



**Prof. Dr. Jorge Elias Kalil Filho<sup>(1)</sup>**

R.M.: Como foi a graduação do senhor na Universidade Federal do Rio Grande do Sul? O senhor participou de algum Projeto de Iniciação Científica?

Prof. Kalil: Quando entrei na Faculdade de Medicina, o curso estava sofrendo muitas reformulações. Em muitas delas participei como representante de turma. Foram experiências muito interessantes. Durante a graduação fui convidado a trabalhar no Centro de Processamento de Dados da Universidade por meu desempenho no Vestibular. Isto abriu-me muitas portas. Dentre elas destaco a aproximação com o departamento de Genética que me levou a iniciar-me cientificamente. A Genética na UFRGS era e é muito forte despertando em mim a vontade de pesquisar e que levou-me à carreira acadêmica e científica.

R.M.: Lendo seu currículo e sua história acadêmica, vimos que o senhor trabalhou com um pesquisador ganhador de um Prêmio Nobel. Como foi essa experiência?

Prof. Kalil: Durante a graduação, resolvi que iria trabalhar com Imunologia, uma ciência pouco conhecida na época mas que estava na base de grande parte da fisiopatologia das doenças. Eu buscava uma formação mista de clínica e pesquisa. Resolvi entrar na pós-graduação. Procurei entre os cursos oferecidos no Brasil e descobri que os então existentes eram fundamentalmente de imunologia experimental, mais voltados para imunologia de doenças parasitárias ou, no máximo, doenças infecciosas, áreas que não me atraíam. Sempre me interessei por imunogenética, ou seja, como a

resposta imune era controlada geneticamente e suas implicações no desencadeamento de doenças. Então, resolvi buscar essa formação no exterior. Nessa época era residente em Clínica Médica. A oportunidade surgiu quando participei de um curso de Imunologia ministrado por professores franceses no Rio. Graças a meu conhecimento de Genética atuei mais como um auxiliar de ensino no módulo de Imunogenética do que propriamente um aluno. No fim tinha convite para ir para a França. Casei e fui em 1978 sem bolsa e com muitas dificuldades. Fui trabalhar num laboratório que sabia, de antemão, ser muito bom em imunogenética. Trabalhei com um indivíduo que pesquisava em genética somática, ou seja, a ação dos genes diretamente e não estudos de herança gênica que na época eram mais utilizados pelos geneticistas. Trabalhávamos com cultura e fusão de células na busca de funções e controles gênicos. Isto abriu-nos a possibilidade de produzirmos anticorpos monoclonais por fusão celular. Em 1976 havia sido descrita esta técnica em que era feita a fusão de células de baço de animal imunizado com células de mieloma, processo esse que imortalizava as células produtoras de anticorpos. Esta metodologia propiciou a Kohler e Milstein ganharem o Prêmio Nobel de Medicina. Produzimos, assim, anticorpos monoclonais contra antígenos HLA-DR, expresso na superfície de algumas células e cuja complexidade estrutural e funcional começava apenas a ser descrita. Produzimos ferramentas importantes para estes estudos o que nos permitiu várias publicações neste tema "quente". Nós éramos referência na Europa na produção de anticorpos monoclonais contra antígenos de superfície celular. Somados os trabalhos publicados após minha volta ao Brasil, o número de

<sup>(1)</sup> Prof. Titular da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Diretor do Laboratório de Imunologia do InCor - Instituto do Coração do HC - FMUSP.

trabalhos publicados em 5 anos de trabalho no exterior chega perto de 30, algo absolutamente maravilhoso para um aluno. Em 1980 recebemos a notícia de que o professor chefe de nossa unidade, chamado Jean Dausset, havia ganhado o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia. Este prêmio foi devido justamente à descoberta das moléculas HLA, antígenos leucocitários humanos, que tinham um papel fundamental na rejeição de transplantes, como ele já havia demonstrado. Mais tarde se viu que aquelas moléculas controlavam todo o processo de resposta imune. Foi uma experiência maravilhosa estar trabalhando em um lugar onde o chefe conquistou o Prêmio Nobel de Medicina. Naquela época, eu já dirigia um de seus laboratórios. O ex-diretor, que se chamava Marc Fellous, estava no seu ano sabático, que é algo comum em países desenvolvidos. Neles, após trabalhar seis anos, o indivíduo tem o sétimo para sair de suas atividades normais e se dedicar a uma outra atividade que ele queira. Rotineiramente, o que as pessoas fazem é passar seis anos trabalhando normalmente: dando aulas, fazendo pesquisas, trabalho administrativo, comissões e no sétimo ano, abandonam tudo e vão para outro serviço dedicar-se somente à atividade de pesquisa. Ele foi fazer o ano sabático em Israel e eu fiquei como chefe do laboratório de produção de anticorpos monoclonais. Foi uma experiência bárbara, riquíssima para mim. Eu era chefe de um dos laboratórios do ganhador do Prêmio Nobel de Medicina, ajudava na discussão do futuro do laboratório. Tudo isso, sendo bolsista de um país latino americano. Com o prêmio, o professor Jean Dausset ganhou muito status e, numa visita do primeiro ministro francês ao laboratório, o professor falou sobre a dificuldade que havia em contratar pessoas estrangeiras. O primeiro ministro me disse: "Não tem problema, se você quiser contratar esse pesquisador estrangeiro, nós contratamos." Assim, recebi um convite para ficar definitivamente lá. Tive boas conversas com grandes amigos de lá e, segundo eles, era muito interessante viver e ter uma carreira na França. Sem dúvida, a vida para um cientista era mais fácil lá; porém eu sentia que estava em dívida com meu país e que deveria voltar e desenvolver mais pesquisas aqui. Levei isso muito a sério e voltei para o Brasil. Mais tarde, morei algum tempo nos Estados Unidos onde fui professor convidado da Universidade de Stanford e onde também recebi um convite para ficar lá, mas da mesma maneira, achei que deveria voltar. Hoje não me arrependo. Talvez, cientificamente, tivesse me desenvolvido mais e vivesse com mais tranquilidade. Aqui temos que fazer muita coisa para um bom rendimento; porém é grande a gratificação de se fazer alguma coisa apesar das dificuldades do país.

Penso que assim, não se contribuí apenas para o desenvolvimento científico, mas também para toda uma estrutura do país. Concluindo, a experiência lá fora foi maravilhosa, tanto pessoalmente como profissionalmente. Deixou-me uma boa formação científica, experiência técnica e experiência administrativa por ter dirigido um laboratório, que até hoje é válida. Sem falar que ter sido aluno de Prêmio Nobel, algo reconhecido internacionalmente.

R.M.: E como esta a Imunologia hoje em dia no Brasil?

Prof. Kalil: A Imunologia se desenvolveu muito. Eu lembro que, há 22 anos, quando voltei da França e fui ao I Congresso Brasileiro de Imunologia, em 1983, o Congresso tinha um pequeno público de 60 pessoas e as contribuições ainda eram relativamente modestas. Atualmente, você vai a congressos que têm mais de 900 pessoas, incluindo alunos. A minha geração é composta de profissionais muito bem capacitados e especializados, de modo que há uma diversidade de áreas em Imunologia muito grande. Certamente a área de imunologia parasitária permanece sendo muito forte por aqui, porém nós também temos uma cobertura muito maior nas diferentes áreas da Imunologia. Acho que elas ainda têm que crescer, como, por exemplo, a imunologia de tumores e a área de auto-imunidade. Nós somos o segundo país do mundo em número de transplantes de rim e nossa contribuição na imunologia de transplantes é relativamente modesta; nós podemos contribuir mais. A qualidade da pesquisa brasileira em Imunologia melhorou muito se olharmos todos os índices de produtividade e contribuição, somada ao impacto das publicações. A Imunologia brasileira é muito forte hoje em dia e existe um reconhecimento disso, tanto que o próximo Congresso Internacional de Imunologia vai ser justamente no Brasil. O XIII Congresso Internacional de Imunologia será realizado no Rio de Janeiro em 2007 e serei o presidente. Nós o trouxemos ao Brasil porque existe vontade e reconhecimento da comunidade de pesquisa na área de Imunologia de fazer esse Congresso aqui.

R.M.: O senhor trabalha com várias linhas de pesquisa, entre elas Febre Reumática, Imunologia de Transplantes e Doença de Chagas. Como estão essas áreas aqui no Brasil e como é a participação do senhor nessas atividades?

Prof. Kalil: Bom, realmente nós trabalhamos com diferentes linhas de pesquisa. Na verdade, nosso foco são fundamentalmente questões ligadas ao

reconhecimento imunológico, ou seja, o que estudamos nessas três linhas de pesquisa é como um determinado peptídeo é apresentado pelas moléculas HLA para o sistema imune, como é feito o reconhecimento pelo receptor da célula T, e após esse reconhecimento, que tipo de resposta imune é desencadeada, do tipo Th1, Th2, reguladora, etc. Para isso, utilizamos os modelos que foram referidos: Chagas, que é uma doença parasitária e doença reumática cardíaca, que é uma doença desencadeada por uma bactéria. Quanto ao primeiro modelo, nós postulamos que as lesões não são devidas ao parasita diretamente, mas sim à resposta auto-imune desencadeada pela presença do parasita. Estudamos como os peptídeos do parasita são reconhecidos e desencadeiam uma resposta de auto-imunidade e, conseqüentemente, que tipo de agressão pode acontecer. Já em relação ao segundo modelo, sabemos claramente que é o *Streptococcus* que desencadeia a resposta auto-imune e que leva à febre reumática. Na linha de transplantes, estudamos como é feito o reconhecimento dos aloantígenos, ou seja, os antígenos do doador, pela via indireta e que tipo de resposta eles iniciam. Se formos analisar conceitual e tecnologicamente, essas questões não são muito diferentes do que estudamos nas outras doenças. Pesquisamos, também, como é o controle da amplificação de sinal nessas respostas de transplante, o que engloba o reconhecimento de moléculas próprias do indivíduo, como, por exemplo, as proteínas do choque térmico. Além disso, temos uma outra linha, na qual trabalhamos há muito tempo: o estudo dos antígenos endoteliais, que não são do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e que estão envolvidos nas etapas de rejeição vascular. Esse trabalho relativo a endotélio e rejeição vascular nos deu uma série de prêmios, entre eles o prêmio de melhor trabalho estrangeiro no Congresso Americano de Imunogenética e Histocompatibilidade. Esse trabalho que nós desenvolvemos de auto-imunidade pós-infecciosa tem sido conceitualmente muito importante. Nós somos um dos líderes mundiais em doença reumática cardíaca e todos os conceitos que nós estabelecemos, que são novos, principalmente de como o agente infeccioso desencadeia efetivamente a doença auto-imune, são reconhecidos internacionalmente. Recentemente isso foi ressaltado, tanto que ganhei um prêmio, internacional, da Academia de Ciências dos Países em Desenvolvimento. Assim, nossa contribuição é essa, e para que esses trabalhos se desenvolvam, evidentemente, tenho um grande número de pessoas e doutores que são chefes de grupos. Hoje tenho menos tempo de conduzir um trabalho científico no

dia-a-dia. Dessa maneira, isso é feito por pessoas extremamente qualificadas que trabalham comigo. Dentre essas, 3 que foram meus alunos de doutorado, que são: a professora Luiza Guilherme, que conduz o trabalho de doença reumática cardíaca e é professora livre docente pela USP; o professor Edécio Cunha Neto, responsável pelo projeto de doença de Chagas, e também é livre docente pela USP e a doutora Verônica Coelho, que cuida do projeto de transplante. Existem outros doutores que trabalham conosco em outras linhas. Trabalhamos com alergia, asma, AIDS, imunodeficiências primárias e imunoterapia do câncer. Minha contribuição atualmente é discutir toda a estratégia de pesquisa, ou seja, para que lado vamos continuar avançando; além do trabalho com alunos de pós-graduação, com os quais tenho reuniões semanais, independente de serem meus alunos ou de qualquer outra pessoa que vem ao meu laboratório.

R.M.: Fale mais sobre o Prêmio que ganhou recentemente da Academia de Ciências do Terceiro Mundo?

Prof. Kalil: Na verdade, esse foi o primeiro prêmio verdadeiramente internacional que recebi. Já ganhei alguns prêmios internacionais, como aquele que citei da Sociedade Americana de Imunogenética e Histocompatibilidade. Nesse prêmio da academia, a TWAS (Third world Academy of Sciences), fui solicitado pela Academia Brasileira a mandar meu currículo e meus trabalhos da linha de pesquisa sobre auto imunidade pós infecciosa para concorrer. Para dizer a verdade, eu não esperava que fosse ganhar; a TWAS é dominada pelos países em desenvolvimento da Ásia: China, Afeganistão, Índia e Paquistão e poucos brasileiros já ganharam esse prêmio. A TWAS durante sua reunião anual, escolhe um cientista para o mundo inteiro pelo conjunto de sua obra em uma área do conhecimento. Em nossa área tem medicina e biologia. A contribuição científica tem que ser feita em países em desenvolvimento. No dia 22 de novembro, recebi um fax dizendo que após a reunião da academia havia ganho o prêmio de Biologia 2004. Foi uma decisão feita pela comissão científica, que tem, como eu disse, uma grande maioria de representantes daqueles países. Sem dúvida fiquei extremamente gratificado e feliz por um reconhecimento do esforço do trabalho científico, mesmo com todas as dificuldades que existem. Eu não sei se esperava ter um reconhecimento em nível internacional. Foi realmente gratificante, um estímulo enorme não só pra mim, mas para todo o grupo que participou. Em novembro, receberei o prêmio na

biblioteca de Alexandria. Até hoje me emociono e fico arrepiado ao pensar nisso.

R.M.: Como funciona a parte financeira e estrutural do Laboratório? E como são as outras atividades de Imunologia na Faculdade de Medicina e Complexo?

Prof. Kalil: Com o passar dos anos e com o crescimento do nosso laboratório aqui no InCor, fizemos do mesmo uma referência, realizando pesquisa de ponta. Utilizamos equipamentos de biologia molecular e celular e proteômica que são absolutamente o que há de mais moderno no momento. Nele, trabalham 80 pessoas de diferentes níveis, desde iniciação científica até livre docência e além do que já foi dito, prestamos serviços direto à comunidade, já que ele é um dos laboratórios de referência para histocompatibilidade em transplantes. Isso tudo foi possível devido à força e grandeza do InCor somados à constante busca de verba para pesquisa. Esta verba vem de instituições federais como a FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) e o CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), de instituições estaduais como a FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), da iniciativa privada, de laboratórios farmacêuticos e também de projetos internacionais. Durante muito tempo fui pesquisador do Howard Hughes Medical Institute. O aviador Howard Hughes, após sua morte, deixou muito dinheiro para a pesquisa, nosso laboratório se beneficiou muito deste projeto, foi uma força muito grande para o nosso laboratório. O laboratório detém as técnicas mais modernas que se pode ter em imunologia. Dentre as outras atividades, temos a nossa Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia; uma enfermaria com doze leitos, onde internamos, por exemplo, pacientes imunodeficientes, com SIDA, com asma de difícil controle e pacientes que fazem parte de protocolos de pesquisa, sobretudo asmáticos nos quais fazemos algum tipo de provocação. Temos uma câmara muito moderna de provocação, onde tentamos descobrir qual a causa de asma de um determinado indivíduo. Tenha ele asma de causa comum ou asma ocupacional. Além disso, temos os nossos ambulatórios, que são muito ativos. Existem ambulatórios de imunodeficiências primárias e secundárias, de asma, de alergia, de rinite alérgica e de alergia de pele. Temos também um setor de imunoterapia, no qual somos referências nacionais para imunoterapia contra insetos, uma vez que os insetos daqui são diferentes dos insetos do primeiro mundo e

os venenos feitos nos países de primeiro mundo não funcionam para nós. No primeiro mundo eles trabalham com um universo de cinco a dez tipos de vespas e no Brasil temos 465 tipos de vespas distintas, levando a uma série de questões. Nós somos referências nisso e em diversas outras áreas em que treinamos outras pessoas. Desse modo, nós temos campos de atuação distintos: uma parte mais de pesquisa, com um pouco de serviço no InCor e no Instituto Central do HC-FMUSP, mais os serviços clínicos tanto de internação como de ambulatório. Eu acredito que esse conjunto de laboratórios, ambulatórios e enfermaria nos coloca numa posição muito privilegiada em termos de imunologia médica no Brasil, onde conseguimos fazer coisas que vão desde a pesquisa mais fundamental até a aplicação clínica direta e isso tem sido muito gratificante. Conseguimos formar pessoas em diferentes níveis, tanto médicos como não médicos. Temos compartilhado essa experiência em termos nacionais através do I.I.I. (Instituto de Investigação em Imunologia), o qual eu dirijo e que foi criado em 2001, quando o governo brasileiro criou o programa dos Institutos do Milênio. Estes institutos totalizam 15, abrangendo todas as áreas do conhecimento. Três são da área biomédica, sendo que um desses é o nosso instituto. Existem sete instituições que trabalham conosco em diferentes regiões do Brasil, tanto no interior de São Paulo como na Bahia, Minas Gerais e Brasília e são complementares nas suas atividades, tanto de pesquisa como nas atividades clínicas.

R.M.: Como é a residência em Imunologia aqui na faculdade?

Prof. Kalil: A nossa residência é uma das especialidades pertencentes à Clínica Médica. Somos uma das pouquíssimas residências em Imunologia Clínica que existem no Brasil. Trabalhávamos em um regime especial de residência, que hoje em dia é reconhecida pelo MEC e somente há mais uma ou duas residências reconhecidas nesta especialidade no país. Começamos após os residentes terem tido a formação básica em clínica médica durante dois anos. Em nossa residência, temos o R1, que recebe um enfoque mais no trabalho de enfermaria e o R2, com um enfoque maior no trabalho ambulatorial. Na verdade, é uma especialidade muito ambulatorial e acreditamos que uma formação complementar na enfermaria, depois de ter passado por dois anos na clínica médica, fortalece o residente em relação à questão das doenças mais graves dessa especialidade. Nós trabalhamos e queremos trabalhar cada vez mais com o sistema de interconsultas, uma vez que o imunologista clínico é freqüentemente

chamado para dar sua opinião no problema de clínica médica dentro dos pacientes regulares. Isso ocorre, principalmente, nos casos de imunodeficiências de uma forma geral, nas quais há uma incapacidade de resposta a diferentes agentes infecciosos e também nos casos de reações adversas a drogas e nos diferentes tipos de alergias alimentares. Com esse tipo de trabalho, oferecemos, aqui dentro do hospital, o treinamento para o residente e acreditamos que isso terá uma diferença muito grande na sua atividade médica em geral. Temos também em andamento, estudos preliminares de pesquisa clínica em imunoterapia do câncer. A residência tem crescido e a procura também. Acredito que os residentes têm tido uma excelente formação: muitos deles se entusiasma com a parte científica, fazendo algum tipo de pós-graduação. Atualmente, a residência, que contava com duas vagas, tem três.

R.M.: E para terminar, qual a opinião do senhor sobre a importância da Iniciação Científica para o graduando?

Prof. Kalil: A iniciação científica para o graduando vai mostrar até que ponto ele tem realmente o pendor para aquilo, tem a vocação, tem a vontade para se dedicar a isso. A vida científica no Brasil é mais complicada do que a vida do médico que faz

clínica. O médico clínico tem que dar muitos plantões, normalmente em periferias, para conseguir uma renda suficiente no início. Do mesmo modo, a atividade científica às vezes é complicada em termos de remuneração. Com o tempo, as pessoas que são competentes naquilo que fazem, mesmo sendo na carreira científica, terminam encontrando um lugar ao sol. A iniciação científica é importante porque durante a graduação deve haver uma conotação prática de atendimento ao doente para a formação do médico generalista e, freqüentemente, o aluno não tem um contato maior do que é a produção de conhecimento. Na iniciação científica ou em nossas cadeiras dentro do currículo nuclear, nas quais existem alguma conotação científica, ele é exposto ao significado do que é gerar conhecimento dentro da medicina. Acho muito enriquecedor para o aluno e também acredito que atividades de pesquisa oferecem efetivamente uma noção real daquilo que ele pode fazer quando obter sua graduação. Acredito que se tivéssemos um aumento da iniciação científica, teríamos mais médicos cientistas e os médicos, em geral, quando se dedicam e buscam formação são excelentes cientistas. Quem sabe no futuro consigamos evoluir e formar aqui no Brasil o MD/PhD, fato possível nas universidades americanas, e assim daríamos ao médico a formação de pesquisador também. Para mim foi fundamental. Tudo começou aí.