michael Ferguson, na Escócia, e ele também determinou a estrutura da molécula. Quem trabalhava na área sabe que nossa descoberta foi de uma molécula original.

E Michael Ferguson mais ainda. Ele foi pós-doc em Nova York, trabalhou com George Cross. Encontrou com Julia e disse que não acreditava no que propúnhamos até repetir tudo e ver que estávamos certos. Ele foi para a Escócia estudar uma coisa nova, âncoras de proteínas, que tinham sido descobertas por um inglês e uma brasileira, Maria Lúcia Cardoso de Almeida, da Escola Paulista de Medicina [Unifesp], no *Trypanosoma brucei*, africano. E foi estudando essas âncoras no *T. brucei* que Ferguson viu que eram parecidas com as coisas que nós havíamos descrito. Praticamente iguais.

É âncora porque realmente permite que as proteínas se prendam à superfície das células?

Isso, há duas formas de uma proteína se

ancorar. Elas podem ser superficiais e nadar na membrana ou podem ser transmembrânicas. Uma membrana é formada de lipídeos e eles detestam água, são hidrofóbicos. Têm uma cabeça polar voltada para o ambiente, que tem água, e na outra ponta, outra cabeça polar voltada para o interior, que igualmente tem água. Mas entre uma e outra extremidade o corpo apolar repele água e tudo que for hidrossolúvel. Então, para manter uma proteína na membrana, caso da transmembrânica, ou uma parte da proteína é formada por aminoácidos hidrofóbicos, e essa parte é que está na membrana, ou ela está ligada a uma âncora de lipídeos, que foi o que vimos. Na verdade, não vimos a âncora, mas uma estrutura que é encontrada em todas as âncoras. Ferguson deu

Já antes dos GIPLs, poderíamos ter dito que era uma nova molécula na literatura, mas não dissemos

a essas estruturas o nome de GIPLs, que quer dizer glicoinositolfosfolipídeos. O inositol está aí, é a coisa a que eu não dei bola e que era importante.

Isso lhe dá uma certa raiva?

Às vezes, um pouco. Alguns colegas argentinos dizem que tínhamos na mão a âncora e jogamos fora. Não, o que tínhamos era uma molécula que depois ficou parecida com a âncora. Poderíamos ter dito que era uma nova molécula na literatura, mas não dissemos. Isso me diz o seguinte: se eu estivesse nos Estados Unidos, teria tido outro futuro.

Por quê?

Nos países civilizados há muito mais massa crítica. Durante a descoberta da hélice do DNA, quando Watson e Crick

ficavam construindo modelos, um com intuição biológica e o outro calculando para ver se podia, eles chegaram numa estrutura de dupla hélice e disseram que não era possível porque não ficava no espaço, porque ali tinha um oxigênio onde devia ter um OH. Tinha que ter um hidrogênio junto para ter uma ponte de hidrogênio, sem o que a estrutura desaba. Aí um químico, Jerry Donahue, passou por ali e disse que no pH que o oxigênio está aquilo não é O, mas OH. Esse tipo de dica acontece.

Então sua queixa é quanto a uma pobreza do ambiente científico, mesmo em São Paulo?

Mas São Paulo é subdesenvolvido! Veja, eu trabalhei nisso tanto tempo que fui obrigado a aprender química de açúcares e de lipídeos. Mas não sou um *expert*, porque saber química de açúcares como Rosa e outros argentinos que têm uma tradição nisso sabem, me é impossível. Pois bem, no Instituto de Química da USP me convidam para dar uma aula de quatro horas sobre isso porque ninguém consegue explicar bem. Estávamos sós e ainda estamos.

A partir do que se descobriu sobre a âncora, como avançaram os seus trabalhos?

Em 1980, um revisor de *papers* nos devolveu um trabalho porque achava que já estava na hora de passarmos às formas do *T. cruzi* que provocam a doença. Eu também achava. Essas formas, ou vêm de doentes, e a quantidade é muito pequena, do camundongo que temos que infectar, muito complicado, ou do cultivo de tecido. Eu não sabia fazer cultivo de tecido, mas aí, nova coincidência, uma orientanda do professor Hugo Armelin, Norma Andrews, hoje na Universidade de Maryland, disse que queria trabalhar comigo e ela sabia cultivar tecidos. Estudamos as melhores maneiras de ter o melhor rendimento e esse trabalho, “Andrews e Colli, 1982 – Adesão e interiorização de *Trypanosoma cruzi* em células de mamíferos” – é muito citado. Conseguimos tripomastigotas, a forma que infecta, precisamos mudar o laboratório para padrão de segurança NB2. Aí comecei a perguntar o que tem na membrana desse *Trypanosoma* infectivo,

por que é ele quem invade e não o outro. E vimos que ele tinha 10 vezes menos GIPLs que a forma não infecciosa. Ele faz *down regulation*, ou seja, quando vira infeccioso, diminui muito a produção de GIPLs.

E por quê?

Não sei, talvez porque não precise. Com colegas do Rio fomos ver o que fazem os GIPLs na forma não infecciosa. Vimos que ele é usado pelo *T. cruzi* para grudar nas paredes do intestino do barbeiro. Ele precisa aderir para virar infeccioso. Esse é um mistério do *Trypanosoma*. Demorou muito para publicarmos algo sobre isso. Só em 2007 saiu “*Trypanosoma cruzi*: involvement of glycoinositolphospholipids in the attachment to the luminal midgut surface of *Rhodnius prolixus*”. E não é importante, porque algo semelhante já tinha sido publicado sobre *Leishmania*.

Mas voltando ao desenvolvimento dos trabalhos em seu laboratório...

Em 1980 ou 1981, recebi um pós-doutor da Argentina que tinha feito um doutorado em parasitologia e propus a ele usarmos uma lectina que reconhece ácido siálico e glicosamina. Passamos um extrato de *trypanosoma* por uma coluna que ligava esses dois açúcares e por isso todas as glicoproteínas que os continham ligaram-se à coluna. Aí foi só eluir o material grudado com N-acetilglicosamina e isolamos um composto que dava na eletroforese uma banda linda e maravilhosa. Chamamos de TC85 e dissemos que era específica do *Trypanosoma cruzi* infeccioso, portanto teria importância na infecção. Atrás desse vieram outros trabalhos com Norma e Bianca. Depois veio Julia, que estava no exterior, e fez um anticorpo monoclonal contra essa proteína. Fizemos um estudo e demonstramos que ela fazia parte de uma família, porque eram proteínas reconhecidas pelo mesmo anticorpo. Elas migravam na eletroforese em lugares diferentes, mas eram todas primas entre si. Chamei a família de TC85. Com a entrada de outros pesquisadores, principalmente americanos e argentinos, houve mudança de nome. Essas moléculas passaram a chamar-se GP85, porque eles determinaram que era uma família muito mais complexa e extensa, viram quantos

genes tinha, e não sabiam se a minha era igual a deles. É assim que acontece em ciência, a coisa muda de nome. Não estou reclamando. Agora, quando publicamos, pomos “TC85, um elemento da família GP85”. Ao mesmo tempo ocorreu uma outra descoberta: José Osvaldo e Lúcia Previato suspeitaram que o ácido siálico ia diretamente de uma molécula grande para a superfície do *Trypanosoma* e em experimentos somente em formas não infecciosas determinaram isso indiretamente. Publicaram o trabalho em 1985 e me sugeriram investigar isso na forma infecciosa. E, com Bianca, demonstramos a existência dessa enzima diretamente. Demos um nome para ela, ácido siálico glicosiltransferase, e publicamos em 1987, mostrando que o ácido siálico pulava dire-

Quando a TC85 vira GP85, quem estava na origem da descoberta deixa de existir

to de uma proteína para o *Trypanosoma*. Um estudante que assistia a nossas aulas contou isso para Victor Nussenzweig e eles foram atrás. Descreveram o gene num artigo de 1994, só que o nome da enzima mudou, hoje é transialidase. E, quando muda, quem estava na origem deixa de existir. Essa é minha história. Descobri coisas que mudaram, talvez porque não tenha explorado até o fundo, talvez porque não tenha capacidade para isso. Não tem importância. Os grupos argentinos e os americanos, inclusive George Cross, foram em cima disso e com umas ferramentas genéticas importantes, que não domino, mostraram que a GP85, inclusive a TC85, e a transialidase faziam parte da mesma família, eram todas semelhantes. Quer dizer, dá para ver que eu estou nessa história, não?

Como é a questão das vesículas do *T. cruzi* que vocês estudaram?

Em 1991 demonstramos que ele solta vesículas no meio de cultura. Passado muito tempo, fomos analisar as vesículas e vimos que, em cultura de células de mamífero, entre três e 24 horas elas começam a entrar no citoplasma da célula hospedeira, e em 24 horas todas as vesículas ficam em volta do núcleo da célula. Elas são pedaços de *Trypanosoma*, mas chegam na célula e entram, têm a mesma capacidade dos *Trypanosomas*. Então, nossa hipótese na literatura é de que as vesículas são uma mensagem enviada pelo *Trypanosoma* para dizer que está chegando. E alguma coisa acontece que abre as portas das células.

E em relação à TC85?

A partir da definição da família por outros grupos, minha história ficou mais pé no chão. Estamos desde então, com Julia e alunos, tentando demonstrar que há pedaços dessa glicoproteína – não de açúcar, mas da proteína – que reconhece a célula hospedeira. Publicamos muitos trabalhos. Mas outros grupos também mostram que outras moléculas são igualmente importantes para o *Trypanosoma* penetrar. Então, atualmente, o *Trypanosoma cruzi* entra de várias maneiras. E talvez seja verdade. Quando fazemos anticorpos para a TC85, inibimos a entrada do *Trypanosoma* 70%, mas outros inibem com anticorpos para outras moléculas também 70%. Tudo inibe 70%, mas 30% a 40% entram. Então, não sabemos como ele entra. Ponto.

Ou seja, o *Trypanosoma cruzi* continua um sujeito cheio de mistérios.

Embora seja altamente primitivo, ele evoluiu de forma a entrar em qualquer lugar, em qualquer célula. Esse é um outro mistério brutal. Se você usar qualquer tipo de célula em laboratório, ele entra. Se você produzir uma superinfecção no animal, ele entra no baço, no fígado, não vai ao cérebro, porque existe uma barreira. No fim mesmo, ele sobra no coração e nos músculos do trato gastrointestinal, no resto, desaparece. Isso é o mistério. Ele se esconde ■