

# Prémio Cha

## Eles querem perc



O maior prémio científico do mundo foi ontem entregue a dois investigadores americanos que descobriram como a visão transforma as cores numa linguagem que o cérebro consegue perceber

### José Vitor Malheiros

Se Jeremy Nathans e King-Wai Yau fossem militares em vez de serem cientistas, o seu peito pareceria o dos marechais soviéticos: não sobraria sobre a farda nem um pedacinho livre de insígnias, de condecorações,

fitinhas, emblemas e estandartes. E isso não é por o currículo de qualquer um deles ser extenso, nem pelas múltiplas publicações, nem sequer pelos prémios que já receberam. É pela importância fundamental das descobertas feitas por ambos no campo da visão, que os colocaram na

vanguarda de uma das áreas mais competitivas da ciência e da medicina a nível mundial.

King-Wai Yau, 59 anos, cidadão americano nascido na China mas formado nos EUA, e Jeremy Nathans, 50 anos, pertencem há muitos anos à categoria dos monstros

sagrados. Jeremy Nathans é filho do prémio Nobel Daniel Nathans, já falecido, que chegou a ser presidente da Universidade Johns Hopkins, premiado em 1978 pelo seu trabalho sobre enzimas de restrição, moléculas que permitem cortar o ADN aos pedacinhos e cuja descoberta

permitiu a explosão da engenharia genética. Numa das suas páginas na Internet, Jeremy conta que o basquetebol foi a grande paixão da sua adolescência, mas que se apaixonou perdidamente pela ciência quando aos 20 anos ouviu duas conferências sobre visão. "Fui a correr - literalmente

# Champalimaud quer saber como se vê

a correr - para a biblioteca”, escreve, para aprender tudo o que havia sobre o tema.

Nathans e Yau trabalham na mesma instituição, a prestigiadíssima Universidade Johns Hopkins, em Baltimore (EUA), e na mesma área científica, mas não trabalham juntos - ainda que há cinco anos atrás tenham juntado esforços para estudar uma doença de origem genética, uma forma de degenerescência macular hereditária. Os seus trabalhos abordam aspectos básicos da visão mas desde ângulos diferentes. E foram ambos ontem galardoados com o maior prémio científico do mundo, o Prémio Champalimaud de Visão, no valor de um milhão de euros, atribuído pela Fundação Champalimaud.

“Interessamo-nos os dois pelo início do processo de visão, mas com perspectivas diferentes”, explica Yau. “Ambos tentamos perceber como é que a luz nos permite ver, mas estudamos passos diferentes do processo de visão. Imagine uma célula solar fotovoltaica. Há duas fases no seu funcionamento: há um primeiro passo onde a luz é absorvida por um composto [existente na superfície da célula solar] e há um segundo passo onde essa energia luminosa é convertida em energia eléctrica. No olho as coisas passam-se de forma semelhante. A energia luminosa também tem de ser convertida em electricidade porque o nosso cérebro funciona com electricidade. O dr. Nathans tem-se dedicado ao primeiro passo e fez grandes descobertas sobre a forma como a luz é absorvida pela retina. Eu tenho estudado o segundo passo, a transformação da luz em electricidade, que é a única linguagem que o cérebro compreende.”

A descoberta fundamental de Nathans, feita há cerca de vinte anos, consistiu na identificação dos genes que codificam os três pigmentos existentes na retina que absorvem as cores vermelho, verde e azul. Estes pigmentos correspondem aos três tipos de foto-receptores em forma de cones que existem na retina humana, que são as estruturas responsáveis pela visão das cores. Ao seu lado existe outro tipo de foto-receptores, em forma de bastonetes, muito mais abundantes (uns 100 milhões contra cinco milhões de cones) e que permitem a visão a preto

e branco - ou seja, distinguem apenas níveis de luz.

## Os genes do daltonismo

“We got lucky”, diz modestamente Nathans a propósito da sua descoberta, mas a sorte não parece ter tido um grande papel na descoberta, que o próprio admite que envolveu “muito trabalho, ao longo de cinco ou seis anos”.

“Sabíamos há séculos que havia três pigmentos [na retina] que permitiam que os seres humanos vissem a cores - o que não acontece noutros mamíferos”, explica Nathans. “Um deles é sensível ao vermelho, outro ao verde e outro ao azul. Mas a grande questão era: qual a estrutura destas moléculas e como funcionam? Isso não se sabia. Depois de muito trabalho, conseguimos, não isolar as próprias moléculas, mas isolar os genes que as codificam. Com os genes na mão pudemos ir averiguar (e esta era uma velha questão) se havia alterações nesses genes que pudessem ser responsáveis pelas variações na percepção da cor que afectam a nossa espécie e que são muito comuns. E a resposta é sim. Há uma quantidade de alterações nos genes que codificam os compostos sensíveis à luz que são muito comuns nos seres humanos e que causam o chamado daltonismo de que sete por cento dos homens sofrem. Esse foi o nosso trabalho inicial.”

O trabalho de Yau não foi menos fundamental, apesar de o próprio sublinhar repetidamente que a sua equipa foi apenas uma entre muitas a trabalhar na área, que muitos contribuíram para os seus resultados e que ele, pessoalmente, teve apenas “a sorte de estar no sítio certo no momento certo”.

“O processo de transformação da luz, uma vez absorvida pela retina, em electricidade é muito elaborado”, diz Yau. “O processo é confuso porque há muitas proteínas envolvidas, muitos passos, que foi muito difícil integrar num quadro lógico. O que nós conseguimos fazer foi pegar num emaranhado de resultados confusos e transformá-los num quadro lógico. Conseguimos colocar as diferentes proteínas no seu sítio respectivo e perceber o que elas faziam e como as suas funções se encadeavam. Isto é importante porque, quando se percebem os pormenores do processo, podemos começar a olhar para as doenças. Das proteínas que foram descobertas e cuja função foi identificada

- cerca de uma dúzia no total - estão envolvidas em doenças. Cada uma delas pode causar problemas múltiplos. Basta que uma não funcione correctamente para que ocorram problemas sérios: da cegueira total a uma degenerescência celular que pode degradar de forma séria a visão.”

## Cada vez mais clínicos

Este trabalho - tal como o de Nathans - não deu origem imediata a tratamentos que tenham permitido evitar formas de cegueira. Mas permitiu adquirir um conhecimento dos processos patogénicos de base fundamental para o desenvolvimento de qualquer estratégia de prevenção ou tratamento e as próximas décadas verão certamente avanços clínicos baseados nos trabalhos dos galardoados com o Prémio Champalimaud deste ano.

Nathans confessa, aliás, que os seus interesses são “cada vez mais clínicos”. Uma das linhas de investigação que está actualmente a desenvolver consiste não só em tentar identificar os genes individuais defeituosos das pessoas com doenças da retina hereditárias mas no estudo da resposta fisiológica da retina quando esta sofre uma doença ou outras agressões.

“A nossa ideia, em termos simples, mas que penso que são correctos, é a seguinte”, explica Nathans: “A retina tem uma capacidade intrínseca para se auto-reparar, possui mecanismos de reparação. Quando partimos um osso, o ortopedista põe gesso e a fractura vai-se reparando. Mas o milagre não está no gesso, está no facto de o osso conseguir reparar-se a si próprio. A mesma coisa acontece quando cortamos a pele e talvez aconteça em todos os tecidos do corpo. Mas sabemos que acontece na retina. O que descobrimos (em experiências realizadas em animais) foi que

qualquer tipo de agressão ou stress a que a retina seja exposta desencadeia uma resposta molecular que parece ter como objectivo a reparação dos danos sofridos. Aquilo de que nós temos a ingénua esperança é de que essa resposta geral possa ser controlada e usada para fins terapêuticos.”

Nathans não espera que esta abordagem permita encontrar a cura para nenhuma doença da visão - pelo menos para já -, mas espera que um dia se possa controlar o processo de auto-reparação da retina e usá-lo para retardar a evolução de algumas doenças.

“Há doenças que já são de evolução lenta”, diz Nathans. “Uma pessoa com degenerescência macular pode levar dez anos até perder completamente a visão. Imagine-se que conseguimos retardar esse processo e fazê-lo durar vinte ou trinta anos! Seria um benefício enorme em termos de saúde pública.”

Um dos factores que os investigadores acham particularmente excitantes na investigação da visão é o facto de ela permitir cruzamentos - às vezes inesperados - com outras áreas. O trabalho de Yau, por exemplo, cruzou-se a dada altura com o olfacto, quando o investigador constatou que a forma como as células nervosas do nariz detectam os odores e os transformam em impulsos eléctricos para serem interpretados pelo cérebro apresentava grande semelhança com o que se passava na visão - apesar de, no caso do olfacto, existirem não três ou quatro tipos de receptores mas cerca de mil. “Há uma semelhança notável entre os dois processos”, diz Yau, “e que não é puramente conceptual. As

moléculas envolvidas são muito semelhantes - podemos dizer que são primas, ou mesmo irmãs. Isto reforça a ideia de que tipos de células muito diferentes no nosso corpo usam processos muito semelhantes.”

Nathans, por sua vez, que se interessa pelos genes que determinam a formação de certos padrões biológicos - o desenvolvimento da retina ou dos neurónios, por exemplo -, acabou por ver que alguns destes genes determinam a forma como os pêlos dos animais se orientam no espaço - se deitam num certo sentido e não noutro.

## Ratos com cores

A evolução da visão é outro dos interesses recentes de Nathans, que tenta perceber a forma como a visão tricromática dos humanos (que partilham com os grandes primatas) terá evoluído a partir de sistemas mais simples.

“Os mamíferos inferiores (cães, gatos, ratos, etc.) possuem uma visão de tipo daltónico, uma visão simplificada da cor, baseada em apenas dois sensores e não três”, explica Nathans. “Nós tentámos recriar o passo evolutivo seguinte através de engenharia genética. Alterámos geneticamente um rato de forma a proporcionar-lhe uma visão da cor baseada em três sensores, como os seres humanos. O resultado, extraordinário, foi que o rato passou a discriminar as cores exactamente da mesma maneira que um humano. E isto apesar de nada ter sido alterado no seu cérebro. A única coisa diferente é que possui três tipos de sensores, como os humanos. Isto significa que há uma plasticidade intrínseca no cérebro dos mamíferos que faz com que *inputs* adicionais (provavelmente dos mais diversos tipos: olfactivos, auditivos, visuais) possam ser usados imediatamente pelo animal.”

O que falta saber sobre a visão? Nathans e Yau sorriem e suspiram. Apesar do dinamismo do estudo da visão, falta saber... quase tudo.

“Não fazemos ideia de como o cérebro constrói sentido a partir das informações visuais que recebe”, refere Nathans. “Uma pessoa consegue reconhecer uma cara numa fracção de segundo mas nenhum computador consegue fazer isso. Nem sabemos como é que o nosso cérebro integra todas as informações de forma e cor, movimento e profundidade. Há ainda muitas grandes questões à espera de resposta.”



King-Wai Yau e Jeremy Nathans