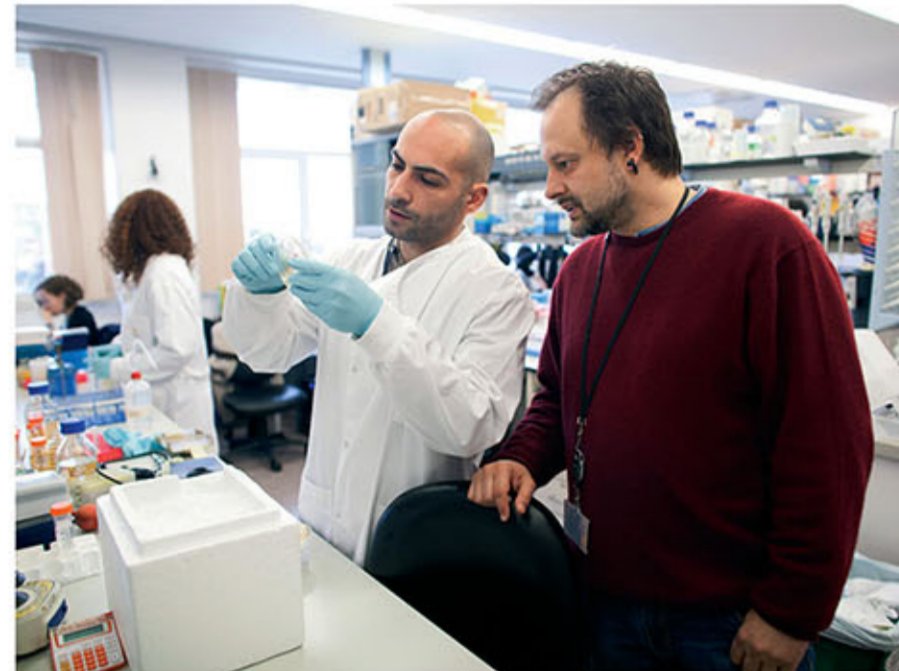


CIÊNCIA

Miguel Prudêncio (primeira foto em baixo) no Laboratório de Estratégias Antimalária com António Mendes, que trabalha numa vacina. Luís Ferreira Mota (segunda foto em baixo) no Laboratório de Imunidade Inata e Inflamação, com os médicos Nuno Figueiredo e Pedro Póvoa. Querem tratar a sépsis. Bruno Silva Santos (à direita), que dirige o Laboratório de Imunologia, com Nina Schmolka (alemã) e Karine Serre (francesa)



Instituto de Medicina Molecular Foi fundado há 10 anos, tem 480 cientistas, faz descobertas importantes e conquistou projeção internacional

Os campeões da investigação biomédica

Textos VIRGÍLIO AZEVEDO
Fotos JORGE SIMÃO

Chama-se *Plasmodium falciparum* e é o parasita da malária, uma doença que mata por ano mais de um milhão de pessoas. Mas no laboratório de Miguel Prudêncio, no Instituto de Medicina Molecular (IMM), em Lisboa, os cientistas trabalham numa estratégia inovadora, baseada na engenharia genética, para desenvolver uma vacina verdadeiramente eficaz contra esta doença.

A investigação está a ser feita em ratinhos e passa pelo uso de um parasita da malária que infeta estes roedores mas não causa a doença em seres humanos. Os cientistas modificaram geneticamente o parasita de maneira a que ele fique mascarado de parasita humano. Deste modo, "o sistema imunitário dos ratinhos conse-

gue desenvolver anticorpos e toda uma resposta imunitária que é capaz de reconhecer, identificar e inibir o parasita que infeta os humanos", explica Miguel Prudêncio. Esta é a primeira fase de um projeto financiado pela Fundação Bill & Melinda Gates, mas ainda é cedo para saber qual será a eficácia da futura vacina. "Estamos numa fase preliminar, mas chegámos a um ponto em que só é possível avançar fazendo ensaios em humanos", garante o investigador. Os ensaios vão arrancar este ano com voluntários saudáveis, possivelmente na Holanda.

O ciclo da malária passa por duas fases no organismo humano: no fígado, onde não há sintomas e gera imunidade; e no sangue, com a infecção dos glóbulos vermelhos, onde causa sintomas.

Competição mundial

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a malária, onde existe uma grande competição a nível mundial, é uma das novidades do IMM em 2013, ano em



INSTITUTO DE MEDICINA MOLECULAR
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

O IMM é um cliente Quidgest

que este grande centro de investigação localizado no *campus* da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa comemora dez anos de atividade. A outra é um novo tratamento para a sépsis, a principal causa de morte nas unidades de cuidados intensivos e a terceira causa de mortalidade hospitalar.

A ideia partiu do médico cirurgião Nuno Figueiredo no laboratório de Luís Ferreira Mota, que se dedica à área da imunologia, e ganhou força porque "nas últimas décadas não houve progressos significativos na forma como os doentes de sépsis são tratados", constata este investigador. Os cientistas pegaram nos fármacos já aprovados para uso clínico em muitas doenças e tentaram descobrir se havia algum que pudesse modificar os componentes da fase inicial da sépsis. "Estudámos mais de 1300 compostos e houve um grupo de fármacos, usado no tratamento do cancro, que se mostrou extraordinariamente eficaz para modificar a fase inflamatória da doença", conta Ferreira Mota.

"É utilizado em doses muito diferentes na quimioterapia, mas no cancro mata as células neoplásticas (que têm um crescimento exagerado) e aqui no nosso laboratório, onde testámos este fármaco em ratinhos, pretendemos que faça sobreviver estas células, em particular nos órgãos que são em primeiro lugar afetados pela sépsis. A nova aplicação do fármaco já está patenteada em 140 países.

O teste foi feito em ratinhos com uma forma muito grave da sépsis, a peritonite aguda, que mata rapidamente. "Ficámos surpreendidos porque, mesmo sem o uso de antibióticos, este fármaco foi extremamente eficaz", salienta o investigador. Pelo menos 80% dos ratinhos morreram ao fim de 48 horas, mas com o novo tratamento "mantiveram-se vivos ao longo de várias semanas". Depois, o laboratório passou dois anos a perceber os mecanismos que justificavam a eficácia do fármaco. Agora chegou a fase do ensaio clínico, que vai ser feito no Hospital de Santa Maria.

A investigação do sistema imunitário passa também pelo cancro. No Laboratório de Imunologia de Bruno Silva Santos, estudam-se as células do sistema imunitário conhecidas por linfócitos T, "que têm uma dupla personalidade", diz o investigador. Por um lado, são essenciais para nos protegerem contra as infeções e o

cancro, mas "se ficarem descontrolados causam doenças inflamatórias e autoimunes (como a esclerose múltipla, a psoríase ou a diabetes), o que significa que precisamos de saber exatamente como os controlar".

Há provas recentes de que onde a quimioterapia falha, "a maior arma contra os tumores que resistem às drogas é o sistema imunitário". E é preciso descobrir mecanismos semelhantes a vacinas para o ativar. O laboratório vai testar este ano aquelas células em ratinhos e depois passar à fase de ensaios clínicos no Hospital de Santa Maria.

O motor da criatividade

A diretora-executiva do IMM, Carmo Fonseca, revela um dos segredos do sucesso da investigação desenvolvida na instituição: "Temos um bom ambiente de trabalho, damos liberdade aos investigadores e uma das maiores preocupações é não interferir com as características próprias de cada um".

Com efeito, "cada investigador é diferente em termos de personalidade, da forma como organiza o seu laboratório e a sua interação com os outros". O lema da instituição é, assim, "seleccionar muito bem os investigadores que entram, mas uma vez entrados dar-lhes completa liberdade de ação e abrir perspectivas de tratamento. A descoberta foi publicada em 2012 na revista "Lancet Neurology"

Recentemente o IMM resolveu adotar uma nova forma de organização das suas unidades de investigação, seguindo uma tendência internacional. Em vez de cada unidade se dedicar a uma área muito vasta, foca-se em problemas concretos e passa a ter o seu nome associado a um investigador. Por outro lado, aposta-se numa lógica interdisciplinar e de convergência entre unidades diferentes, acabando com qualquer tipo de compartimentos.

"O motor da criatividade e da inovação é colocar cientistas que se ocupam com questões diferentes e têm formações diferentes a falar uns com os outros", explica Carmo Fonseca. E dá um exemplo: "Colocar todos os imunologistas juntos tem menos potencial para gerar descobertas revolucionárias do que pô-los a dialogar diretamente com neurocientistas, biólogos da célula ou geneticistas".

vazevedo@expresso.imprensa.pt



Carmo Fonseca
Diretora-executiva do IMM

"TEMOS BOM AMBIENTE E DAMOS GRANDE LIBERDADE AOS INVESTIGADORES"

AS 10 MAIORES DESCOBERTAS DOS INVESTIGADORES DO IMM

1 Mutações genéticas que desencadeiam a leucemia

A equipa de João Barata identificou um conjunto de mutações genéticas que aparece em 9% dos doentes com leucemia, e mostrou que pode estar na origem do mesmo tipo de tumores. A descoberta foi publicada em 2011 na revista "Nature Genetics"

2 Nova estratégia para inibição da replicação do vírus do dengue

Miguel Castanho e Nuno Santos criaram uma nova abordagem ao desenvolvimento de fármacos para o tratamento do dengue, patenteada a nível internacional

3 Gene HDAC9 com risco de desenvolver AVC

O grupo dirigido por José Ferro descobriu a associação do gene HDAC9 ao risco de AVC, o que sugere um mecanismo novo na origem e abre perspectivas de tratamento. A descoberta foi publicada em 2012 na revista "Lancet Neurology"

4 Novo tratamento para a sépsis

O laboratório de Luís Ferreira Mota descobriu em 2011 um grupo de fármacos que mostraram uma proteção quase total na sépsis (ver texto na página do lado)

5 Infeção pelo parasita da malária previne nova infeção

Maria Mota provou que a infeção pelo parasita da malária previne a ocorrência de uma segunda infeção por outro parasita, e que este processo ocorre através da restrição de ferro no fígado do organismo infectado. A descoberta foi publicada na revista "Nature Medicine" e está a influenciar as políticas de combate à doença

6 Mais perto da vacina contra a malária

O grupo de Miguel Prudêncio propôs uma estratégia inovadora de desenvolvimento de uma vacina contra a malária (ver texto na página ao lado)

7 Diferenciar as células T para atacar o cancro mais eficazmente

O laboratório de Bruno Silva Santos encontrou novas funções biológicas do receptor CD27 no timo, órgão linfático onde se produzem os linfócitos T, células que nos protegem contra doenças infecciosas, autoimunes e cancro (ver texto na página ao lado)

8 Hiperativação imunológica determina progressão da sida

Através do estudo de doentes infetados pelo HIV-2, um vírus associado a uma progressão muito mais lenta da sida do que o HIV-1, Ana Sousa provou que a hiperativação generalizada do sistema imunitário é a principal causa da progressão da sida

9 Células essenciais no controlo e desenvolvimento do intestino

Henrique Veiga Fernandes revelou em 2012 que as células LTin do sistema imunitário têm um papel essencial no controlo e desenvolvimento do intestino

10 Tratamento para a artrite reumatoide e acordo com a China

A empresa de biotecnologia TechnoPhage, criada a partir do IMM, está a produzir anticorpos contra alvos específicos em doenças inflamatórias e autoimunes como a artrite reumatoide, e fez um acordo com o Shanghai Institute of Materia Medica, da China

João Lobo Antunes Fundador e presidente do IMM

"Em Portugal não há grandes mecenas da ciência"

O Instituto de Medicina Molecular (IMM) "é muito competitivo a nível nacional e internacional e tem cientistas de altíssima craveira", garante João Lobo Antunes, fundador e presidente deste centro de investigação da área da biologia, que o neurocirurgião considera "uma das joias da coroa da Universidade de Lisboa".

O sucesso do IMM deve-se à forma como foi criado? O IMM foi criado a partir de centros da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa classificados como excelentes ou muito bons em avaliações independentes, e pôs a dialogar grupos que se dedicavam a uma investigação diversificada, da bioquímica às neurociências e à biologia do desenvolvimento. Este processo foi muito bem-sucedido e o IMM foi incluído nos 24 laboratórios associados, uma criação original e notável do então ministro Mariano Gago, que é o grande construtor da ciência em Portugal, um reconhecimento que certamente a História não deixará de fazer. Começamos na ciência básica, onde não se via uma aplicação prática, ou seja, na investigação dos mecanismos básicos da biologia, muito independente dos problemas da área clínica. Sabíamos que só podíamos passar para a clínica depois de termos uma sólida base científica.

A política de contratação de cientistas explica os resultados alcançados? Temos uma cultura de exigência, rigor e avaliação. A robustez que adquirimos nasceu, de facto, da contratação de investigadores jovens através de um critério absolutamente rigoroso e estrito de seleção desde o início, feita por uma comissão exterior onde a maior parte dos membros são investigadores estrangeiros de grande reputação e experiência. O IMM cresceu organicamente mas também atraindo investigadores com formações diversas, a maior parte doutorados em grandes centros de investigação na Alemanha, Reino Unido e EUA.

Nos últimos anos já não apostam apenas na investigação fundamental. É verdade, passámos para a fase seguinte — receber os clínicos. Ou seja, praticamos a investigação básica, mas cada vez mais orientada para os mecanismos da doença, a procura de novas formas de diagnóstico e de terapêutica. O IMM tem a vantagem de estar englobado num *campus* que tem a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e o maior hospital público do país (o Hospital de Santa Maria), e portanto temos muito material clínico para investigação e ensaio. Essa é uma enorme virtude, fazemos parte do Centro Académico de Medicina, que permite a ligação entre o ensino, a investigação e a clínica. Temos grupos de investigação nas áreas das doenças reumatismais, das neurociências, das doenças vasculares, do movimento, da demência, da imunologia, do cancro. E cada vez mais temos os clínicos cá dentro e os jovens internos das especialidades a fazerem aqui estágios de investigação. O mote do IMM é: mais ciência para os médicos, mais médicos para a ciência.

Como têm lidado com a crise? Nos últimos anos começaram as dificuldades de financiamento. Há três anos reunimos os investigadores e eu disse que vinham aí tempos de muita turbulência e tínhamos de apertar o cinto e desenvolver uma política económica interna de prudência. Hoje não devemos nada a ninguém e temos sobrevivido. Não partilhamos de uma visão pessimista em relação à ciência, admitimos que o financiamento público efetivamente diminuiu, tal como em muitos países. Chega de uma forma regular,



GIGANTE DA CIÊNCIA

480

investigadores trabalham no Instituto de Medicina Molecular (IMM), sendo 206 doutorados e 30 estrangeiros. O IMM tem 29 unidades de investigação, três *start-ups* (empresas de base tecnológica em fase de desenvolvimento) e um orçamento anual de 12,6 milhões de euros, onde os fundos competitivos vindos do exterior representam 40% (sendo 1/3 de origem internacional), os donativos 3% e a indústria 1%. Em 2012 o IMM teve 30 contratos com a indústria, registou seis novas patentes e os investigadores publicaram 355 artigos em revistas científicas de referência. O IMM tem o único biobanco do país, que conserva quase 40 mil amostras de fluidos, ADN e tecidos humanos

Existem alternativas ao financiamento público? Há alternativas, como o financiamento competitivo internacional, o que passa por concertar a estratégia em relação aos grandes programas de investigação europeus. Temos uma ambição que passa por uma presença mais visível na Europa. Uma das pessoas que têm sido extremamente generosas para o IMM tem sido Graça Carvalho, que foi distinguida no Parlamento Europeu como a melhor deputada na área da investigação, desenvolvimento e ciência. É hoje uma grande figura das políticas de ciência a nível europeu e faz também parte do Conselho Consultivo do IMM. Contamos muito com a sua ajuda porque sabemos que o financiamento europeu é extraordinariamente político e, por isso, é fundamental ter uma estratégia de ataque e de *lobbying*. Com a criação do Conselho Consultivo, que tem cientistas de instituições estrangeiras, contamos dar um passo nesse sentido e trabalhar ainda mais na promoção internacional do IMM.

o que nos permite planear e orçar com enorme rigor. Mas as restrições implicaram também uma grande solidariedade entre os nossos investigadores: aqueles que conseguiram financiamentos mais elevados colaboraram com aqueles que tinham menos possibilidades. Nos financiamentos competitivos, isto é, naqueles a que os nossos cientistas concorrem, temos cinco milhões de euros por ano — 35% a 40% do nosso orçamento. Isto significa que só produzindo boa ciência se conseguem estes resultados. Temos também financiamento da indústria e embarcámos numa campanha de donativos, só que em Portugal não há grandes mecenas da ciência como noutros países, por razões culturais e porque a lei não facilita o donativo, não compensa quem dá.

Mas estão pessimistas? Não partilhamos de uma atitude derrotista, de quem está vencido pela crise. Percebemos o que se está a passar, temos evidentemente muito receio que haja cortes de de alguma forma possam fazer inverter uma marcha de progresso que tem caracterizado a ciência portuguesa nos últimos anos. Acho que tem de haver uma proteção especial, mas se olharmos para as chamadas obrigações do Estado social no seu conjunto, percebemos que para o público em geral, incluindo gente muito culta, a ciência possa ser considerada uma função de luxo. O que é evidentemente um conceito errado e perigoso.

Há fuga de cérebros na instituição? Temos uma perspectiva otimista em relação ao IMM, o ambiente é bom, não nos podemos queixar do *brain drain*, da fuga de cérebros. Pelo contrário, temos sido nos últimos tempos *brain gain*, particularmente portugueses muito qualificados que estiveram no estrangeiro a quererem agora vir trabalhar para aqui. Os investigadores que têm saído estão a desempenhar cargos muito importantes noutras instituições, saíram por boas razões.