

Uma nova frente contra DOENÇAS EMERGENTES

Instituto Pasteur de Paris, USP e Fiocruz iniciam parceria, sob coordenação de biomédica paulista

Carlos Fioravanti

Dezesseite laboratórios de pesquisa, incluindo um de nível de biossegurança 3, em uma escala de 1 a 4, para estudo de vírus de alto risco, começaram a ocupar uma área de 1.700 metros quadrados em dois andares de um dos prédios novos do *campus* paulistano da Universidade de São Paulo (USP), na Cidade Universitária. Trata-se da Plataforma Científica Pasteur-USP (SPPU), inaugurada no início de julho, como resultado de um acordo entre o Instituto Pasteur de Paris, a USP e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro, antecipando a possível criação de uma unidade no Brasil da renomada instituição francesa, que completou 130 anos – não confundir com o instituto do mesmo nome com sede em São Paulo, criado em 1903, especializado em pesquisa sobre o vírus da raiva e ligado à Secretaria de Saúde do Estado.

Com um orçamento inicial de cerca de R\$ 8 milhões, resultante de um projeto de pesquisa recém-aprovado pela FAPESP, a equipe de São Paulo vai trabalhar com doenças emergentes e negligenciadas, principalmente as que levam ao comprometimento do sistema nervoso central, como zika, dengue, febre amarela, influenza e doença do sono animal. “Queremos agir antes que as epidemias apareçam”, diz a biomédica paulistana Paola Minoprio, que começou em 2014 a articular a construção da plataforma, da qual é a coordenadora pelo Pasteur. Pela USP, o coordenador é o biólogo Luis Carlos de Souza Ferreira, diretor do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB).

Graduada pela Universidade de Mogi das Cruzes, Minoprio fez mestrado na USP e doutorado na Universidade Paris 6, já trabalhando em um laboratório do Instituto Pasteur na capital francesa. Ao ser contratada, em 1985, tornou-se uma

pasteurienne, um título de prestígio científico, e há três anos decidiu voltar a São Paulo. Especializada em doença de Chagas, no início de 2019 fez as malas e, com Tico, seu cachorro de 20 anos, e La Samba Dora de Bourgogne, a gata de 10, voltou de vez para São Paulo, aos 63 anos, atraída pelo desafio profissional de integrar o Brasil à rede internacional de centros de pesquisa ligados ao Pasteur de Paris. Ela permanece vinculada ao instituto francês e, na entrevista a seguir, conta dos projetos a serem executados no Brasil.

Qual a dimensão da rede internacional do Instituto Pasteur?

São 33 institutos ligados ao Pasteur de Paris, em 25 países, com um total de 23 mil pesquisadores. Em geral o Pasteur participa da definição das estratégias científicas, mas nem sempre, porque cada instituto tem seu próprio estatuto e formas próprias de financiamento. O



de Paris é uma instituição privada de utilidade pública, sem fins lucrativos. A maior parte dos fundos, cerca de 60%, vem dos *royalties* da venda de vacinas e kits de diagnósticos, de 20% a 25% de doações e heranças, e o restante do governo francês, principalmente do CNRS [Centro Nacional de Pesquisa Científica] e Inserm [Instituto Nacional da Saúde

e Pesquisa Médica]. O Pasteur de Montevideu, criado em 2004 com base em uma dívida da Primeira Guerra Mundial do governo francês, hoje é inteiramente mantido pelo governo uruguaio, mas membros do Pasteur de Paris fazem parte da direção e do conselho de administração. O da Itália manteve o nome original, Fondazione Cenci Bolognetti,

"Os participantes da rede internacional do Pasteur estão ligados pela vontade de resolver problemas de saúde pública"

e sempre foi privado. O da China é público, com participação da Academia de Ciência China. O da Guiné, na África, está sendo construído, a pedido do governo, depois que as equipes de Paris participaram do treinamento de pessoal, do atendimento de pacientes e das pesquisas de campo para deter o surto do vírus ebola, há uns quatro anos.

Como lidar com diferentes culturas de cada país?

As pessoas que trabalham na rede internacional do Pasteur, a Riip, estão ligadas pela vontade de resolver problemas de saúde pública. Há muita interação. A Diretoria Internacional do Pasteur de Paris organiza reuniões anuais da rede, por meio da Associação da Rede Internacional do Pasteur, a Pina, para discutir as prioridades de pesquisa e de cursos. A rede está também dividida por regiões, na Europa, na América, na Ásia, na África e no Magreb [região noroeste da África]. A região América da rede inclui Canadá, Guadalupe, Guiana Francesa e Uruguai, onde há institutos formalizados, e o Brasil. Aqui não há ainda um instituto ligado à Riip, mas a Fiocruz, desde 2004, participa da rede como instituição correspondente.

Qual foi seu papel na criação da Plataforma Pasteur USP?

Em 2000, o então diretor-geral do Pasteur, Philippe Kourilsky, me deu uma missão: criar uma rede de pesquisa, ensino e inovação entre o Pasteur e as instituições acadêmicas do Mercosul. Com colegas da Argentina, Uruguai, Paraguai, Brasil e Chile criamos uma rede de 55 instituições acadêmicas, centros de pesquisa e 11 universidades, a Amsud-Pasteur. Em cinco anos, realizamos 23 cursos regionais, três jornadas de bioempresas, no Brasil, no Uruguai e no Chi-

le, e vários estudantes sul-americanos participaram de cursos em Paris. A rede foi importante para a criação do Instituto Pasteur de Montevidéu em 2004. Em 2014, o então diretor do instituto, Christian Bréchet, me disse: “É inevitável aumentar nossas colaborações com o Brasil”. Procurei o professor Erney Plessmann de Camargo, com quem iniciei minha carreira de pesquisadora no estágio de último ano da faculdade. Ele me aconselhou a conversar com Marco Antonio Zago, então reitor da USP e atual presidente da FAPESP. Ele também sugeriu que eu conversasse com Celso Lafer, então presidente da FAPESP, e Jorge Kalil, que era o diretor do Instituto Butantan. Os três se interessaram em apoiar uma estratégia que pudesse levar à implementação de um Instituto Pasteur no Brasil.

Como fizeram?

A decisão do Pasteur privilegiou a proposta da USP. Zago havia parado todas as construções no *campus*, mas depois destinou cerca de R\$ 35 milhões para terminar o complexo de prédios em que nos instalamos. Eu trouxe engenheiros do Pasteur para definirmos a planta e as necessidades dos laboratórios de pesquisa com a Superintendência de Espaço Físico da USP. De 2014 até 2017, trabalhei metade do ano em Paris e metade aqui, acompanhando a construção. Em junho de 2015, foi assinado um acordo tripartite de cooperação científica entre o Pasteur, a USP e a Fiocruz, que prevê a criação de um Instituto Pasteur no Brasil. Uma primeira etapa transitória dessa iniciativa preconiza a criação de uma plataforma que permite a consolidação das relações científicas entre os parceiros, enquanto a segunda fase antecipa as condições para a criação do Instituto Pasteur do Brasil e sua inclusão na Riip. A estratégia científica foi aprovada pelos parceiros em 2016, levando-se em conta que o país é um dos centros mundiais da biodiversidade, que as doenças crônicas avançam em razão do envelhecimento e as mudanças climáticas e ambientais favorecem a migração de vetores e o aparecimento de novos vírus e doenças. Em abril de 2017 começou a funcionar o primeiro escritório administrativo do Instituto Pasteur no Brasil, no prédio da Aucauni [Agência USP de Cooperação Acadêmi-



A primeira dificuldade foi associar um instituto privado francês com uma universidade pública paulista e uma fundação do governo federal

ca Nacional e Internacional], por meio do qual, como gestora, posso negociar com qualquer instituição acadêmica ou de pesquisa, organismos oficiais nacionais e internacionais. Em julho de 2017, um novo acordo criou o primeiro espaço físico, destinado à Plataforma Científica Pasteur-USP, a SPPU. No início de julho deste ano, antes da inauguração da SPPU, reunimos pesquisadores da região América da rede internacional, do Instituto Pasteur do Senegal e de outros países da região, como Argentina, Chile, Peru, Bolívia e Costa Rica, organizamos um simpósio sobre arboviroses e resistência a antibióticos, discutimos iniciativas comuns e no último dia nos reunimos para ver como poderíamos trabalhar juntos. Os diretores e cientistas do Pasteur se encontraram com os diretores e cientistas de outras instituições.

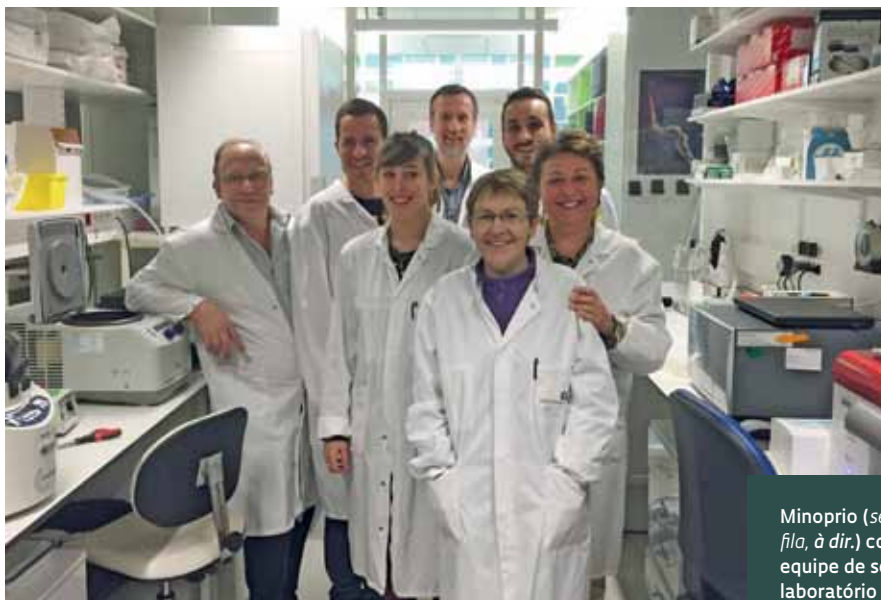
O que vocês pretendem fazer aqui?

Uma estratégia multissites está preva-

lecendo para a implementação do Instituto Pasteur do Brasil. Em São Paulo, a SPPU focalizará seus esforços em parte da estratégia científica, principalmente a que lida com doenças emergentes e negligenciadas, que levam ao comprometimento do sistema nervoso central, como zika, dengue, febre amarela, influenza e doença do sono animal. Pensamos na possibilidade de criar uma outra unidade em Eusébio, no Ceará, com a Fiocruz; se der certo, estaremos próximos do Instituto Pasteur da Guiana Francesa, onde implementamos uma *vectopôle*, um polo de estudo que estuda migração de insetos vetores de agentes causadores de doenças. Queremos agir antes que as epidemias cheguem ao Brasil, como uma célula de intervenção de urgência. Na epidemia de zika os melhores cientistas e médicos infectologistas do país criaram uma rede, com apoio da FAPESP. Com nosso conhecimento em genômica e migração de vetores, podemos prever o deslocamento de novos vírus e estudar suas relações com o organismo antes que a epidemia chegue. A reunião de julho foi também importante para aproximar alguns grupos brasileiros, como os do Instituto Evandro Chagas e da Fiocruz, que farão parte desse trabalho.

Quem faz parte da equipe?

A SPPU contará inicialmente com pesquisadores especializados em neurobiologia, Patrícia Beltrão Braga, em diagnóstico viral, Edison Durigon, em filogenia de arbovírus, Paolo Zanotto, em imunopatologia, Jean Pierre Peron, e eu, que sou especializada em interação entre patógenos e hospedeiros. Tentaremos modificar os genes que tornarão o vírus zika e outros microrganismos coloridos ou luminescentes para verificar como se espalham e causam inflamação em modelos animais. Helder Nakaya, biólogo de sistemas, lidará com big data e analisará dados imunológicos, genômicos e epidemiológicos. Contaremos também com Eduardo Massad, especialista de modelos matemáticos e epidemiologia tropical. Pedro Teixeira da Silva, que foi coordenador de biossegurança da Escola Nacional de Saúde Pública da Fiocruz, passou um ano no Pasteur de Paris para se aperfeiçoar em biossegurança de laboratórios nível 3 e está agora aqui na Plataforma para transmitir normas de boas práticas, que serão úteis para uniformi-



Minoprio (segunda fila, à dir.) com a equipe de seu laboratório do Instituto Pasteur, em Paris

zar a maneira de trabalhar em pesquisa no Brasil com as amplamente utilizadas no exterior. Continuo ligada ao Pasteur, negocie de três a quatro viagens por ano para lá, mas terminei meu trabalho científico em Paris e meu último estudante defendeu o doutorado em dezembro. Meu laboratório continua pertencendo ao departamento do Pasteur chamado Global Health, só que, como coordenadora da Plataforma, não posso mais estar lá e aqui ao mesmo tempo. Trouxe para cá a maioria dos equipamentos de meu laboratório, em um contêiner de 40 metros cúbicos, para transformá-los em multiusuários. Chegaram em maio e devem estar funcionando em setembro, com outras aquisições da SPPU financiadas pela FAPESP.

Que dificuldades enfrentou para implantar a Plataforma?

A primeira foi associar uma instituição privada de utilidade pública estrangeira com uma universidade pública autárquica do estado de São Paulo e uma fundação ligada ao Ministério da Saúde. Como são instituições com regimes administrativos diferentes, ainda não sabemos se o futuro Instituto Pasteur do Brasil será uma filial do de Paris, uma fundação ou uma Oscip [organização da sociedade civil de interesse público]. Outro problema é a montagem das equipes. Nosso objetivo não é simplesmente incorporar aleatoriamente pesquisadores, mas identificar um problema científico relevante,

ver quem é a melhor pessoa no Brasil ou fora com mais chance de resolvê-lo e trabalhar em conjunto.

Como está seu trabalho com Chagas?

Baseada numa estratégia diferente da de outros pesquisadores que se interessavam principalmente em determinantes antigênicos imunodominantes de microrganismos patogênicos, orientei minha atenção para o sistema imunológico como um todo, com as respostas específicas e não específicas contra o agente agressor. Meu orientador do doutorado foi o imunologista português Antonio Coutinho, que dizia: “O sistema imunológico não foi feito para nos proteger contra nada, mas para ‘nos’ conhecer e ‘re-conhecer’. Tudo que não é você é estranho, e o organismo trata de incorporar para encontrar o equilíbrio ou eliminar”. No doutorado, em vez de analisar a resposta específica ao parasita, como grande parte dos parasitologistas, examinei a totalidade do sistema imune em presença de algo estranho, o *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Descobri que menos de 2% da resposta imune de um hospedeiro contra um organismo é específica. Vi que os parasitas ativam uma resposta indiscriminada, majoritariamente não específica, estimulando a produção de anticorpos de baixa afinidade contra os microrganismos patogênicos. Em 2000, descobri que o *T. cruzi*, assim que entra no organismo, produz a enzima proli-

na racemase, que estimula uma grande produção de anticorpos não específicos pelos linfócitos B. Assim ele balburdia todo o sistema imune e se instala no hospedeiro. Sete a 10 dias após a infecção, a resposta específica antiparasitária se faz presente, propiciando a morte de grande parte dos parasitas, mas os que já estão nos tecidos permanecem. Em 2001, com minha equipe, consegui mostrar que injetar a prolina racemase evitava a balbúrdia causada pelo parasita e induzia uma proteção de 90% a 95%. Essas descobertas tiveram boa repercussão, mas foram decepcionantes para mim.

Por quê?

Os 5% dos parasitas que sobram continuam se multiplicando e a doença avança. Então a proteção não é esterilizante. Depois, em associação com colegas das áreas de dinâmica molecular, cristalografia, química médica e modelização *in silico* de drogas, identificamos inibidores da prolina racemase. Obtive um financiamento da Associação Nacional de Pesquisa (ANR) para desenvolver inibidores até fase I. Esses compostos são também inibidores da prolina racemase da bactéria *Clostridium difficile*, que causa infecções de tratamento difícil. Terminei meu trabalho em Paris nessa fase, mas espero avançar com meus colegas da França e do Brasil. Agora vou voltar minha atenção para outro tripanosoma, o *T. vivax*, que causa doença do sono animal, e para os vírus emergentes, tema principal da SPPU.

Por que decidiu voltar de vez para São Paulo?

Há três anos, tive de decidir se eu iria continuar só lá, com uma antena em Paris, ou nas idas e vindas para cá. Além do fato de minha mãe estar com 89 anos, havia o desafio de carreira. Estou trabalhando com Chagas há mais de 30 anos em Paris. Como vou acabar minha carreira na França? Não fiz nada pelo meu país, pois saí daqui muito jovem. Ninguém acreditava que essa plataforma iria acontecer, mas vou me sentir feliz se, daqui a alguns anos, quando me aposentar, vir os jovens que estamos formando agora trabalhando aqui, no Brasil, em coisas importantes, de impacto para a saúde pública e global. ■