

## CAPÍTULO 13

# CAMBRIDGE FOI O MEU PONTO DE VIRAGEM<sup>1</sup>

Três dias depois da nossa chegada a Londres nós fomos a Cambridge. O trem partiu da estação de Liverpool Street no sul de Londres exatamente no horário previsto. Não demorou para sair da cidade e logo estávamos deslizando por entre campos com fardos de feno, vários túneis, cidades e vilarejos. Apreciávamos a curta viagem de uma hora, quando uma senhora se aproximou e perguntou no típico sotaque inglês:

- Para onde vocês estão indo com essas pequenas crianças?
- Cambridge – respondemos.
- Oh! É uma cidade especial. Certamente vocês vão gostar! – disse a senhora.

Realmente gostamos muito. Cambridge é uma cidade belíssima, de tamanho médio, complexa, sofisticada e inspiradora. Tem regiões medievais e modernas, muita juventude espalhada por toda a cidade, além dos famosos *colleges*<sup>2</sup>. Sua universidade possui o maior número de cientistas que receberam o prêmio Nobel no mundo: são 86 laureados.

Um certo dia ao caminhar pelas calçadas do Hospital Addenbrooke com meu colega saudita Mohsen El-Hazmi<sup>3</sup>, este me alertou para um senhor sexagenário com terno escuro e mochila nas costas que chegava numa velha bicicleta preta ao prédio da biologia molecular. Era Max Perutz, Prêmio Nobel de Química de 1962. É justamente esta simplicidade que torna o ambiente universitário de Cambridge inspirador.

Ao chegar à Inglaterra eu não era capaz de articular uma frase com mais de três palavras, e por isso o meu primeiro dia de trabalho foi inesquecível. Ao me dirigir para o departamento de bioquímica clínica da Universidade de Cambridge, comecei errando a localização. Subi as escadarias do prédio da biologia molecular imaginando que fosse onde faria o estágio. Chamou a minha atenção que em cada hall de seus três andares havia esculturas das moléculas de insulina, mioglobina e hemoglobina. Depois soube que as artes representavam os temas das três conquistas de Prêmio Nobel daquele laboratório de biologia

molecular. Ao chegar à secretaria, a porta estava aberta e me postei na entrada, quando a secretária disse:

– *Good morning! May I help you?* (Bom dia, em que posso lhe ajudar?)

– *Good morning!* – respondi. *I am Paulo Naoum from Brazil* – e a partir daí eu travei a fala que viria em seguida e que havia treinado intensamente, e que seria algo assim: “...eu estou aqui para iniciar o meu estágio neste departamento”.

A secretária me olhou com o significado de que não havia entendido absolutamente nada, e diante da visível expressão de interrogação eu lhe entreguei a carta convite enviada pelo professor Lehmann. Ela leu, deu um leve sorriso, se levantou e foi até uma janela onde mostrou-me que o laboratório de bioquímica clínica ficava no terceiro andar do prédio da frente:

– *Just cross the street!* (É só atravessar a rua!) – disse ela ainda, mantendo um sorriso estereotipado.

– *Thank you!!!* – agradei com convicção.

Ao chegar ao departamento que estava procurando, deparei-me com uma secretária sisuda, com mais de 50 anos de idade, fumando um cigarro com piteira. Pensei: ai meu Deus, agora deu!

– *Good morning! I am Paulo Naoum from Brazil* – e rapidamente estendi a ela a carta convite.

A mulher disparou a falar inglês no típico sotaque de Cambridge, que é forte e cheio de altos e baixos:

– *Welcome doctor Naoum! We are expecting you for tomorrow. It's all right? Made a good trip? Professor Lehmann is travelling and arrives only next Wednesday. What can I do for you?*

Disso tudo eu só entendi o *welcome, you, good e tomorrow*.

A secretária certamente tinha experiência com estrangeiros e, ao notar que eu não falava nada de inglês, perguntou-me se falava espanhol. Esta pergunta eu entendi e disse rapidamente que sim num misto de espanhol e inglês (*Sí, Yes!*). Ela se levantou e desapareceu num longo corredor. Alguns minutos depois, chegou acompanhada justamente do meu colega venezuelano Omar Castillo<sup>(Referência 8 do capítulo 6)</sup> que havia me ensinado no IVIC de Caracas a técnica de *fingerprinting* de hemoglobinas, no final de 1971. Puxa, que sorte! – pensei. Ele estava fazendo seu doutorado neste departamento havia dois anos. Passei a me sentir

em casa quando ele abraçou-me efusivamente como um bom latino. Naquele dia o Omar foi dispensado do trabalho para ajudar-me a achar um apartamento ou uma casa para alugar, e aproveitou para passar algumas orientações básicas sobre como trabalhar no laboratório e viver em Cambridge. A primeira “lição” foi a seguinte:

– Aqui no departamento não podemos falar em espanhol. Só se fala inglês, ok?

A Sra. Brown fazia o tipo da secretária inglesa esnobe e com certeza ocupava o cargo por sua competência, conforme atestei ao longo do tempo em que lá permaneci. Ela não dirigia o olhar para nenhum dos estagiários, e quando era preciso entregar alguma comunicação ela telefonava ao laboratório e pedia para a pessoa se dirigir até a secretaria. Mal você entrava e ela estendia a comunicação, geralmente uma carta ou um pacote, e dizia com certa indiferença:

– *It is delivered!* (Está entregue!)

Depois do professor Lehmann era ela quem mandava naquele pedaço. Não era raro vê-la chamando a atenção daqueles que falavam alto pelos corredores ou que chegavam atrasados às reuniões. Minha preocupação era que o cheque da minha bolsa de estudo chegava por carta, e era ela que recebia todas as correspondências. Passaram-se dois meses e a mulher me ignorava solenemente, até que um dia eu cheguei chateado em casa e contei à Alia que, de todas as pessoas do departamento, somente a Sra. Brown mostrava-se refratária a qualquer ato de amizade. A Alia pensou um pouco e perguntou qual era a idade dela. Respondi que devia estar entre 55 e 60 anos. Então veio a sugestão:

– Dê um buquê de flores para ela.

– Boa ideia – respondi.

No dia seguinte fui a uma floricultura e comprei dois buquês de flores, um para a Sra. Brown, para ser entregue na secretaria do departamento, e outro para a Sra. Lehmann com o endereço da residência do professor.

A partir deste dia passei a ser a pessoa mais querida e protegida daquele departamento, recebendo da Sra. Brown sorrisos quando chegava e o famoso *bye-bye* quando saía, quase sempre acompanhado de acenos de mão. Já o impacto causado pelo buquê enviado à esposa do professor Lehman foi de tal ordem que duas semanas antes do Natal o casal nos convidou para um almoço de domingo. Após a refeição, fomos até uma sala da casa onde havia um robusto piano,

e foi quando soubemos que a Sra. Lehmann era concertista de músicas eruditas. Após uma breve apresentação musical ela nos perguntou se sabíamos tocar piano. A Alia respondeu que sim e tocou a música italiana *Al di là*, que para ela não tinha erro. Enfim, foi um momento especial pois o professor Lehmann não tinha o hábito de convidar estagiários para almoço em sua residência. Para finalizar este agradável dia, o casal Lehmann presenteou as crianças com ursinhos de pelúcia, e eu e Alia ganhamos uma manta feita com lã escocesa.

O departamento de bioquímica clínica era referência mundial e somente naquele ano havia estagiários provenientes da Venezuela, Grécia, Irã, Arábia Saudita, Nova Zelândia, Uganda, Estados Unidos, Tailândia, Inglaterra e eu do Brasil. A maioria estava lá para realizar suas teses de doutoramento e eu era o único na condição de pós-doutorado. O professor Lehmann designou como orientador de pesquisa o seu principal assistente, o professor Robin Carrell<sup>4</sup>, conhecido cientista por ter descrito as técnicas que identificavam as hemoglobinas instáveis<sup>5</sup>. O meu primeiro contato com esta patologia hematológica se deu da seguinte forma:

*Após três meses no departamento de bioquímica clínica, o professor Carrell levou-me à enfermaria de hematologia para examinar um jovem polonês que estava internado por conta de uma grave anemia associada à icterícia e baço aumentado. Para complicar o rapaz tinha diabetes tipo I, ou seja, dependente de insulina. Ele nos contou que passou a ter a anemia após iniciar o tratamento com insulina quando ainda morava na Polônia. Por vezes deixava de usar a insulina por uma ou duas semanas, e nestas ocasiões a anemia tornava-se menos intensa e ele tinha dias melhores. Porém, para evitar a piora do diabetes era preciso usar a insulina, e dessa maneira a anemia voltava sempre com grande intensidade. Coletamos seu sangue para análises de rotina e pesquisas. Realmente a anemia era tão intensa que quase 50% dos glóbulos vermelhos do rapaz polonês eram compostos por células muito jovens conhecidas por eritroblastos. Estas células não transportam adequadamente o oxigênio e ainda atrapalham a circulação do sangue. A presença maciça de eritroblastos nos levou a desconfiar que ele fosse portador de hemoglobina instável, e ao fazer o teste inventado pelo Carrell o mesmo resultou*

*positivo. Aí surgiu a pergunta:*

*– Por que o uso da insulina causaria uma anemia grave? Haveria alguma relação entre a insulina, a hemoglobina instável e a anemia?*

*Nos anos de 1976 e 77 ainda não se conhecia a biologia molecular dos genes como se conhece atualmente, mas o astuto Carrell acertou na mosca quando propôs a seguinte hipótese:*

*– Suponho que ele tenha um tipo de hemoglobina com discreto defeito molecular que se torna ativo na presença de algum ativador químico pertencente à insulina e que causa a anemia intensa.*

*Ao estudarmos a química da insulina usada pelo paciente, observamos que esta continha alta concentração de zinco. Assim, o zinco passou a ser a possível causa da indução química que instabilizaria a hemoglobina do jovem. Procuramos outras fórmulas de insulina que não tivessem zinco em sua composição e, ao medicar o rapaz com uma sem este metal, ele deixou de ter a grave anemia. Dessa forma concluímos que a hemoglobina instável deste paciente somente se manifestava clinicamente quando fosse intoxicada por zinco. O paciente melhorou rapidamente e alguns dias depois ele recebeu alta do hospital.*

Interessei-me bastante por hemoglobinas instáveis e passei a fazer experimentos usando a hemoglobina S (Hb S). Imaginei que esta hemoglobina anormal pudesse ser instabilizada por algum processo de indução uma vez que havia vários produtos anormais dentro de suas células, muito similares aos encontrados nas hemoglobinas instáveis. Após alguns meses de estudos, observei que o aumento de temperatura em experimentos “in vitro” causava instabilidade molecular da Hb S, e esta constatação passou a ser uma das explicações de a febre poder desencadear a destruição dos glóbulos vermelhos falciformes e causar suas hemólises agudas<sup>6</sup>.

Outros aprendizados foram interessantes também. O laboratório de bioquímica pura era comandado por um dos mais respeitáveis cientistas, o bioquímico Frederick Sanger<sup>7</sup>, emérito professor da Universidade de Cambridge e laureado duas vezes com o prêmio Nobel de Química. O professor Sanger havia proposto um método de análise química de proteína que facilitava identificar a sequência de seus aminoácidos. Nós o usávamos em nossas análises, mas não fazíamos ideia

de que justamente este método se consistiria, alguns anos depois, na base das tecnologias da biologia molecular, tão importante, entre outras análises, para determinar as sequências do RNA de vírus como o HIV, coronavírus, etc.

Estes são alguns exemplos do que foi trabalhar num laboratório de pesquisas que era referência internacional. Ressalto, porém, que o maior segredo do sucesso desses grupos de destaque científico é a interatividade pessoal. Todas as vezes que surgiam situações complexas que precisavam de soluções, convocava-se uma reunião geral onde várias propostas eram apresentadas e discutidas. Às vezes, no entanto, as discussões e soluções ocorriam no encontro matinal que se realizava diariamente no café das 10h30, conforme conto a seguir:

*Todos os dias, exatamente às 10h30, a Sra. Brown tocava uma sineta e todos que trabalhavam no departamento iam até a sala de reuniões para beber café ou chá e conversar durante 30 minutos. Era um momento de descontração em que todos os presentes – cientistas, estagiários e funcionários – conversavam sobre diferentes assuntos. Durante esses encontros, nos inteirávamos sobre os andamentos de diversas pesquisas e recebíamos informações sobre peças de teatro, apresentações musicais e conferências de interesse que seriam realizadas na universidade.*

E assim o meu ano de estágio com muito aprendizado técnico, vivência acadêmica e social e organização científica transcorreu rapidamente. Dois meses antes do término deste estágio, o professor Lehmann convidou-me a permanecer por mais um ano, mas isto não seria possível devido à duração da licença que me concederam na Faculdade de Medicina de Botucatu: apenas um ano!

O idioma inglês foi melhorando a cada mês com o auxílio de aulas particulares e de um curso que eu e a Alia fizemos no Technical College de Cambridge durante seis meses. De tal maneira que três meses depois da nossa chegada já era possível estabelecer longas conversas em inglês.

No dia de minha despedida a mesa do café matinal estava esplêndida: havia cakes ingleses, bolachas de manteiga e bolo. Um breve discurso do professor Lehmann e muitas manifestações de carinho e amizade encerraram o último dia do meu inesquecível estágio.

## *Glossário deste capítulo*

<sup>1</sup> Ponto de viragem: é uma expressão em química que indica quando ocorre a mudança de cor ao misturarmos líquidos diferentes. Neste capítulo eu uso esta expressão para dizer que o ano que ficamos em Cambridge nos ensinou os fundamentos práticos de como superar dificuldades, organizar-se e saber usar o conhecimento para produzir algo de bom para a sociedade em que vivemos.

<sup>2</sup> Colleges: são instituições que compõem a universidade. Alguns oferecem disciplinas acadêmicas e também servem de moradia para estudantes de graduação, pós-graduação e professores. O primeiro college de Cambridge foi o Peterhouse, fundado em 1284, e atualmente a cidade abriga 31 colleges, dos quais os mais famosos são o Kings College, o Trinity College e o St John's College.

<sup>3</sup> Mohsen A. F. El-Hazmi: bioquímico, professor da faculdade de medicina da universidade King Saud, Riad, Arábia Saudita. Descobriu a hemoglobina anormal Hb Riad e mais recentemente tem estudado as causas da obesidade e o risco de doenças cardíacas relacionadas aos genes e ambientes.

<sup>4</sup> Robin W. Carrell: bioquímico e médico hematologista neozelandês, fez sua carreira científica na Universidade de Cambridge. Foi chefe do departamento de hematologia e reitor do Trinity College. É professor emérito da referida universidade e um dos cientistas mais citados em artigos de hemoglobinas instáveis e coagulação do sangue.

<sup>5</sup> Hemoglobinas instáveis: as hemoglobinas são proteínas que estão dentro dos glóbulos vermelhos e têm a função de transportar o oxigênio dos pulmões aos tecidos. Quando ocorrem mutações em aminoácidos que são responsáveis pelas ligações das globinas alfa e beta, as moléculas mutantes (hemoglobinas instáveis) se desfazem e causam a morte precoce dos glóbulos vermelhos, geralmente após ocorrer algum tipo de indução química ou fisiológica, como a febre.

<sup>6</sup> Hemólises agudas: ocorre quando os glóbulos vermelhos morrem precocemente. Há diversas causas: transfusões incompatíveis de sangue do sistema ABO, principalmente, mordida de cobra, alguns tipos de hemoglobinas instáveis, deficiência da enzima G6PD, queimaduras graves, hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), infecções por malária, entre outros.

<sup>7</sup> Frederick Sanger: bioquímico inglês do departamento de bioquímica da Universidade de Cambridge. Foi laureado duas vezes com o Prêmio Nobel de Química: em 1958, por ter descrito a estrutura molecular da insulina, e em 1980, por sua técnica que permitia sequenciar aminoácidos e relacioná-los com as bases nitrogenadas do DNA.