

REUNIÃO MAGNA 2023

# Ciência Básica para o Desenvolvimento Sustentável

9 - 11 DE MAIO 2023

MUSEU DO AMANHÃ - RJ

EVENTO PRESENCIAL GRATUITO



---

## SESSÃO PLENÁRIA I CIÊNCIA BÁSICA NA PROMOÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DA SAÚDE

### Coordenador:

Marcelo Bozza (UFRJ)

### Palestrantes:

- João Trindade Marques (UFMG)
- Mariana Moncassim Vale (UFRJ)
- Clarissa Damaso (UFRJ)

**Relatoria (Membro Afiliado da ABC):** Renata Meirelles (UFRJ)

### 1. Contextualização da Sessão

A vida no planeta Terra depende do equilíbrio harmônico entre os ecossistemas e as atividades humanas. Nos últimos anos, processos humanos vêm determinando profundos impactos na temperatura do planeta, em processos geoquímicos e nos sistemas vivos. Mariana Vale discutiu como importantes alterações em biomas brasileiros impactam a transmissão de doenças, sobretudo virais, e como o investimento em estratégias de manutenção dos ecossistemas, baseadas na compreensão dos processos ecológicos, figura como medida urgente para a mitigação de surtos infecciosos futuros.

Por sua vez, João Marques elucidou como o entendimento de processos moleculares contribuem para a ciência desvendar os mistérios do surgimento da vida e da evolução das espécies. Sua explicação didática e ao mesmo tempo profunda revelou o papel central das

moléculas de RNA em processos que vão desde a origem da vida na Terra até o desenvolvimento de tecnologias avançadas de promoção de saúde, que incluem as vacinas, como as aplicadas eficientemente contra a SARS-CoV2, vírus causador da recente pandemia de COVID-19. Finalmente Clarissa Damaso, uma das maiores especialistas do mundo em outro grupo de vírus, os poxvírus, narrou a história do desenvolvimento da primeira vacina que erradicou uma doença infecciosa que assolou o planeta por diversos séculos, a varíola. Posteriormente apresentou seu trabalho instigante voltado para desvendar as cepas vacinais antivariólicas utilizadas ao longo da história. Seus achados vêm revelando, de forma importante, eventos genéticos geradores de diversidade viral.

Em conjunto, as apresentações, somadas às questões levantadas pela audiência, destacaram como o conhecimento básico em diversas áreas das ciências biológicas impacta de forma significativa a relação do ser humano com a natureza, seja na promoção da coexistência harmônica com os ecossistemas e na consequente prevenção de doenças, ou no desenvolvimento de conhecimento avançado que nos permita compreender e combater agentes patogênicos.

## **2. RNA: da origem da vida às vacinas**

João Marques (UFMG)

*“A múltipla identidade do RNA é o que o coloca na teoria principal sobre a origem da vida. Há 4 bilhões de anos, o início parece ter sido numa molécula especial, capaz de, sozinha, fazer cópias de si mesma até originar códigos genéticos mais complexos. Para existir vida na Terra, precisamos de uma unidade autorreplicativa, como o RNA”*

A biologia molecular possui um dogma central que assume um fluxo direcional de informação para a geração de um organismo vivo, do DNA até as proteínas. Nesse processo, a informação é armazenada pela molécula de DNA, transcrita em RNA mensageiro (mRNA), que é exportado do núcleo para o citoplasma e traduzido em proteínas.

A ideia do fluxo direcional, no entanto, apresenta limitações, a maioria das quais se deve ao papel da molécula intermediária, o RNA. Isto porque o RNA não funciona somente como molécula mensageira, mas interfere em diversos processos celulares, incluindo os eventos de transcrição e tradução. Por exemplo, o complexo que realiza a maturação do RNA (*spliceossoma*) e os complexos que traduzem proteínas (ribossomas) possuem RNA em sua composição, ou seja, são complexos ribonucleoproteicos. RNAs também podem atuar como transportadores (tRNAs), carregando aminoácidos para a síntese de proteínas (utilizando a informação contida em um mRNA como referência). Outro desafio ao dogma do fluxo direcional é o fato de que o RNA pode também dar origem a moléculas de DNA (transcrição reversa) e se autorreplicar. Portanto, o RNA com suas multifuncionalidades apresenta propriedades necessárias para seu protagonismo atribuído nas teorias para a origem da vida na Terra.

De fato, a teoria melhor aceita para o surgimento de vida no planeta é a de que o RNA foi gerado em torno de 4 bilhões de anos atrás por reações espontâneas devido a condições químicas específicas. Este RNA teria sido capaz de fazer cópias de si mesmo, ou seja, de se autorreplicar. Um ponto importante é que quando o RNA se autorreplica, são geradas cópias imperfeitas. Estas adições de erros, ou mutações, seriam a base da evolução Darwiniana, isto porque cópias imperfeitas podem competir entre si, o que determinaria a fixação de diversidade.

Em algum ponto da evolução, o RNA autorreplicativo pode ter obtido a vantagem de recrutar proteínas, inaugurando o mundo nucleoproteico, que, por sua vez, pode ter dado origem ao mundo celular. Desta forma, o organismo celular ancestral possuía provavelmente um genoma de RNA. Neste contexto, alguns RNA replicativos possivelmente se mantiveram e passaram a usar o mundo celular como hospedeiro: os viróides. Os viróides, relíquias evolutivas, possuem somente o estágio de RNA no ciclo de vida. Podem ser bastonetes ou ramificados e ao entrarem em um hospedeiro suscetível se multiplicam e infectam novas células causando doenças. Um exemplo apresentado foi o de um viróide de cerca de 300 nucleotídeos que causa grandes estragos em produções de batatas.

Atualmente, 70% dos patógenos de eucariotos são vírus de RNA. De forma importante, quase todas as pandemias dos últimos 200 anos foram causadas por vírus de RNA, incluindo a COVID-19. O uso de RNA por esses patógenos representa uma grande vantagem, por ser esta uma molécula multidirecional, além de desempenhar múltiplas funções - apresentando, inclusive, a capacidade de infecção maior do que a de muitos microrganismos complexos.

A segunda parte da apresentação focou na história das terapias baseadas em RNA. O RNA mensageiro foi descrito pela primeira vez em 1960 e em 1984 (Krieg & Melton) foi observado que um RNA sintético (produzido *in vitro*) poderia ser funcional dentro da célula. Em experimento seminal, RNA produzido *in vitro* foi transferido para oócitos de sapos e este RNA foi capaz de levar à produção de proteínas (globinas). Este achado representou um grande marco na biologia, pois permitiu o uso do RNA em terapias. De forma específica, inserir RNA nas células poderia levar à produção de proteínas de interesse.

O problema é que o RNA é também muito imunoestimulatório. Hoje, sabemos que diversos sensores celulares para RNA induzem a uma resposta imune através de diferentes vias, já que RNAs externos podem codificar proteínas danosas à célula. Existem diversos mecanismos celulares que impedem a síntese de RNA viral ou sua degradação e estes acabam por impedir o sucesso de terapias de RNA. Uma dessas vias, a dos siRNAs (pequenos RNAs de interferência), ocorre quando uma molécula de RNA reconhecida como “estranha” é processada em pequenos fragmentos e carregada em nucleases (enzimas que quebram DNA ou RNA). Estas nucleases são específicas e degradam sequências homólogas às do RNA que carregam. Esse processo de degradação programável de RNA é observado em plantas e vertebrados, incluindo mamíferos. Por esta razão, os experimentos iniciais em oócitos só foram possíveis porque estas células toleram RNAs estranhos, já que não possuem tais vias de reconhecimento e degradação.

Um ponto importante para o desenvolvimento das terapias com RNA se deu no início do século XXI, com a descoberta de modificações em uma única base (pseudouridina), que, quando adicionada ao RNA sintético, impede sua degradação por estar presente nos RNAs do próprio organismo. Esta descoberta permitiu o uso da molécula em estratégias terapêuticas devido ao seu escape do reconhecimento imune. O grande *boom* das pesquisas em RNA correspondeu à aplicação dessas moléculas no desenvolvimento de vacinas.

O histórico das descobertas ilustra de forma muito clara que não é estratégico ditar os caminhos da ciência básica. Grandes descobertas por motivos fortuitos determinam imprevisíveis e fundamentais aplicações futuras. Um exemplo emblemático é a bem-sucedida vacina para SARS-CoV2. Vacinas de RNA encapsulado em vesículas lipídicas (lipossomas) e administradas por via intramuscular determinaram o balanço perfeito entre o reconhecimento do antígeno viral e a indução de uma resposta imune basal necessária para a proteção. Nessas vacinas, a cápsula externa (lipossomas) tem um papel não somente para a proteção do RNA mas também imunoestimulatório.

Esse grande crescimento no estudo de vacinas de RNA é crucial para a era antropogênica em que vivemos. O pesquisador destacou que estamos na época das pandemias e a tendência é de que se tornem mais frequentes em face às modificações promovidas pelo ser humano. Outras terapias, como a produção de proteínas em um órgão defeituoso para doenças como a hemofilia e a fibrose cística, ainda enfrentam barreiras. Entretanto, as tecnologias avançam no sentido de sanar essas limitações e os investimentos em pesquisa básica podem contribuir de forma significativa para estes avanços.

### **3. Ecologia e economia da prevenção de pandemia**

Mariana Vale (UFRJ)

*“Temos observado um aumento nas doenças infecciosas a partir da década de 1960, o que tem tudo a ver com aspectos do comportamento humano. Em regiões com mais de 25% desmatamento, há acréscimo significativo na probabilidade de transmissão viral”*

A destruição da Amazônia e da Mata Atlântica tem consequências conhecidas para o clima, para a biodiversidade, para os solos e para a qualidade ambiental do Brasil. Mas um impacto menos discutido da invasão humana sobre os ecossistemas naturais está na saúde pública. Quanto mais interferimos nesses biomas, maior as chances de nos expormos a patógenos novos, antes escondidos dentro das florestas.

As pandemias são uma realidade anunciada. O aumento na frequência com que surgem novas zoonoses tem tudo a ver com a degradação ambiental. A pandemia de covid-19 não foi pontual e devemos estar preparados para novos desafios. Entretanto, existe uma percepção de que devemos focar na preparação para novas pandemia, a despeito do foco em estratégias de prevenção, que teriam, inclusive, menor custo econômico e humano.

Em torno de 75% das doenças infecciosas emergentes foram originadas em animais, ou seja, são doenças zoonóticas. Patógenos que circulavam em animais – silvestres, principalmente – saltaram em algum momento para humanos. Este é o caso de doenças como sarampo, caxumba, leishmaniose visceral, influenza, malária, febre amarela, HIV, dengue hemorrágica e covid-19.

O aumento na emergência dessas doenças infecciosas se dá sobretudo a partir da década de 1960. A degradação ambiental colocou animais domésticos e humanos em contato com patógenos de animais silvestres (evento denominado *spillover*). Alguns exemplos de *spillover* estão associados ao uso do solo, como a “malária de fronteira” na Amazônia, em bordas de regiões de desmatamento. Além de mudanças no uso do solo, mudanças na agricultura e a caça também podem contribuir.

Mariana Vale foca seu trabalho na prevenção deste problema. Em 2020, em meio ao surto de COVID-19, um grupo multidisciplinar se juntou para precificar um programa de prevenção em escala global. Em [artigo publicado na revista Science](#), o grupo estimou valores na faixa de 22 a 31 bilhões de dólares. A proposta apresentou três frentes: controle de desmatamento, vigilância sanitária e controle de tráfico de animais silvestres. A pesquisadora focou a palestra na sua principal área de atuação: o controle do desmatamento, utilizando o Brasil como exemplo.

Entre 2005 e 2012, o Brasil reduziu em 70% o desmatamento na Amazônia (dados PRODES/INPE). Essa redução foi acompanhada de um aumento de 140% no PIB dos estados amazônicos. A Amazônia é, portanto, um bom modelo de estudo, visto que já conseguimos controlar o desmatamento por um período grande.

Mas antes é preciso entender quais são os fatores críticos para a emergência de uma doença zoonótica. Primeiramente, é preciso considerar o tamanho da população humana, que é baixa na Amazônia, diminuindo o risco. Um segundo fator é o tamanho da população de animais silvestres. Neste, três grupos são bastante eficientes na transmissão de zoonoses: primatas, roedores e morcegos. Na Amazônia existem pelo menos 93 espécies de primatas descritas, 92 de roedores e 142 de morcegos; sendo que os morcegos das Américas são menos propensos a transmitir patógenos. Um terceiro fator é a taxa de contato entre pessoas e animais silvestres. Neste aspecto, duas atividades são principais: desmatamento e caça. O desmatamento na Amazônia não é espacialmente homogêneo e áreas mais desmatadas apresentam maior risco. A caça é ilegal, mas existe um comércio de carne de caça e os valores comercializados são equivalentes aos do mercado madeireiro. Mercados e feiras livres aumentam a chance de contato com patógenos silvestres, assim como toda a cadeia que conecta caçadores, atravessadores, comerciantes e consumidores. Essa enorme rede pode levar eventuais doenças a dimensões pandêmicas. Soma-se à caça, o comércio de animais silvestres. Além de tudo, há fatores de risco associados ao conhecimento limitado sobre a fauna, com um déficit no registro de vírus que aumenta o risco de emergência de doenças na Amazônia.

A redução de 70% no desmatamento da Amazônia passou pelo "Plano de ação e controle de desmatamento da Amazônia legal", que incluía ordenamento fundiário e territorial, monitoramento e controle ambiental e fomento à produção sustentável. Esse plano, com papel crítico do ICMBIO, INPE, IBAMA, dependeu do aporte de 1 bilhão de dólares por ano, sendo a maior parte oriunda do Fundo Amazônico. Para fins comparativos, os gastos com a covid-19 em 2020 atingiram 100 bilhões de dólares, segundo o site de transparência do Tesouro Nacional.

A conclusão é de que vale à pena investir em prevenção. Uma estimativa sobre o controle do desmatamento em escala global estipula valores em torno de 20 a 30 bilhões de dólares. Isso significa, de acordo com estatísticas internacionais, que com 5% dos gastos para tratamento de doenças infecciosas – que chegam a 350 bilhões anuais – aplicados em prevenção, seria possível salvar em torno de 1,6 milhões de vidas por ano.

#### **4. A busca pelos mistérios de Jenner e das origens das vacinas contra a varíola** Clarissa Damaso (UFRJ)

*“Edward Jenner comprovou que a varíola animal poderia proteger contra a varíola humana. A partir do sequenciamento genético dessas vacinas antigas, tivemos a primeira evidência científica de que o vírus de varíola de cavalos foi utilizado na vacina de Jenner”*

A história da ciência é tema fundamental para compreendermos como chegamos nas pesquisas atuais e planejarmos passos futuros. A professora Clarissa Damaso começou a estudar a história das vacinas antivariólicas como um *hobby*, mas logo colheu frutos importantes. Nessa jornada, ela contou com a participação fundamental de outros dois pesquisadores: o Dr. Andreas Nietzsche (Instituto Robert Koch, especialista em poxivírus) e Dr. José Esparza (assessor da OMS para HIV e vacinologia).

A varíola, doença erradicada na década de 1980, ainda exerce grande fascínio sobre epidemiologistas. É um dos patógenos que mais matou a humanidade, sendo o primeiro e único erradicado. A vacina antivariólica foi também a primeira vacina desenvolvida. É uma doença de evolução rápida caracterizada pelo aparecimento de pústulas, marcas e desfigurações. A letalidade girava em torno de 30%, chegando a 40-50% para algumas cepas. A varíola chegou na Europa pela Península Ibérica e se espalhou com as cruzadas. Foi usada como arma biológica, dizimando diversas populações ao longo da história.

Em 1796, Edward Jenner, médico e naturalista, criou o primeiro processo de vacinação, 100 anos antes da descoberta dos vírus. Jenner observou que ordenhadoras de vacas não apresentavam lesões na pele, mas tinham lesões nas mãos, sugerindo que a chamada *cowpox*, poderia ser a versão bovina da varíola humana. Jenner estabeleceu uma hipótese científica: a de que a *cowpox* poderia proteger contra a varíola. Para avaliar esta hipótese, retirou a secreção de lesões das mãos de uma ordenhadora e inoculou em uma criança de 8 anos. Após seis semanas, inoculou na criança o vírus da varíola – experimento inaceitável para os padrões éticos da ciência atual. O menino não desenvolveu a doença e Jenner reuniu esse experimento e outros 21 casos em artigo em 1798. Nessa publicação, Jenner descreve processos de *“vaccination”* (palavra derivada do latim *vacca*).

Também existiram casos interessantes de uso de pústulas de *horsepox*, o vírus da varíola de cavalos. Jenner não sabia o porquê desses vírus também protegerem da varíola. Hoje, sabemos que os vírus possuem antigenicidade cruzada. Vírus da varíola humana (*smallpox*), da varíola de macacos (*monkeypox*), o vírus vacinal bovino (*vaccinia*), a varíola bovina (*cowpox*) e a varíola de cavalos (*horsepox*) são capazes de proteger contra outros *orthopoxvirus* – gênero que engloba todos os vírus citados. Mas essa antigenicidade cruzada nem sempre acontece. Até hoje não sabemos se Jenner utilizava na verdade *cowpox*, *vaccinia* ou *horsepox*.

No final do século XIX, a vacina antivariólica se espalhou pelo mundo e, em 1940, grandes fazendas produtoras de varíola de vaca realizaram o "Dia D" de vacinação. A varíola foi erradicada em 1978 com o "programa de erradicação da varíola". Atualmente, dois centros colaboradores da Organização Mundial da Saúde (OMS) trabalham com os vírus *Orthopoxvirus variolae* vivos em laboratórios: o centro russo de pesquisa Vector Institute e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA.

O vírus *vaccinia* armazenado na Fiocruz – “cepa IOC” – continha no seu genoma parte do genoma de *horsepox*, observou Clarissa Damaso. Ela estudou a origem da cepa nacional, o que resultou numa [publicação na The Lancet](#) na qual descreve o vírus como mais próximo do *horsepox*.

A pesquisadora narrou histórias curiosas dos bastidores dessa busca pela origem das cepas vacinais antivariólicas. Em um dos eventos, o Dr. Esparza adquiriu um tubo com uma amostra de vacina de um laboratório (Sharp & Dohme) e enviou para sequenciamento de DNA. O resultado forneceu a primeira evidência científica de que o vírus *horsepox* foi usado como vacina antivariólica. Entretanto, era um vírus "*horsepox-like*", visto que havia uma mistura com o vírus *vaccinia*. O esforço de busca pelos mistérios da vacina antivariólica vem levando à investigação de amostras vacinais e artefatos de vacina (como lancetas) pelo mundo. Por enquanto, foram 21 vacinas analisadas, sendo que várias delas correspondiam ao vírus *vaccinia* e algumas ao *horsepox*. Após 1950, as cepas *horsepox* desaparecem.

Os achados dessas investigações, além da perspectiva histórica, fornecerão importantes desdobramentos para a ciência básica, por revelarem eventos geradores de diversidade viral (como trocas de genes, truncamento e deleções de genomas) e terão o potencial de levar a mudanças e atualizações nos livros de virologia e imunologia.

## 5. Recomendações e proposições

Em face às constantes mudanças no meio ambiente promovidas pelo ser humano, a tendência é a de que pandemias se tornem mais frequentes. As discussões da mesa reforçam a importância de se investir em diversas frentes de prevenção, contenção e tratamento. Com o controle do desmatamento em escala global, por exemplo, seria possível salvar milhões de vidas por ano. Essas estratégias devem ser combinadas com o estudo aprofundado da evolução dos vírus, e com estratégias de vacinação, como as que utilizam tecnologias de RNA. Todas as medidas supracitadas dependem de investimento profundo em ciência básica.

Finalmente, Clarissa Damaso ressaltou a importância do evento promovido pela ABC, enfatizando o dever dos cientistas em retribuir conhecimento para a sociedade e destacando a urgência diante de ataques recentes que a ciência vem sofrendo no Brasil e no mundo. O coordenador Marcelo Bozza reforçou a necessidade urgente de investimento em jovens pesquisadores e o consequente impacto futuro destes investimentos.

---

## **OS PALESTRANTES**

### **SESSÃO PLENÁRIA 1**

#### **CIÊNCIA BÁSICA NA PROMOÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DA SAÚDE**

**MARCELO TORRES BOZZA (UFRJ) | COORDENADOR | MEMBRO TITULAR ABC**

Médico com especialidade em biologia parasitária e doutor em biologia celular e molecular, ambos pela Fiocruz. Foi pesquisador associado na Escola de Saúde Pública de Harvard, nos EUA. Atualmente é professor titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Bozza se especializou em imunologia e atua principalmente com inflamação e imunidade inata.

**CLARISSA DAMASO (UFRJ)**

Bióloga geneticista com pós-graduação em biofísica na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Atualmente é professora associada no Instituto de Biofísica da UFRJ, onde lidera o Laboratório de Biologia Molecular de Vírus. Atua principalmente com o vírus da varíola, estudando a interação vírus-célula e a diversidade viral, pesquisando agentes antivirais, imunizantes e a relação evolutiva das vacinas antivaríola dos séculos XIX e XX.

**JOÃO TRINDADE MARQUES (UFMG)**

Biólogo e doutor em microbiologia. Atualmente é professor adjunto do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Suas principais linhas de pesquisa são o papel de RNAs não codificantes e vias de RNA de interferência na interação vírus-hospedeiro em modelos invertebrados. Foi membro afiliado da ABC entre 2011 e 2015.



MARIANA MONCASSIM VALE (UFRJ)

Bióloga e doutora em ecologia. Atualmente é professora do Departamento de Ecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. É membra do Painel Intergovernamental de Mudanças Climáticas (IPCC) e da Plataforma Intergovernamental de Biodiversidade e Serviços Ecossistêmicos (IPBES). Atua com mudanças climáticas, análises espaciais, serviços ecossistêmicos e biodiversidade tropical, principalmente relacionados à Amazônia e Mata Atlântica.