

Do micro ao macro, **um buscador de soluções**

Especialista em cromossomos,
geneticista propõe melhorias para
universidades brasileiras

Maria Guimarães | RETRATO Léo Ramos Chaves

O geneticista inglês Peter Pearson mantém uma pequena coleção de microscópios antigos, tributo ao aparelho responsável por boa parte de seus rumos. Graças ao talento para observar padrões invisíveis a olho nu, ele se especializou em cromossomos e descobriu aspectos dos cromossomos sexuais que o levaram a estudar causas de infertilidade. O nome “corpúsculo de Pearson” chegou a ser aventado para a visualização descrita por ele do cromossomo Y, com impacto para diagnóstico de sexo fetal. Desenvolveu métodos para estudar o DNA e gerenciou um banco de dados do Projeto Genoma Humano, nos Estados Unidos, de 1989 a 1995. Foi por 18 anos chefe do Departamento de Genética Humana da Universidade de Leiden, na Holanda, e participou da organização da pesquisa genética daquele país.

Por essas andanças conheceu a geneticista brasileira Carla Rosenberg, professora no Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP), com quem se casou. Ao aposentar-se na Holanda, na Universidade de Utrecht, mudou-se para o Brasil, onde se dedica à ciência de maneira mais livre. Ministrou aulas de inglês para pós-graduandos, estabelece colaborações esporádicas e participa na elaboração de projetos e de artigos científicos, principalmente no Centro de Estudos do Genoma

IDADE 79 anos

ESPECIALIDADE

Genética humana e citogenética

FORMAÇÃO

Graduação na Universidade de Liverpool (1962) e doutorado na Universidade de Durham (1967), ambas no Reino Unido

INSTITUIÇÃO

Universidade de São Paulo (USP)

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Cerca de 400 artigos científicos, 3 livros organizados e 11 capítulos



Humano – um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) financiados pela FAPESP. É um dos pesquisadores mais citados no país, com um índice H de 71.

O que considera seu maior feito nos 13 anos de Brasil, no entanto, é ter finalizado o veleiro que construiu ao longo de 20 anos, com alguma ajuda de estudantes. O barco atravessou o oceano Atlântico cinco vezes a bordo de cargueiros antes de navegar um único milímetro por conta própria. Agora ele convida os antigos estudantes europeus para passeios pelo mar de Ilhabela, litoral paulista.

Recentemente você encontrou uma maneira de corar DNA de tripla hélice. Como isso aconteceu?

Foi divertido, me fez voltar 30 anos para trás quando descobri o que o Eduardo Gorab, professor do IB-USP, estava fazendo com DNA de tripla hélice. No início dos anos 1970 eu estava empenhado em descobrir como criar bandas em cromossomos humanos [padrões listrados característicos dessas estruturas e que refletem suas composições de bases]. Muitos dos compostos que examinávamos eram moléculas intercaladas no DNA, algumas delas com base em laranja de acridina, um composto orgânico que se liga a algumas estruturas dos cromossomos. Ela criava níveis diferentes de cor, de fluorescência, conforme o empilhamento do corante. Quando descobri que o Eduardo estava trabalhando com outro corante para localizar DNA de tripla hélice, juntamos esforços. Acho que contribuí para o pensamento dele, os resultados têm muitos usos.

Seu trabalho anterior se encaixava?

Colaborei com um ponto de vista diferente. Eduardo me mostrou uma publicação na qual a tripla hélice de DNA tinha grande afinidade com corante em solução. Isso me lembrou laranja de acridina, cuja cor varia dependendo da compactação, quantidade e estrutura do DNA. A tripla hélice do Eduardo parecia ser uma variante do que eu tinha visto. Aconteceu por acaso, nos cruzamos um dia no corredor.

Corredores são muito importantes para a ciência...

Salas de café, na verdade. Aqui, as universidades são organizadas de maneira muito diferente em relação às outras



A pesquisa hoje é feita por grupos de pessoas talentosas em colaboração, algo difícil de estabelecer

que conheço. Comecei minha carreira na Inglaterra, fui para a Holanda, para os Estados Unidos e voltei para a Holanda. Depois de me aposentar, vim para o Brasil e a USP é a minha sétima universidade.

O que diferencia a USP das outras?

A organização dificulta muito o trabalho. Quando terminou o governo militar, a USP, assim como o resto da esfera pública, comemorou a conquista da democracia e criou uma porção de comissões para gerir a universidade. A USP é uma profusão de comissões que precisam ser legalmente mantidas, por isso ninguém pergunta se elas estão funcionando bem. A carga burocrática e letiva dos professores é enorme. Não é necessário ter uma comissão se a mesma coisa pode ser feita por duas pessoas responsáveis. Isso dito, algumas das pessoas mais engenhosas e inteligentes estão na USP. O problema é que não estão no ambiente certo. O Departamento de Genética tem 35 professores contratados por um processo de concurso público em que a pessoa que fez a melhor apresentação ganha. Não significa que seja a melhor pessoa para o cargo em termos de como se encaixa no departamento. O resultado são 35 pe-

quenos reinos. Cada um tem o próprio laboratório, uma sala, seu grupinho de pós-graduandos, sua turma de café. E ninguém toma café com outras pessoas.

Isso limita os encontros casuais...

Sim, eles são raros, mas importantes. Muitos institutos no mundo agora têm áreas centrais para café e é esperado que as pessoas saiam de seus laboratórios e de suas salas em horas marcadas para tomar café de manhã e chá à tarde, ou seja lá o que for. Isso não acontece na USP. Os grandes projetos que a FAPESP organiza, como os Cepids, são apenas metade do caminho. As pessoas que tocam esses projetos não estão acostumadas a trabalhar em grupo, então os coordenadores têm uma dificuldade enorme em juntar as peças do quebra-cabeça. Hoje a pesquisa não é mais feita por indivíduos. É feita por grupos de pessoas talentosas em colaboração, algo difícil de estabelecer.

Sua família era de cientistas?

Não, fui o primeiro da família a entrar na universidade. Eles eram agricultores e eu cheguei a ser aceito em uma das melhores universidades agrícolas do Reino Unido. Mas minha família não tinha fazenda, então eu teria que trabalhar como gerente para alguém que tivesse terras. Decidi ir pelo caminho mais fácil e entrei em biologia na Universidade de Liverpool para procurar um rumo.

E encontrou?

Graças ao meu interesse e amor por microscópios, descobri que era bom em olhar cromossomos. No meu último ano eu trabalhava no herbário, com plantas secas. Os pesquisadores tentavam usar o microscópio e tinham dois olhos esquerdos, não conseguiam. Eu fazia as preparações e usava o microscópio, tinha facilidade em observar depressa e encontrar padrões. Acabei aceito no doutorado em Durham para estudar cromossomos de plantas. Nessa época a citogenética humana estava começando e as técnicas de cultura de células sanguíneas, as microculturas, exigiam um composto chamado fito-hemaglutinina para estimular o crescimento. Usava uma receita para fazer essa substância: bastava deixar feijões de molho em água salgada durante a noite e depois esmagar e pegar o sobrenadante onde a fito-hemaglutinina estaria. Eu não tinha como esterilizar e ficava cheio de



Pearson (à dir.) em exame de doutorado em Leiden, onde todo o processo é feito em inglês

contaminantes, então punha um monte de penicilina e estreptomicina.

Funcionou?

Funcionou muito bem e me aproximou do estudo de cromossomos humanos. Quando terminei o doutorado, o Medical Research Council ofereceu uma vaga em Oxford na unidade de genética. Fiz a entrevista e consegui o emprego. Fiquei lá por sete anos e fiz várias descobertas olhando cromossomos, em parte pela intuição que desenvolvi sobre a combinação certa de equipamentos para cada situação. Eu tinha o melhor microscópio de fluorescência em Oxford, as pessoas vinham à minha salinha para usá-lo.

A descoberta sobre o cromossomo Y aconteceu lá?

Sim, eu colaborava com um colega, Martin Bobrow, e queríamos um produto chamado mostarda de quinacrina. Um grupo de Estocolmo tinha publicado que ela tingia a ponta do braço longo do cromossomo Y com fluorescência. Era difícil obter, mas existia um medicamento chamado di-hidrocloridrato de quinacrina (Atebrin) nas farmácias, produzido durante a Segunda Guerra Mundial para combater a malária. Compramos os comprimidos e maceramos. Naquela época era padrão usar mucosa bucal ou saliva para procurar pelos corpúsculos de Barr, que sinalizam a inativação de um dos cromossomos X. As células femininas deveriam ter apenas um deles; quando há dois, algo está errado. Examinamos lâminas tingidas com quinacrina e vimos em

metade delas um ponto brilhante dentro do núcleo. Poderia ser o equivalente do corpúsculo de Barr no cromossomo Y? Fui para casa naquela sexta-feira à noite, no sábado acordei bem cedo e colhi amostras dos vizinhos. Codifiquei quais eram homens e quais eram mulheres, para que eu mesmo não soubesse. Depois corei e codifiquei quais tinham o ponto brilhante. Quando desvendi o código, era perfeito: os homens tinham o ponto, as mulheres não. Chamei Bobrow e mostrei a ele. Em seguida chamamos o chefe do instituto, que veio, apesar de ser sábado e ele gostar de ver rugby na televisão. A prova final seria ter homens com dois cromossomos Y, e por coincidência tínhamos dois pacientes assim na prisão de segurança máxima de Reading, a 65 quilômetros de Oxford. Na segunda-feira mandamos uma enfermeira a Reading, ela trouxe as amostras e à tarde confirmamos os dois corpúsculos. Na terça-feira escrevi o artigo, mandei para a *Nature* e foi publicado duas semanas depois. As pessoas queriam chamar de corpúsculo de Pearson, mas eu não deixei e virou corpúsculo Y. Isso foi em 1970, publiquei quatro artigos na *Nature* em sequência.

Já se fazia coloração de cromossomos em bandas?

Não, isso veio depois que começamos a usar corantes com quinacrina. Há algo na estrutura dos cromossomos que faz com que tenham um padrão característico de bandas, e esse corpúsculo pôs a área em andamento. Em 1970, em setembro, houve um congresso internacional de

genética humana em Paris. Eu estava em várias partes do programa, por causa dos artigos na *Nature*. Na última noite houve uma festa, todos aqueles que davam as cartas em genética humana estavam lá. Na metade da noite eu subi em uma cadeira e disse: “Quem não me conhecia antes, agora conhece. Estou pensando em sair de Oxford e, se alguém estiver interessado em me oferecer emprego, podemos conversar durante o resto da festa”. Recebi três propostas.

Por que você queria sair de Oxford?

Oxford era fantástico e eu estava em uma curva de aprendizado incrível. No início estive no British Medical Research Council, mas logo me tornei o que eles chamam de tutor de Oxford. Cada tutor tem quatro ou cinco estudantes com os quais se senta, escolhem um tópico e discutem. Eles vinham à minha sala nas terças-feiras à tarde, e às 7 da manhã eu estava na biblioteca para me manter à frente. Depois tive um cargo de professor iniciante. Foi sensacional começar minha carreira lá, mas no meio da carreira tem toda uma política para se tornar membro do colégio certo, obter direitos de jantar na “mesa alta”, essas baboseiras de Oxford.

A proposta da Holanda foi a melhor?

Escolhi Leiden porque eles tinham um ótimo grupo de microscopia. Só depois descobri que a pessoa que tinha possibilitado a fabricação do meu microscópio de Oxford era de lá. Um dia recebi uma carta e o nome, Ploem, pareceu familiar: estava gravado no microscópio! Ele veio me visitar com outro holandês e um australiano, começou a tirar filtros dos bolsos e trocar partes do meu microscópio. O espécime que eu estava examinando enquanto os esperava ainda estava lá, então olhei de novo. Era a melhor imagem que eu já tinha visto. Colaboramos muito ao longo dos anos. Graças a isso aperfeiçoamos técnicas de hibridização *in situ* para marcar partes específicas do genoma.

Como descobriu o pareamento dos cromossomos X e Y?

Eu estava fazendo um levantamento. Como tinha interesse em infertilidade masculina, obtive biópsias de testículos de homens estéreis e de alguns que fizeram biópsia por outros motivos. Logo reco-



Pearson em Ilhabela a bordo do veleiro Bruxa do Mar, que construiu ao longo de 20 anos

no laboratório de Barbara Migeon, ela e uma brasileira discutem, porque a brasileira defende a si mesma e os outros pós-doutorandos. Acho que seria ótima para o seu laboratório”. Barbara era uma cientista muito famosa lá, um ambiente difícil para mulheres. Então era durona. Eu não tinha tempo para pensar nisso, mas, na mesma semana, eu e os colegas recebemos um e-mail da Barbara dizendo que uma brasileira chamada Carla Rosenberg estava saindo de seu laboratório e em nenhuma hipótese outro professor deveria recebê-la. Peguei o telefone no ato: “Stylianou, me traga essa brasileira!”. O resto é história, como se diz.

nheci com o uso de quinacrina o braço longo do Y e observei que ele pareava com o X. Depois, com uma técnica que permitia localizar os centrômeros dos cromossomos, vimos que o braço curto do Y pareava com o curto do X.

E isso está ligado à infertilidade?

Sim. Boa parte da infertilidade masculina acontece quando esse pareamento dá errado. Em uma fase chamada diáquinese, ou em metáfase I, os dois cromossomos ficam completamente separados em 5% dos homens inférteis. Quando isso acontece em um número grande de células, é associado a contagens de espermatozoides praticamente nulas.

Mais tarde você também estudou infertilidade feminina.

Isso foi 30 anos depois, na Universidade de Utrecht. Recebi uma carta de um ginecologista, Egbert te Velde. Ele dizia que tinha interesse em colaborar comigo. Meu artigo mais citado, cerca de 900 vezes, é um que escrevi com ele sobre infertilidade feminina. Queríamos encontrar marcadores que permitissem prever quando uma mulher se tornará infértil. Antes de ela chegar à menopausa é difícil saber. A idade média da menopausa é de 50 anos. Mas a idade média em que a mulher fica infértil é 10 anos antes. Mostramos que é uma curva de Gauss determinada geneticamente. Ao comparar irmãs, ou mães e filhas, há uma correlação: se uma chega cedo à menopausa, o mesmo acontece com a outra.

O conhecimento de cromossomos o tornou um especialista em reprodução?

Um pouco, houve outros casos. Bob Ed-

wards [1925-2013], que inventou a fertilização *in vitro* e recebeu o Prêmio Nobel em 2010 por isso, precisava detectar o cromossomo Y em embriões de modo a verificar a fusão entre os gametas e validar a fertilização. Louise Brown, a primeira bebê “de proveta”, nasceu em 1978. Bob já fazia isso oito anos antes. Eram bolas de células, péssimo para ver os cromossomos. O ideal é ter algo achado. Mas Bob não me deixava esmagar os embriões! Por isso, não consegui observar os cromossomos Y, mas tenho certeza de que estavam lá em metade deles.

Você também participou do Projeto Genoma Humano, nos Estados Unidos.

Gerenciei um banco de dados imenso, o primeiro estabelecido para o Projeto Genoma Humano. Talvez você pergunte por que um biólogo tinha esse cargo. Eu sabia um pouco de computação, mas o principal é que conhecia os dados. Na época, o Instituto Médico Howard Hughes fez uma proposta difícil de recusar e eu estava com problemas no meu primeiro casamento. Era uma oportunidade de sair da Holanda. Depois de 18 anos como chefe do Departamento de Genética Humana em Leiden, fui para a Universidade Johns Hopkins, em Baltimore, montar esse banco de dados. Era um trabalho chato. O instituto pagava meu salário e percebeu que eu podia enlouquecer, então me deram um laboratório pequeno, com um microscópio de fluorescência novo, onde eu podia manter dois estagiários de pós-doutorado. Foi assim que conheci minha mulher atual. Um dia em 1990, o grego Stylianou Antonarakis, que fazia pós-doutorado em Hopkins, me disse: “Todos os dias,

Então você voltou à Holanda?

Decidi sair do Projeto Genoma, depois de seis anos. Era chato – minha equipe era composta por 22 programadores. Eu era diretor do banco de dados que armazenava não as sequências, mas a localização dos genes nos cromossomos. Quando saí, correu a notícia de minha disponibilidade. A Academia Real de Ciências da Holanda estava pressionando a Universidade de Utrecht para abrir um departamento de genética humana e fui entrevistado no saguão do hotel em Montreal pelo chefe da banca do concurso. Conversamos em holandês por uma hora e ele me ofereceu o emprego. Então montei esse novo departamento. Fiquei lá por 10 anos até me aposentar no final do mês em que completei 65 anos – não era negociável na lei holandesa. Carla era professora em Leiden e estava se saindo muito bem, eu achava que devia continuar lá. Mas ela decidiu voltar para o Brasil por questões familiares.

Você mencionou a importância de se ter uma base ampla de conhecimento.

Quando eu estava no doutorado, fui à minha primeira conferência internacional. Uma noite, em um bar com estudantes norte-americanos, eles me espantaram com o quanto sabiam. Eu pensava que tinha muito conhecimento, mas aqueles caras me obliteraram completamente. O sistema educacional deles era diferente do britânico, em que a pessoa entra no doutorado e vai para o laboratório. Não havia cursos formais na época, tínhamos que nos virar. Quando voltei, decidi ir à biblioteca toda terça à tarde e ler o quanto conseguisse para obter informação de fundo. Muitas vezes um conhecimento

tangencial me permite reconhecer um problema e buscar soluções em lugares inesperados. As pessoas me perguntam como faço isso. A resposta é que me expus muito à informação, não apenas a que usava na pesquisa. Na USP, pergunto a doutorandos sobre a sua pesquisa e eles me contam o projeto em minúcias. Mas não vão um milímetro além. Se tento mostrar que precisam de uma base mais ampla, eles não veem por quê. Muitas vezes foi assim na minha carreira. Acho que tive que me reprogramar umas cinco vezes.

Em que sentido?

Mudando a base de conhecimento. Comecei com cromossomos, depois fui para a citocímica com os fluorocromos, em seguida fiz conexões com a estrutura do DNA e obtive resultados como hibridização *in situ*. Quando cheguei na Holanda, eles resolveram organizar a pesquisa em genética e nomearam uma comissão nacional para delinear uma proposta. A comissão se encontrava uma vez por mês durante dois anos com financiamento pago por companhias de seguro, não pelo governo. O chefe da comissão, um cara brilhante chamado Hans Galjaard, disse que tínhamos um problema: genética é medicina ou ciência? Se for medicina, deve ficar no hospital. Se for ciência, na universidade. Então organizamos fundações. Cada centro médico tinha uma fundação independente que escolhia sua própria equipe. O ministério aceitou e a vida era ótima assim, sem brigas entre universidades e hospitais. Em dois anos, a qualidade do atendimento genético de saúde chegou a ser o melhor do mundo. Tínhamos as pessoas e o conhecimento, bastava organizar. Uma década depois veio a parte molecular. Eu gostava de olhar cromossomos, mas tinha essa ideia de que seria possível contar cromossomos usando hibridização de DNA antes que alguém publicasse isso ou que existissem técnicas. Em 1979, saiu um artigo de um chinês chamado Y. W. Khan sobre alfa-talassemia, que envolve duas cópias do gene em cada cromossomo 16. Ele tinha desenvolvido um método de hibridização de DNA *in vitro* que permitia saber quantas cópias dos genes estavam afetadas. Resolvi contar cromossomos assim. Com um técnico brilhante que trabalhava comigo, montei uma biblioteca de plasmídeos, isolamos cromossomos



Os jovens na pós-graduação precisam usar inglês no laboratório e na redação de projetos

com sondas específicas. Conseguimos uma sonda para uma parte específica do cromossomo X e conseguíamos detectar muita variação genética nesses cromossomos. São os RFLPs, sigla para Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição, que eram sensacionais em comparação com o que se usava. Levei o achado para um congresso em Utrecht e todos ficaram boquiabertos. Eu disse que o ponto era no meio do braço curto do cromossomo, provavelmente perto do gene da distrofia muscular de Duchenne. Em seguida alguém que eu não conhecia veio falar comigo e me convidou para fazer pesquisa em distrofia muscular. Eu não podia, era chefe de departamento e lá não havia espaço para outra linha de pesquisa. Mas ele me prometeu dinheiro e capacidade de contratar equipe. Quando mesmo assim resisti, ele me convidou para o dia dos pacientes da Fundação para Distrofia Muscular da Holanda, no sábado seguinte. Era uma festa com a presença da rainha, show de alguém famoso na época, uma tenda de circo. O que me impressionou foram as centenas de pacientes, quase todos meninos, em cadeiras de rodas. Os com mais recursos tinham cadeiras motorizadas, os outros eram empurrados pelas mães. Como eu ia recusar? Então em 1983 comecei um grupo de pesquisa

em distrofia muscular de Duchenne, somado a tudo o que eu já fazia em Leiden. Fizemos um trabalho muito importante. Mapeamos o gene inteiro, que tinha 2,5 milhões de pares de bases.

Esse trabalho com distrofia muscular rendeu colaborações aqui?

Não propriamente. Eu quis estudar o envelhecimento de células-tronco aqui, mas não tinha financiamento. Me mantenho intelectualmente ativo. Ajudo a escrever projetos para o Cepid — Centro de Estudos do Genoma Humano, por exemplo, e fiz parte da primeira fase de seleção de projetos para o Instituto Serrapilheira.

Como a organização da pesquisa poderia melhorar no Brasil?

Os chefes de departamento têm mandatos de dois anos. Não se pode fazer nada nesse tempo, então ninguém determina os rumos do departamento de maneira mais estratégica. É preciso pensar à frente. No estado de São Paulo a FAPESP poderia organizar grupos nos quais as pessoas montariam projetos em colaboração. Haveria críticas para melhorar o projeto e também eliminaria duplicações quando mais de um grupo quisesse fazer a mesma coisa. Teriam que unir forças e fazer juntos. A produção científica, aqui, é pensada em termos de números de artigos. Ocorre que os níveis de citação são mais baixos do que em outros países, mesmo que não sejam de língua inglesa. Fiz um gráfico com as 400 maiores universidades do mundo, comparando o número de citações com um índice de proficiência em inglês. A correlação é uma linha reta e o Brasil está muito mal posicionado.

Foi por isso que você montou o curso de inglês para ciência, que ministrou para pós-graduação até recentemente?

Sim. Eles tinham que escrever um ensaio por semana e limitei as turmas a 30 estudantes. Poderia ter tido 100, mas já me levava a semana inteira para corrigir e reescrever, para eles verem como fazer corretamente. Gostavam muito. Os jovens em nível de pós-graduação precisam ser induzidos a usar inglês diariamente no laboratório, no trabalho e em grupos de discussão, e também na redação de projetos. Isso pode melhorar a capacidade de conseguir financiamento e publicar artigos de qualidade. ■