

Nelson Vaz  
Jorge Mpodozis  
João Francisco Botelho  
Gustavo Ramos

**ONDE ESTÁ O ORGANISMO?**  
DERIVAS E OUTRAS HISTÓRIAS NA BIOLOGIA E IMUNOLOGIA

ONDE ESTÁ O ORGANISMO?  
DERIVAS E OUTRAS HISTÓRIAS NA BIOLOGIA E  
NA IMUNOLOGIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Reitor

*Alvaro Toubes Prata*

Vice-Reitor

*Carlos Alberto Justo da Silva*

EDITORA DA UFSC

Diretor Executivo

*Sérgio Luiz Rodrigues Medeiros*

Conselho Editorial

*Maria de Lourdes Alves Borges* (Presidente)

*Alai Garcia Diniz*

*Carlos Eduardo Schmidt Capela*

*Ione Ribeiro Valle*

*João Pedro Assumpção Bastos*

*Luís Carlos Cancellier de Olivo*

*Maria Cristina Marino Calvo*

*Miriam Pillar Grossi*

Editora da UFSC

Campus Universitário – Trindade

Caixa Postal 476

88010-970 – Florianópolis-SC

Fones: (48) 3721-9408, 3721-9605 e 3721-9686

Fax: (48) 3721-9680

[editora@editora.ufsc.br](mailto:editora@editora.ufsc.br)

[www.editora.ufsc.br](http://www.editora.ufsc.br)

Nelson Vaz  
Jorge Mpodozis  
João Francisco Botelho  
Gustavo Ramos

ONDE ESTÁ O ORGANISMO?  
DERIVAS E OUTRAS HISTÓRIAS NA BIOLOGIA E  
NA IMUNOLOGIA

© 2011 Editora da UFSC

Direção editorial:

*Paulo Roberto da Silva*

Capa:

*Maria Lúcia Iaczkinski*

Editoração:

*Manuela Soares da Fonseca*

Revisão:

*Maria Geralda Soprana Dias*

#### Ficha Catalográfica

(Catalogação na publicação pela Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina)

---

O58 Onde está o organismo? : derivas e outras histórias na biologia e na imunologia. Nelson Vaz... [et al.]. – Florianópolis : Editora da UFSC, 2011.

204 p.

Inclui referências

1. Biologia – Filosofia. 2. Epidemiologia. 3. Evolução (Biologia). I. Vaz, Nelson Popini, 1940-

CDU: 57/59.01

---

ISBN 978-85-328-0541-6



Este livro está sob a licença Creative Commons, que segue o princípio do acesso público à informação. O livro pode ser compartilhado desde que atribuídos os devidos créditos de autoria. Não é permitida nenhuma forma de alteração ou a sua utilização para fins comerciais.

[br.creativecommons.org](http://br.creativecommons.org)

Ao naturalista *Kay Saalfeld*, ave rara nos corredores da Biologia moderna, e responsável pela criação de uma agradável escola de Biologia em Santa Catarina.

A todos os expedicionários da Biologia do Conhecer.



Agradecemos ao artista e cientista Hélio Rola, que, através de sua grande sensibilidade, prestigiou-nos com a ilustração da capa deste livro.

Queremos manifestar nosso reconhecimento ao trabalho dos professores Dr. Mário Steindel (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFSC) e Dra. Sônia Carobrez (Direção do Centro de Ciências Biológicas, UFSC), que se sensibilizaram com a importância da criação de um espaço reflexivo em nosso meio acadêmico, e ajudaram a tornar possível a realização de um encontro científico no Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, que deu origem a este livro.





“Suponho que me entender não seja uma questão de inteligência e sim de sentir, entrar em contato. Ou toca ou não toca.”

Clarice Lispector



Apresentação .....	15
Prefácio – As perguntas antes das respostas .....	17
Referências .....	22
ONDE ESTÁ O ORGANISMO? .....	23
A equação fundamental da Biologia .....	25
Organismos como sistemas históricos.....	30
O determinismo estrutural: um princípio mínimo com consequências máximas.....	36
Diferentes domínios de descrição .....	40
Referências .....	44
Ontogênese .....	45
Reprodução como um processo sistêmico.....	46
Referências .....	60
Epigênese .....	61
Considerações históricas do debate “pré-formacionismo <i>versus</i> epigênese” e suas consequências para a biologia evolutiva.....	61
Herança como desenvolvimento e desenvolvimento como herança .....	64
Teoria de Sistemas de Desenvolvimento (TSD).....	71
Teoria da Deriva Natural (TDN).....	79
A deriva natural dos sistemas de desenvolvimento.....	80
Referências .....	84
Filogênese .....	87
Referências .....	102
UM SISTEMA IMUNOLÓGICO, AFINAL .....	105
O nó górdio entre a Biologia e a Imunologia.....	107
Seleção natural é a resposta para qual tipo de pergunta? .....	109
A defesa imunológica é a resposta para qual tipo de pergunta? .....	111
A medicina darwiniana .....	112
O nó górdio.....	112
De volta ao mundo natural .....	113
Sem história, sem organismos.....	117
Substantivos escondem verbos .....	118
De volta ao organismo .....	121
Referências .....	124

Inflamação como um fenômeno do desenvolvimento animal.....	125
Origens das certezas inflamatórias.....	126
Origens das certezas na biologia regenerativa.....	131
Inflamação como fenômeno da biologia do desenvolvimento.....	132
Fisiologia da inflamação – A gênese não termina com o nascimento nem recomeça com o adoecer.....	134
Codesenvolvimento – A relação com o mundo microbiano revisitada.....	137
A inflamação é uma resposta para qual tipo de pergunta?.....	139
Referências.....	140
Uma breve história das certezas imunológicas.....	143
Autopoiese e Imunologia.....	143
O projeto inteligente.....	145
Uma breve história das certezas imunológicas.....	148
A proibição de modelos histórico-sistêmicos.....	152
Uma terceira opção: nem “estranhamento”, nem acaso.....	154
Referências.....	159
História nos linfócitos – Uma fisiologia conservadora para o sistema imunológico.....	161
Um modo de ver.....	164
A tolerância oral.....	166
Patamares de estabilidade.....	168
Um tônus imunológico.....	171
Efeitos sistêmicos do contato parenteral com o antígeno tolerado.....	171
As imunoglobulinas naturais.....	173
Padrões de IgG característicos em doenças.....	175
Referências.....	177
Imunopatogênese por desconexão.....	181
Das caixas-pretas à autoconduta.....	181
Imunopatologia e oligoclonalidade.....	185
Novas formas de terapia?.....	189
Como agem as vacinas anti-infecciosas.....	189
Um investimento em pesquisa básica.....	190
Coda – No vão e no vinho.....	191
Referências.....	191
Posfácio – O modo de ouvir.....	195
Sobre os autores.....	203

## Lista de figuras

Figura 1	Três estágios na vida de uma garça .....	27
Figura 2	Um peixe, seu sistema nervoso, seus sensores e efeitos.....	37
Figura 3	A relação organismo/mundo .....	39
Figura 4	Reprodução sistêmica .....	58
Figura 5	Representação esquemática da teoria de separação germe/soma e representação moderna do paradigma weismanniano, o dogma central.....	64
Figura 6	A conversão de Morgan e as dicotomias na Biologia .....	68
Figura 7	O gene clássico e o gene molecular .....	69
Figura 8	Representação esquemática dos diversos recursos do desenvolvimento para a TSD.....	78
Figura 9	Ontogênese e sucessão ecológica como processos epigenéticos .....	79
Figura 10	Filogênese.....	94
Figura 11	O nó górdio entre a Biologia neodarwinista e a Imunologia defensiva. ....	113
Figura 12	Experimento de Billingham, Brent & Medawar, 1953.....	149
Figura 13	Teoria de Seleção Clonal (BURNET, 1959) .....	151
Figura 14	Os anos em que foram introduzidas vacinas na prática médica e, ao mesmo tempo, o número de páginas do <i>Journal of Immunology</i> .....	164
Figura 15	A “tolerância oral” .....	167
Figura 16	Patamares de estabilidade da produção de imunoglobulinas reativas ao antígeno tolerado .....	170
Figura 17	Efeitos indiretos da tolerância oral sobre a formação de granuloma pulmonar .....	173
Figura 18	O sistema imune como parte do organismo.....	183
Figura 19	Uma proposição autorreferencial com dois “autoestados” ( <i>Eigen-states</i> ), adaptado de von Foerster, 1984.....	184



## Apresentação

Quero esclarecer alguns pontos que fundamentam minha satisfação em ver finalizada a redação deste pequeno livro, que reúne conceitos modernos de Biologia e uma visão que desenvolvi ao longo dos anos a respeito da atividade imunológica. Há quinze anos, com Ana Maria Caetano de Faria, escrevi outro pequeno livro intitulado *Guia incompleto de Imunobiologia: Imunologia como se o organismo importasse* (Belo Horizonte: Coopmed, 1993). Já conhecia Humberto Maturana e suas ideias há cerca de dez anos e tentei incluir naquele livro algumas ideias sobre a Biologia do Conhecer. Antes disso e sem saber sequer da existência de Maturana, publiquei com Francisco Varela um texto em que defendíamos a ideia de “fechamento operacional” (clausura) da atividade imunológica (VAZ; VARELA, 1978). Era uma primeira aproximação a uma descrição sistêmica da Imunologia.

A pequena edição do *Guia incompleto* esgotou-se em poucos meses. Colegas e alunos me incentivaram, repetidas vezes, a reeditá-lo. Decidi que não faria isso porque sentia que era necessário apoiar os textos de Imunologia sobre outros textos que propusessem outra revolução, mais biológica, na maneira de ver os seres vivos.

Através de uma deriva feliz de acontecimentos, mas muito dependente dos múltiplos talentos e da simpatia de Gustavo Ramos, na UFSC, chegamos a essa conjunção de textos que compõem o volume atual, que representa exatamente aquilo que eu antevia e que, como diz Gustavo, constitui a ruptura do nó górdio entre a Imunologia defensiva e a Biologia neodarwiniana.

NELSON MONTEIRO VAZ





## As perguntas antes das respostas

Por que, muitas vezes, nos é tão penoso participar de disciplinas acadêmicas ou de encontros científicos formais? Esse não parece ser um problema trivial no aprendizado em Biologia e, pessoalmente, acredito que essa situação nos surge porque, corriqueiramente, o aluno se vê obrigado a sentar numa sala para simplesmente ter de ouvir um professor fornecer-lhe minuciosas respostas a perguntas que não lhe foram feitas. E, em boa parte do tempo, o que passa não é que o educando não tenha sido capaz de formular seus próprios questionamentos, mas sim que ele ou ela sentiram-se seduzidos por dúvidas pessoais de natureza distinta daquelas aceitas pelo professor. Dessa situação, resulta que as classes de aula e os encontros científicos formais deem-se frequentemente num contexto que não favorece o aprendizado, ou ainda acabem configurando-se como uma perda de tempo para professores e alunos interessados em desfrutar da Biologia.

Gregory Bateson, um dos mais importantes pensadores da Biologia do século XX, afirma que “todo mundo tem uma epistemologia (uma maneira de conhecer); senão, não poderia conhecer nada. Aqueles que afirmam não possuir nenhuma, têm uma ruim”. Aceitando a relevância desta observação, numa tentativa de fugir do cenário tedioso das classes científicas, o presente livro foi organizado a partir de uma compilação cuidadosa de transcrições de conversas realizadas num encontro acadêmico que teve como proposta a discussão *das perguntas antes das respostas*.<sup>1</sup> Dito de outra forma, o material apresentado nestas páginas é o resultado do interesse de se refletir sobre a maneira como temos nos colocado como observadores e formulado nossos questionamentos biológicos, pois são eles que determinam nossos caminhos explicativos e as verdades que construímos.

Neste contexto, durante os textos que seguem, o leitor será convidado a revisitar situações, como a ontogenia de um ouriço-

---

<sup>1</sup> Encontro “Determinismo Estrutural: Ontogenia e Filogenia”, realizado em agosto de 2006, no Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

do-mar, a diversificação de espécies vegetais nos bosques chilenos, ou ainda a ingestão de proteínas da folha de uma alface. Exemplos estes que, muito mais do que simples curiosidades, remetem-nos explicitamente ao que há de mais precioso no mundo natural: um conservar histórico, seja da forma biológica, seja de processos imunológicos estáveis.

Esta compilação de ensaios reúne reflexões fundamentais acerca da deriva histórica dos sistemas vivos e do sistema imunológico. Como tal, este livro – como qualquer incursão que faça uso de uma mirada biológica – trata essencialmente de organismos e de histórias. Sim, isso parece óbvio. Inescapável. E é o cerne deste óbvio que os textos que seguem explicitam e reafirmam. Assim, ao mesmo tempo que notamos a trivialidade de se falar em organismos e em histórias toda vez que se trata de Biologia, surpreendemo-nos ao dar-mo-nos conta de que a maneira de perguntar mais comum na Biologia contemporânea enterra com pá de cal esses dois conceitos. É que, ao apresentar um organismo que vive esmagado entre duas forças: a primeira vinda das mutações genéticas ao acaso, e a segunda surgindo a partir das pressões seletivas de um meio ameaçador, essa maneira oficial de suscitar perguntas sobre o mundo natural cria um organismo que é determinado e refém de seus genes. Então, a partir dessa condição, fala-se em replicadores de informação, e são aceitas, aparentemente sem problemas, explicações pré-formacionistas e adultocêntricas, como esta colocada no primeiro parágrafo de um importante livro, *Medicina darwiniana*: “Se uma fita de DNA pode codificar os planos para o organismo adulto, por que somos incapazes de regenerar um dedo perdido?” (NESSE; WILLIAMS, 1994); ou, ainda, afirmações como esta que aparece destacada numa caixa de texto colorida no meio de um artigo recente da revista *Nature*: “É uma ideia intrigante o fato de que você pode descascar seu genoma e revelar seu futuro” (PEARSON, 2008). Quer dizer, nessa explicação centrada nos genes, não importa a história que se passa no viver dos organismos, os quais, aliás, aí sequer são vistos como um problema relevante, pois não passam de meros carreadores dos genes da informação e respondedores passivos da crueldade de um ambiente natural muito semelhante à sociedade britânica. Parece que a pergunta sobre “como são reproduzidos (produzidos de novo) os organismos a cada geração” tem sido historicamente substituída por

uma pergunta sobre “onde está a informação que é transmitida para a prole”. Pergunta-se por substantivos em vez de verbos, e com isso se responde: “moléculas (metafísicas) da vida” em vez de processos do viver. E, com esse modo de perguntar, surge uma biologia exageradamente focada apenas em dois problemas: 1) no genoma dos organismos, tornando, assim, dispensável o desenvolvimento, a dinâmica que tornaria possível explicar o construir dinâmico dos seres vivos; e 2) no viver adulto, no qual as questões da luta pelo sexo e sobrevivência podem ser mostradas com maior facilidade em alguns casos específicos de mamíferos. Juntos, esses dois argumentos criam um hiato muito profundo entre a fecundação e o indivíduo adulto, já produzido e procurando sexo e comida.

Creio que o cenário até aqui descrito, de maneira ainda superficial, faz-nos perceber que estamos respondendo a “perguntas biológicas que nos escondem os organismos e sua história”. Mas como falar a respeito de como um pinto nasce sabendo ciscar ou de que maneira se formou a curiosa carapaça óssea nas costas das tartarugas, senão por um caminho explicativo sistêmico e histórico?

Talvez a melhor maneira de se apresentar aonde nossas reflexões têm-nos levado com esta abordagem da Biologia tenha sido colocada por Bateson (1978): “Dizer que o organismo é uma maneira que os genes encontraram para fazer outros genes é o mesmo que dizer que os pássaros são uma maneira que os ninhos encontraram para fazer outros ninhos”. Desse modo, é a nossa conduta como observadores, refletindo sobre o nosso conhecer de um mundo natural, que determina se construímos uma Biologia de palhas secas ou de passarinhos. Importa-nos tanto, por isso, “conhecer o conhecer”, mesmo quando estamos nos perguntando sobre o que se passa com os seres vivos no mundo natural, como diria o cientista chileno Humberto Maturana.

E as mesmas reflexões são válidas no caso da Imunologia, uma versão linfocitária da Biologia consolidada na década de 1950, que também se preocupa apenas com situações muito particulares: camundongos adultos e doentes. E assim, sem qualquer tentativa de colocar os linfócitos situados em congruência com a construção do organismo do qual o sistema imune faz parte, esconde-se também no perguntar do imunologista a tal da Fisiologia, que, em todos os outros sistemas, é descrita antes da Patologia. Aliás, Imunologia e Biologia são tratadas em conjunto aqui, pois são exemplos agradáveis

sobre como uma maneira de ver a Biologia geral moldou e sustentou o fazer experimental e diário de uma disciplina específica. Dito de outra forma, escondido por trás de uma simples discussão sobre métodos ou resultados experimentais em qualquer disciplina biológica, como na Imunologia, há um apoio teórico que fundamenta a maneira de tratar os problemas mais específicos. E o que é perigoso é que esse apoio, na maioria das vezes, é implícito. Há, portanto, impasses na Imunologia que não se resolvem com mais experimentos, e sim com discussões conceituais contextualizadas na Biologia. E, ao mesmo tempo, ao ser experimentada, publicada e validada diariamente, a Imunologia também reafirma a visão biológica na qual se sustenta.

Esse extraordinário nó conceitual entre a Biologia e a Imunologia faz com que mudanças na maneira de ver a Imunologia impliquem em alterações na Biologia, e, recursivamente, mudanças sérias na Imunologia só podem dar-se juntamente com a rediscussão de suas premissas biológicas.

Nossa intenção, neste espaço, não é confrontar uma verdade tão longa na história da Biologia, pois não são discutidas aqui diferentes respostas para as mesmas perguntas. Nos ensaios que seguem, apenas convidamos o leitor a tratar Biologia e Imunologia a partir de perguntas diferentes, que nos permitam entender sobre como conhecemos o mundo natural da maneira mais geral que nos for possível. Não é quixotismo, é para que desfrutemos. Queremos refletir sobre como chegamos até aqui, mostrar como nossas perguntas nos conduziram a um modo de ver que nos cega a aspectos fundamentais da Biologia. E não estamos falando superficialmente sobre a história *da* Biologia, mas sim, explicitamente, recolocando a história (epigênese) *na* Biologia, como um problema a ser levado a sério.

Caso o leitor sinta-se seduzido por essas questões e, finalmente, pergunte-se: “onde está o organismo?”, então a sequência deste material poderá configurar-se como uma proposta explicativa a dúvidas formuladas legitimamente por um leitor interessado em refletir sobre o fazer científico desde uma mirada sistêmica e histórica.

É preciso ainda reconhecer que esse encontro, ocorrido na UFSC e que serviu como incentivo para a organização deste livro, teve também como grande triunfo o fato de ter proporcionado o contato entre três grupos de pessoas, que tão agradavelmente gravitam em torno dos professores Nelson Vaz, Jorge Mpodozis e Kay Saalfeld; e que, ao

mesmo tempo, também ajudam a iluminar e abrilhantar suas reflexões. Prova disso é que essas mesmas conversas puderam ser expandidas em posteriores encontros científicos, como na FeSBE (2006), na FioCruz (2007) e na Universidad de Chile (2007); e, ainda, em tantos outros momentos menos formais ao longo das transformadoras paisagens e horizontes do continente sul-americano.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de fazer uma breve apresentação acerca dos principais autores deste livro, Nelson Vaz e Jorge Mpodozis. Não pretendo, no entanto, tecer comentários sobre todas as razões pelas quais esses pensadores adquiriram grande reconhecimento e prestígio junto ao ambiente científico do qual fazem parte. Por esse motivo, no lugar de mencionar clichês, como “um membro da Academia Brasileira de Ciências”, “um sócio-fundador da Sociedade Brasileira de Imunologia”, ou ainda “o coautor com Maturana da Teoria da Deriva Natural”, eu julgo mais apropriado falar sobre como eles escrevem e falam de uma maneira especial. Quer dizer, quando se lê um texto do professor Vaz ou Mpodozis, não se encontra aquele formato empobrecido de artigo científico com frases engavetadas em lugares predeterminados. Ao contrário, penso que seus textos são como contos de Kafka, desses que acabam assim de repente, e que, no lugar de uma conclusão objetiva e restritiva, deixam ao leitor uma porta aberta, uma oportunidade para refletir como puder. Enfim, para mencionar Nelson Vaz e Jorge Mpodozis, prefiro traduzir-me nas palavras de Jack Kerouac (1955), um dos principais fundadores daquilo que foi posteriormente chamado de contracultura:

[...] naquela época, eles dançavam pelas ruas como piões frenéticos e eu me arrastava na mesma direção como tenho feito toda minha vida, sempre atrás de pessoas que me interessam, porque, para mim, pessoas mesmo são os loucos, os que estão loucos para viver, loucos para falar, loucos para serem salvos, que querem tudo ao mesmo tempo agora, aqueles que nunca bocejam e jamais falam chavões, mas que queimam, queimam, queimam como fabulosos fogos de artifício explodindo como constelações em cujo centro fervilhante – pop! – pode-se ver um brilho azul e intenso até que todos aaaaaah!.

## Referências

BATESON, P. P. G. How does behavior develop. *Perspectives in Ethology*, n. 3, p. 55-66, 1978.

KEROUAC, J. *On the road (Pé na estrada)*. Porto Alegre: L&PM, 2007.

PEARSON, H. Genetic testing for everyone. *Nature*, n. 453, p. 570-571, 2008.

GUSTAVO CAMPOS RAMOS,  
UM EXPEDICIONÁRIO DA BIOLOGIA DO CONHECER.

ONDE ESTÁ O ORGANISMO?





## A equação fundamental da Biologia

JORGE MPODOZIS

Como alguns já sabem, meu laboratório foi inteiramente destruído em um incêndio, de modo que não tenho comigo muitas coisas. Um bloco de anotações é meu laboratório neste momento, e isso me dá a liberdade de organizar minha vida e meu discurso de outra maneira. Esta é, portanto, uma conversa que busca o entendimento básico das perguntas, ou seja, vou me dedicar a construir questionamentos e fazer uma reflexão em torno dessas perguntas que me parecem centrais na Biologia.

Sigam-me um pouco, enquanto vou desenhando um cenário. Vamos a uma laguna, um manguezal. Aí encontramos muitos tipos de aves: garças, pelicanos, gaivotas, vários tipos de pássaros. E estão todas essas aves vivendo nesse local. Há, também, uma águia a sobrevoar, porque aqui há os filhotes das aves. Essa situação é interessante porque são todos distintos, mas são todos pássaros. São diferentes ou são iguais?

Outra coisa que surge é que não são diferentes arbitrariamente. Considere a garça, o bico que a caracteriza, a posição dos olhos na cabeça, os meatos auditivos, sua altura, a posição de suas penas. Todas

essas características são diferentes das que encontramos no pelicano. Onde encontramos o bico das garças? Nas garças. Poderíamos imaginar um bico de garça colocado em uma gaivota ou vice-versa? É notável isso, porque não existem esses animais com os bicos trocados. Nunca se viu uma garça com bico de gaivota ou de flamingo, porque esses animais não podem viver. Assim, a garça é uma unidade em todas e cada uma das características que a definem. O mesmo se passa com as gaivotas e os pelicanos. E são todos pássaros, todos a mesma coisa. Interessante essa situação! E lhes digo isso porque aí está a pergunta: Como se origina essa situação?

Com o que tem a ver a garça e seu bico? Com efeito, quando olho para a garça, imagino sua dieta e seu modo de conseguir alimento. E também posso pensar em sua forma de corte sexual e em sua maneira de construir um ninho, que são diferentes dos hábitos da gaivota e do pelicano, e também do outro, do outro e todos os demais. Quer dizer, quando olho para a garça ou lhes mostro a foto de uma garça, não estou mostrando simplesmente a forma de uma garça: estou mostrando um modo de viver; uma relação com o meio que é própria, única, particular e característica desse ser vivo e diferente de qualquer outro dos que estão aí.

Pergunta: vivem em um mesmo mundo esses animais que vejo na laguna? Estão no mesmo meio? Quantas lagunas existem aí? Creio que exista uma diferente para cada animal, ainda que os veja todos juntos na mesma, pois as ações de cada um deles são suficientemente diferentes. Os modos de viver que se satisfazem nessa laguna são tão caracteristicamente diferentes, como diversos são os animais. Então, o mundo da garça é o mundo da gaivota? Em outros termos, o mundo trazido à baila no viver da garça é o mundo suscitado pelo viver da gaivota? Não. Então, como poderia ser que o mundo, a adaptação ao mundo, à laguna, explicasse essa diversidade? Poderia acontecer isso? Bem, esse é o problema. Queremos saber qual é a pergunta, e essa é a pergunta. Essas aves às quais me refiro estão adaptadas (em congruência) com seu meio. Mas a que meio estão adaptados, se o meio é único e diferente para cada um dos animais que estão aí?

São todos pássaros e, como tais, são todos iguais. E como chegaram a ser diferentes? Conservação, mudança, adaptação, relação com o meio. Sim, claro, essas são as origens conceituais desse problema, são os fenômenos.

Há outra coisa que quero assinalar. Reparem que, na figura 1A, há um ovo que a garça acaba de pôr, com sua casca e sua forma

característica. Suponhamos que a garça seja trabalhadora – a mãe é diligente – e que esse ovo viva, siga seu viver. Em algum momento, eclode, e eu o vejo convertido em um pinto de garça (Figura 1B). O que mostro na Figura 1A é o mesmo que está na figura 1B? Decerto que não. E, como o clima é bom e o mundo é benigno com esse pintinho, não há um incêndio; esse pintinho cresce, torna-se grande e muito complexo (Figura 1C). E, eventualmente, põe um ovo. Esse segundo ovo é igual ao original (Figura 1A)? Não. Que interessante essa situação!

Que se passa aqui? Há um ovo de garça (Figura 1A); um pinto de garça (Figura 1B); e uma garça adulta (Figura 1C) que põe um ovo de garça, e faz isso em um mundo onde ovos de garça são postos – não os põe em qualquer lugar. E o resultado dessa história é uma outra garça. Reparem que, na figura 1C, está representada uma garça em sua relação com o mundo, um vínculo que é único; e, na figura 1B, está o pinto de garça em sua relação com o mundo, que é única; e também, na figura 1A, está o ovo de garça e seu encontro com o mundo, que é ímpar. Alterou-se a forma de relação com o mundo e mudou o animal também, mas a congruência com as circunstâncias – a adaptação – nunca foi perdida nessa história. Evidentemente, o animal se transforma, mas não se modifica de qualquer maneira. Isso é o que se passa.

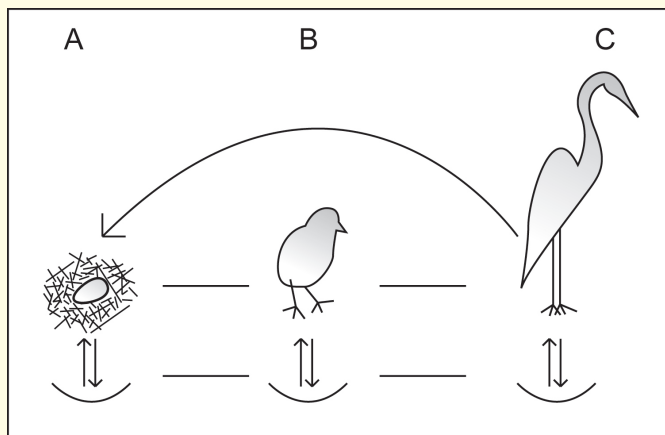


Figura 1 – Três estágios na vida de uma garça: no ovo (1A), como pinto em vida livre (1B) e como garça adulta (1C). Em cada um desses estágios, mudam as relações do animal com seu meio.

Qual é a pergunta, isto é, o modo clássico de se perguntar? A pergunta darwiniana é “Como mudam os seres vivos para adaptar-se?”. Consideremos esse questionamento. Suponhamos que essa garça adulta não exista ainda, não surgiu ainda nessa história. Como é que o pinto (Figura 1B) mudaria para adaptar-se a essa situação (Figura 1C), se ela só existe quando está presente a garça adulta? Como pode ser isso? A pergunta que me interessa é: Como se determina o curso da história que essas transformações exigem? Ademais, no caso dos pássaros, de todos os pássaros – a garça, o pelicano, a gaivota – todos eles vêm de uma ave ancestral. O mesmo problema existe na Ontogênese e na Filogênese.

Assim, durante o desenvolvimento embrionário, todas as células derivam de uma ancestral. A figura 1A representa o momento inicial: esse ovo é o zigoto, e a figura 1B demonstra a fase de vida livre – os quais escolho como um ponto de referência, porque, em geral, na Zoologia, fixamo-nos nesses momentos: ovo, filhote em vida livre, adulto. O que se passa depois não importa; a essa garça adulta, representada na figura 1C, nós damos uma aposentadoria e esperamos que morra. Afinal de contas, já pôs seus ovos, criou os seus filhotes, fez sua tarefa e não deve mais nada à Biologia. Isso é o que se diz na Biologia tradicional. Vários de nós, professores, estamos nessa fase.

Reparem que nos fixamos no ponto em que começa a vida livre (Figura 1B) porque nos parece que há uma mudança importante no meio. Chamamos desenvolvimento ao que se passa de 1A a 1B; e denominamos o que se passa de 1B a 1C, de conduta, aprendizagem, início da conduta em vida livre. Não lhes parece, no entanto, que são da mesma natureza o desenvolvimento e a conduta em vida livre? São transformações históricas. E posso perguntar: Como se determina a direção que seguem essas transformações? E se considero a sequência transgeracional – o que ocorre de uma geração a outra – o que se passa é o mesmo fenômeno. E o que temos é o que chamamos de Filogênese.

Caso eu atente para a direção do desenvolvimento, tenho a célula inicial e todas as linhagens celulares derivadas que finalmente se estabilizam; e, se os analiso, posso traçar uma árvore (uma ramificação) de linhagens celulares, que se parece muito a uma árvore filogenética. Transformações na história ontogenética e na filogenética são da mesma natureza. Consideramos todos esses pássaros e, então, dizemos: linhagem dos pássaros. Que estou dizendo quando digo isso? Estou afirmando que houve um pássaro ancestral que pôs um ovo, do

qual surgiram todos esses pássaros, em um processo deste estilo: como modificações desse processo.

Como se determina o curso que segue a história? Essa é a pergunta central, creio eu. O animal está em contínua transformação, processo no qual não apenas muda o animal, mas altera-se o modo de estar em correspondência com o mundo, em circunstâncias nas quais esta correspondência com o mundo nunca é interrompida, porque quando ela é rompida, o bicho morre. A pergunta é: “Como se determina o curso dessa história de transformações?”. E essa pergunta é legítima em qualquer dos instantes desta história. Quando quero, sou pretencioso e digo: Esta é a equação fundamental da Biologia.

Digo isso para surpreender os estudantes, mas decerto essa pergunta captura o problema dessa transformação conservadora. Pensemos: por que um fibroblasto se divide em duas células que são exatamente dois fibroblastos? Isso não é trivial, pois poderia sair qualquer outra célula desse fibroblasto. Do mesmo modo, porque de um ovo de garça vimos sair sempre outra garça. Que conservar é este? Essa pergunta é fundamental e, ao mesmo tempo, negligenciada, porque a Biologia está mais preocupada com a mudança que com o conservar. Isso porque a maneira darwiniana de perguntar é: “Como mudam os seres vivos para adaptar-se?” Desse modo, o problema reside na mudança. Isso está explícito em um monte de lugares, na formulação da Teoria Sintética (neodarwinismo). Está escrito em toda a abordagem genético-populacional do problema evolutivo: na ausência de pressões do meio, os organismos não mudariam. Para que mudariam se já estão bem?

Na visão darwiniana, as mudanças ocorrem movidas por pressões seletivas. Então, estuda-se a natureza dessas forças evolutivas, e o que não muda não tem importância, de acordo com essa abordagem. E o que são essas pressões seletivas? Quando vemos esse problema dessa maneira, uma pressão é um agente externo, uma força que empurra uma mudança em certa direção, que depende do agente; a direção da modificação depende de agentes externos. O problema focaliza a mudança. A visão tradicional transporta esse problema de pressões seletivas externas para todos os âmbitos. Nesse paradigma, o que temos que explicar é a mudança. Mas, quando se analisa essa figura 1 – a equação fundamental da Biologia –, não parece, contudo, que seja isso o que tenho que explicar. Aqui, não fiz nada mais que representar graficamente a fenomenologia biológica de sua maneira mais geral,

sem supor nada, nem mesmo um mecanismo especial. Observo os seres vivos e vejo que isso se passa. Mas surge naturalmente que o que tenho que explicar é a mudança? Não, não surge. Não creio que essa mudança (de 1A para 1B, e de 1B para 1C) requer uma explicação especial. Não requer, porque posso supor que a mudança é inerente aos seres vivos. Reparem, isso é importante, que o que tenho que explicar não é mudança, é a direção, o rumo que a mudança segue.

Leio, frequentemente, que isso de pressões seletivas é uma metáfora, e que essa visão seletivista mais “forte” já está abandonada, e que, quando falamos de pressões seletivas, é como se falássemos de um filtro das mutações deletérias... Isto não é, todavia, o relevante; o importante é que, quando digo que toda mudança requer uma força, o que estou dizendo é o seguinte: há um agente externo; nesse caso, é o meio que impõe a direção da mudança. Poderíamos dizer, no entanto, que foi, na história da garça, o meio que determinou a direção da mudança desde o ancestral até a garça? Isso não me parece fazer muito sentido.

Imaginemos que, em algum momento, os ancestrais dessas aves, que hoje vivem na laguna, chegaram e estabeleceram um modo de vida nesse local, tal que tudo aquilo que tem a ver com esse modo de viver, quer dizer, todas as transformações que ocorrem com o pato e que ocorrem com a garça têm a ver com esse modo de viver que os bichos estabelecem aí. Nesse caso, o mundo que eles encontram quando chegam a esse lugar não é “o mundo” independente de suas ações, mas sim um mundo que surge com o viver desses seres nessa laguna. Se a seleção fosse imposta pelo meio, todos os bichos que vivem na laguna deveriam ser semelhantes; e não são. Dito de outra maneira, ainda que os vejamos todos na mesma laguna, cada ave dessas suscita, conforme seu viver, um meio diferente. E, com o conservar dessa relação que se estabelece de cada animal com sua laguna ou com seu mundo, surge uma história de transformações distinta. Vamos insistir nessa questão. Isso era o que eu queria fazer por enquanto: uma pequena reflexão sobre as aves desse cenário em particular, e, ao mesmo tempo, acerca dos seres vivos de maneira geral.

## Organismos como sistemas históricos

Os organismos, que são? Como posso tratá-los? Quando distinguimos um ser vivo, o que distinguimos? Tornemo-nos anato-

mistas por um momento. Não vou colocar nenhum problema complicado. Sejam anatomistas no século XIX, diante de uma mesa de dissecação onde está um crocodilo. E, em pé, ao lado da mesa, temos o Prof. Cuvier, que tinha muitas mesas de dissecação e, em cada uma delas, um espécime diferente. Assim, ele fazia o estudo anatômico e escrevia o texto imediatamente. Escrevia, em média, sessenta textos simultaneamente, porque, em cada mesa escrevia um texto. Era muito produtivo e muito ocupado também. E sabem que graça isso tinha? Ele dispunha de sessenta bichos à sua frente e então podia fazer perguntas comparativas.

Então, nesse contexto, aqui temos o crocodilo e vamos dissecá-lo; arrancaremos o cérebro desse animal. O que encontramos nesses bichos? Órgãos. E encontramos quaisquer órgãos? Onde estão esses órgãos? Reparem que – isso é interessante – não achamos esses órgãos em nenhum outro lugar, a não ser como estão na composição orgânica dos bichos dos quais fazem parte. O sistema imunológico, por exemplo, não o encontramos por aí. Também não nos deparamos com fígados, tentando encontrar um rim e um coração para formar um organismo.

A não ser que tratemos de Frankenstein, não se passa isso: encontrar uma coleção de órgãos e reuni-los para formar um organismo. Isso nos soa óbvio, mas curiosamente é assim a abordagem oficial da Biologia neodarwinista, que trata de estudar a otimização de cada pequena fatia do seres vivos, de maneira independente às demais. Os organismos e os órgãos são uma unidade e isso tem sido assim desde sempre. Quando falamos de seres vivos, estamos falando de sistemas. E há coisas interessantes que se passam com eles, que vale a pena assinalar por um momento. Reparem que podemos tratar de dois tipos de sistemas, em geral. Alguns deles, como cadeiras, por exemplo, não têm, como sua condição de existência, a mudança. Pode ser que se modifiquem, que se arranhem; mas não está a mudança como parte de sua constituição sistêmica. Há, no entanto, outros sistemas que têm a mudança estrutural como parte de sua constituição. Os sistemas vivos são desse segundo tipo. Sabemos disso, porque, quando se interrompe a dinâmica de operações, esse ser vivo se desintegra. Temos noção disso porque, se olhamos uma célula em sua realização celular e a tratamos como um sistema de moléculas, isso é exatamente o mesmo que fazia o Prof. Cuvier quando dissecava seu crocodilo. Quer dizer, as moléculas que permitem a realização celular apenas existem no contexto celular e em nenhuma outra parte. Não encontramos o DNA solto por aí, ou



as proteínas. Onde ficam? A única dinâmica formadora de proteínas e de DNA está na bioquímica celular.

Isso levanta, imediatamente, o mesmo problema que o Prof. Cuvier levantou: “De onde vieram, de onde saíram os seres vivos, se os seres vivos requerem as proteínas e o DNA, ao passo que essas moléculas, por sua vez, requerem os seres vivos como condição para sua formação?”. Então, vocês podem dizer que esse é o problema do ovo e da galinha! Sim. Esse parece um problema trivial, mas não é.

Façamos um esforço para responder ao problema do ovo e da galinha. Quem veio primeiro? A pergunta não é supérflua, pois é uma pergunta central. Dá no mesmo se estamos falando de células ou de organismos (de ontogênese ou de filogênese). A realização celular requer, ocorre na interação sistêmica de um conjunto de componentes moleculares que só existem no domínio da realização celular.

Na figura 1A, está representada a célula fundadora: o ovo. Em seguida (Figura 1B), a realização orgânica é igual. Surge da interação de um conjunto de componentes orgânicos que só estão presentes no contexto da existência desse sistema. Parecia que a pergunta: “Como se determina a direção da mudança?” era simples de se responder. Agora nos damos conta de que ela é mais complicada, porque estamos falando de sistemas. E os seres vivos, como sistemas, têm essa característica: são dinâmicos e estão em contínua transformação estrutural.

E há mais: esses sistemas são tais que os componentes que os formam têm como condição de existência a realização do sistema como uma totalidade. Ah, mas, se eu apresento o problema assim, da maneira que o apresentava o Prof. Cuvier, e pergunto, em seguida, sobre como surgiram os seres vivos, uma resposta seria: “Eles foram projetados”. É a resposta mais simples: foram projetados. Era a resposta de Cuvier.

No entanto, se, como biólogos, preferimos outra resposta, se queremos dizer que não foram projetados, temos que dizer alguma outra coisa, porque temos um problema a resolver. Porque, evidentemente, os objetos que são projetados, isto é, os componentes em qualquer artefato, como em uma câmera fotográfica, só existem no contexto da câmera, em função da câmera que formam. Se não nos agrada a resposta do projeto, que resposta iremos dar?

Creio que a equação fundamental da Biologia também tem uma resposta: é a história. É como na garça, é como no processo do desenvolvimento. O bico da garça está na garça e, ademais, está nela como consequência do seu viver. Imaginem, por exemplo, um senhor

calçando seus sapatos, perfeitamente acomodados aos seus pés, com características que lhe são únicas – adaptados às suas circunstâncias, eu diria. Não nos parece óbvio que essa harmonia, entre os sapatos e os pés que os calçam, surge, espontaneamente, em decorrência da sua particular história? Ou seria preciso, ainda, supor que, para obtê-los dessa forma, esse senhor tivesse que ir a uma fábrica e pedir algo em torno de mil variações aleatórias de pares de sapatos e prová-las até conseguir uma que lhe fosse menos incômoda; então, a partir dessa forma, ele pediria que o fabricante fizesse mais mil pequenas variações pontuais, e, desse modo, após muitas tentativas, ele conseguisse, finalmente, um sapato que fosse adaptado aos seus pés? Quando conhecemos a história, o modo de viver, não surge a necessidade de nenhum mecanismo especial para explicar essa situação.

E se passa uma coisa interessante. Ocorre primeiro que esse sistema é dinâmico, isto é, está em contínua troca estrutural. Se uma mudança detém sua dinâmica estrutural, ele se desintegra. Está mudando continuamente; muda, assim, como um rio. Se virmos uma célula – o que é esta célula? O que vemos? Um sistema molecular. Onde estão as moléculas? Estão na célula durante quanto tempo? Em que consiste a célula? É constituída de uma rede de transformações moleculares, pois as moléculas estão se transformando continuamente. Podemos ter uma substituição total dos componentes atômicos e moleculares em um intervalo de tempo que não é grande. Mas, se detivermos a dinâmica, o sistema se acaba.

O mesmo se passa com o organismo como um sistema celular. As células têm uma existência molecular, e há uma substituição contínua de componentes moleculares. Este senhor está respirando, e, se não deixo que respire, ele morre. Desse modo, é uma condição de existência a contínua transformação estrutural. Interessantemente, porém, a estrutura que se transforma tem uma identidade. Este senhor permanece. Mais ainda, diz-se que ele tem a mesma identidade que tinha quando era um ovo, um zigoto. Reparem que é interessante esse assunto. A garça de que falávamos é a mesma desde que nasceu, desde que está aí, no ovo (Figura 1A). A identidade se mantém sob circunstâncias nas quais a dinâmica está continuamente transformando a estrutura.

Isso nos afasta ou nos aproxima da resposta a nosso problema? De nossa pergunta: “Como se determina o curso da mudança?”, penso que nos aproxima. E, além disso, há outro elemento que penso ser importante. Além dos sistemas vivos, conhecemos outros sistemas

assim, cuja identidade se conserva sob contínua transformação estrutural? Creio que sim: um rio. É metafísico um rio, ou pertence às transformações do mundo físico? Evidentemente, pertence ao mundo físico. É um fluxo, um contínuo fluir. Esse é um problema muito pensado, muito filosofado. O rio é uma pura relação entre coisas, não é uma coisa.

Da mesma forma, um furacão é uma relação entre coisas, entre moléculas do ar. Um redemoinho é uma relação entre as moléculas de água. Um ser vivo é uma *relação* entre as moléculas do metabolismo. É um objeto relacional. Isso não o faz menos objeto, ou menos fisicamente operacional, não o faz ter menos operacionalidade; ao contrário, é um fluxo. Os seres vivos são fluxos cuja identidade vem da relação entre os componentes que o formam. Evidentemente, dizemos que este senhor tem tido o mesmo fígado durante toda a sua vida; e os mesmos neurônios, etc. Claro, mas nenhuma molécula nesses neurônios é a mesma molécula que estava aí três semanas atrás.

Isso é muito interessante e é um aspecto fundamental do viver. É por isso que essa maneira de pensar nos seres vivos como objetos estáticos, que se modificam quando são forçados a mudar, é uma maneira pobre de pensar, pois captura pouco da dinâmica constitutiva dos seres vivos. E digo isso sem nenhuma presunção; comento isso com pesar. Tratar os seres vivos como objetos estáticos, que mudam quando são empurrados por uma força externa, é como a quadratura do círculo: tomar um círculo e, mediante transformações geométricas, transformá-lo em um quadrado. São constitutivamente diferentes o quadrado e o círculo. São situações lógicas diferentes. Os seres vivos obedecem a essa lógica de contínua transformação, pois são objetos relacionais, que estão na história dessa maneira.

E dado que isso é assim, há outra coisa relevante que gostaria de ressaltar sobre a existência sistêmica dos seres vivos. Como estão em contínua mudança estrutural, a relação do organismo com o mundo é a referência para a sua existência, porque, se essa relação se interrompe, o organismo se desintegra. E se isso ocorre, os componentes orgânicos se desintegram, porque a condição de existência, o espaço de existência dos componentes orgânicos é a totalidade. Esses componentes existem enquanto formam uma totalidade. E essa totalidade existe enquanto mantém sua correspondência estrutural com o mundo.

Pode parecer que quero forçá-los a certa confusão, mas não é assim, ou melhor, sim. É assim porque falo de fluidez. Na história

da Biologia, isso foi assinalado, muitas vezes, por muitos autores diferentes, pelos fisiólogos, e também pelos anatomistas comparados, e, antes, pelos pensadores “vitalistas” da Antiguidade. Todos tocaram nesse mesmo ponto, nesse acoplamento das condições de existência, da correspondência com o mundo, como no caso da garça que, em todos os momentos de sua história, esteve em correspondência com o mundo. Uma *conservação* da relação de correspondência com o mundo, que é condição de existência desse sistema como uma totalidade. E a existência desse sistema como uma totalidade é condição de existência para os componentes orgânicos. E como essa é uma situação intrinsecamente dinâmica, porque essa é uma situação de interação histórica, dinâmica, essa relação vai inevitavelmente se transformar durante a história. Assim, ou o organismo se transforma seguindo as relações de correspondência com o mundo, ou se desintegra.

Mas essa transformação do organismo, o que é? De onde surge? O que se transforma no organismo? É a estrutura o que muda, alteram-se as relações entre os componentes. Digamos, o que se modifica é a maneira pela qual esses componentes realizam esse sistema. Falamos, portanto, de plasticidade estrutural. Há muitas maneiras pelas quais esse sistema pode operar, pois existem muitas maneiras pelas quais esses componentes podem satisfazer as condições de existência desse sistema. E é a história do que vai se passar, porque isso vai seguir uma história, como indicado na figura 1A, B e C. É inevitável que isso se transforme. A transformação vai ser tal que a estrutura (a composição orgânica) vai mudar de maneira que a relação do bicho com o mundo se satisfaça, ou então o organismo se desintegra.

Então, é esperado aqui que ocorra uma transformação estrutural, que pode ser curta ou longa, durar muito ou durar pouco, pode ser intensa ou leve, mas vai resultar da satisfação dessa relação de correspondência com o mundo. De modo que, nas histórias de transformações, essa relação pode conservar-se enquanto a estrutura muda. É isso o que acontece, por exemplo, à garça (Figura 1A, B, C), e também o que se passa com as células no desenvolvimento.

Pensemos na ave talha-mar (*Rynchops niger*), que tem o bico inferior mais longo, e pesca voando rente à superfície com o bico cortando a água. E isso tem a ver com quê? Com o modo de capturar os peixes na água. De onde surgiu isso? De um processo histórico. Esse é o ser do talha-mar. O que o fez surgir como tal foi sua história, porque, na medida em que se aproxima a esse modo particular de bicar, que se

conserva de geração a geração, toda a plasticidade que esse bicho tem muda em torno da conservação desse modo de conseguir alimento. E, decorrente dessa história particular de encontro com o meio, o bico do talha-mar resulta modificado. E essa é a história de como se transforma o bico da garça e o bico do pato também, que se transformam de uma maneira que depende da relação que se estabelece entre o bico e o mundo.

Pareceria que o “nicho” entrou no organismo. Pode-se pensar assim, mas nosso objetivo agora é entender o processo de transformação orgânica e, para fazer isso, essa separação conceitual é importante. O meio “entrou” no organismo, não como “meio”, certamente. Veja, tomemos um pintinho que está no ovo e façamos com ele uma maldade: damos a ele uma injeção de curare, que inibe as sinapses neuromusculares. E esse pinto prossegue em seu desenvolvimento, mas imóvel. O resultado que veremos, ao descascar o ovo no prazo final do desenvolvimento, é um pinto completamente deformado. Tem o bico mais longo, as asas não estão formadas. O movimento do pinto dentro do ovo faz parte da herança. É semelhante a um peixe cuja larva tem vida livre e se transforma em adulto movendo-se no ambiente marinho, num contexto em que suas ações participam na determinação das transformações por que passa. O pintinho também tem uma vida assim – móvel –, só que se passa dentro do ovo. Posso considerar o pinto não como um embrião, mas como uma larva, porque suas ações dentro do ovo são parte de seu desenvolvimento. Apenas no caso do peixe, isso ocorre no oceano; e com o outro ocorre dentro do ovo. Já incorporou o meio? Pode-se mencionar esse fenômeno dessa forma, mas o interessante é entender o processo que está por trás disso. Quer dizer, esse é um processo ativo. Penso que é central entender essa condição, essa amarração sistêmica entre o sistema, seus componentes e sua condição de existência sistêmica. Isso é primordial para se compreender como se determina o curso que segue essa história.

O determinismo estrutural: um princípio mínimo com consequências máximas

Há, ainda, em outro conceito que julgo muito relevante quando estamos nessa mirada sistêmica dos seres vivos, ilustrado na figura 2. Falamos em um primeiro período de desenvolvimento, seguido de um período em vida livre, no qual se dá a conduta do ser vivo. Atentem a

um peixinho, que tem uma cauda que pode ser referida como um efeto. Quando a cauda se move, o peixe se desloca; pode se deslocar para frente ou para trás. O peixe tem uma boca, com dentes ameaçadores, e tem órgãos sensoriais de dois tipos: um que encaixa quadrados e desencadeia movimentos de aproximação na cauda; outro que encaixa triângulos e possibilita movimentos de afastamento da cauda. O meio em que esse peixe vive contém uma série de objetos diferentes: alguns que são ou contêm triângulos; outros que são ou contêm quadrados. Há, ainda, outros que não são e tampouco contêm triângulos e quadrados. Tudo isso, digo eu como observador, incluído nesta experiência.

Esse peixe tem um sistema nervoso com muitos nódulos, e tem um cérebro acoplado ao movimento da sua cauda. De acordo com o receptor acionado, ele se aproxima dos objetos e os come, ou se afasta. Outros objetos, que não são nem contêm triângulos ou quadrados, não estão no domínio cognitivo do peixe. Não existem para ele. Além disso, ele não distingue objetos que são triângulos daqueles que contêm triângulos; não tem como distingui-los; pois são equivalentes no contexto de sua estrutura.

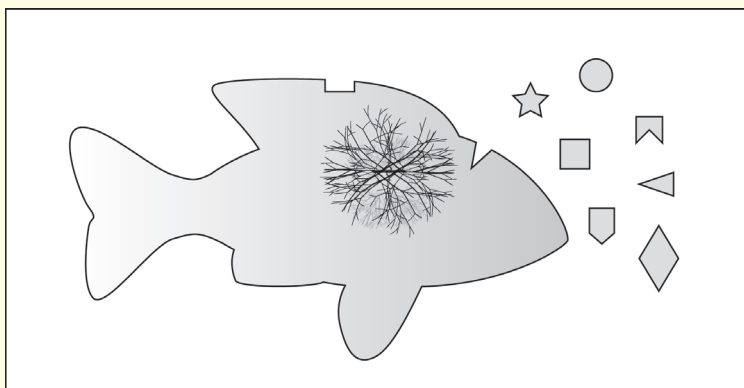


Figura 2 – Um peixe, seu sistema nervoso, seus sensores e efetores.

Caso estivéssemos metidos dentro desse peixe, o que poderíamos dizer do mundo onde estamos? Afirmaríamos apenas que existem objetos dos quais nos aproximamos e outros dos quais nos afastamos. Somente isso. Mas o aproximar-se ou o afastar-se desses objetos depende deles, ou depende do bicho? Por certo, depende do encontro, mas o que decorre desse encontro, ou seja, o aproximar-se ou o afastar-se dos objetos, subjaz à estrutura do bicho. Neste caso, o que sucede a

um sistema depende de como ele está feito naquele instante. Não há varinhas de condão, nem pressão externa de seleção guiando o curso de suas transformações. Quer dizer, esse sistema só interage com o que sua estrutura identifica como possível, e as mudanças que passam são aquelas que sua estrutura permite. Podemos, também, dizer que o sistema nervoso desse peixe (Figura 2) opera a todo instante, determinado por sua estrutura naquele momento e através do jogo das propriedades de seus componentes. Afinal, poderíamos dirigir esse bicho, esse peixe, pelo lado de fora?

Suponhamos um telefone (tradicional, com fio) e que nos encontramos dentro do telefone, e então ouvimos tic-tic-tic-tic tic, e tic-tic, e tic-tic-tic-tic... Pergunta: podemos distinguir de quem é o dedo que está a discar o telefone? Não temos como saber isso. Do mesmo modo, o peixe não pode interagir com objetos para os quais não tem receptores. E quando interage com um objeto, só pode saber que houve uma interação de determinado tipo e não o objeto que a desencadeou. Esses receptores que o peixe exibe, contudo, também dependem de sua estrutura e de sua história.

Quando falo de um sistema, os agentes que o perturbam, essas flechas que incidem sobre o sistema não podem determinar a transformação estrutural que ele vai sofrer. Não posso saber se o que o perturbou foi um dedo, ou foi outra coisa, não tenho como. A transformação estrutural, que surge como consequência de uma interação, depende da estrutura do organismo, i. e., do modo em que ele está enredado naquele dado momento. Podemos, então, forçar um sistema a mudar? Ou especificar a direção em que vai mudar? Essa direção depende do agente perturbador? Não, ela está subordinada à estrutura. Nesse contexto, não parece adequado o modo de se referir à relação do organismo com seu meio em termos de estímulos e respostas, pressões seletivas externas, ou, ainda, *inputs* e *outputs*. Como podemos então responder à pergunta sobre como os animais mudam para adaptar-se ao meio? Isso pode ocorrer? Não pode. Este operar de um sistema, no caso, o organismo, de acordo com a articulação de sua estrutura, é o que definimos como determinismo estrutural (MATURANA; MPODOZIS, 1992, 2000).

Atentem, todavia, que curioso: o meio não pode dirigir as mudanças do organismo, mas, ao mesmo tempo, o organismo não pode existir sem que estabeleça relações de congruência com seu meio. Isso é interessante, porque a garça é complementar ao fazer da garça

no mundo. E isso pressupõe, também, a laguna. Essa garça sem laguna, sem peixes, não existe. E, mesmo assim, no sentido epistemológico, essa garça é completamente cega ao mundo onde está, porque não mudou para chegar à laguna. Nunca pôde olhar a laguna com olhos independentes dela mesma. Como se a garça pensasse: tenho que fazer assim para adaptar-me a esses peixes! Assim, os peixes que essa garça come surgem no encontro dela com essa laguna. Não estavam lá antes, surgem com ela. Ninguém, nada forçou essa garça a adaptar-se a essa situação. Não são agentes externos que dirigem essa transformação. Cabe, por fim, ressaltar que, como observadores, descrevemos a garça e as demais aves vivendo na mesma laguna; no entanto, o nicho que cada uma delas estabelece é único e subjaz a sua estrutura.

Percebam que, nessa representação apresentada na figura 3, está o sistema vivo (A), a sua composição orgânica (B) (quer dizer A + B compõem o bicho), e também a sua relação com o mundo (C). Na medida em que a conservação dessa relação organismo/mundo é uma condição de existência para o organismo – porque, se ela é perdida, o animal morre –, essa relação (Figura 3C) torna-se referência para a mudança da estrutura; isto é, sua formação e conservação vão ser referências e guias para a transformação da estrutura na história. Essa relação organismo/mundo não depende, no entanto, do mundo, mas sim do ser vivo em seu encontro com o mundo. A garça faz surgir a laguna aí onde se coloca. Interessante que não era garça quando chegou aí, mas, uma vez que se tornou garça, podemos tirá-la daí e colocá-la em um lugar onde nunca houve antes uma garça, e, de repente, surge a laguna e a garça. Com ela.

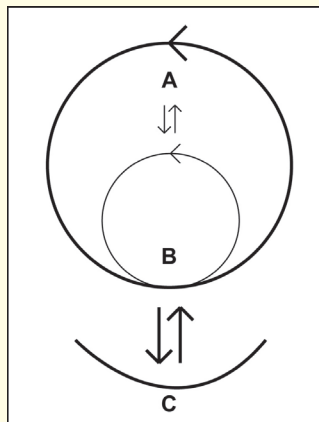


Figura 3 – A relação organismo/mundo.



## Diferentes domínios de descrição

Tudo ao contrário, estou dizendo: tudo ao contrário. E há outra coisa, a última que digo, por ora, para que desfrutem – não é para que sofram que digo isso, é para que desfrutem. Algo que também se deduz das mesmas coisas e que igualmente é central para entender o peixe representado na figura 2. Esse animal morre, seus neurônios morrem. Então, o músculo da cauda pode nadar? O peixe certamente nada, mas o músculo nada? O músculo em nossas pernas caminha? Não, ele não caminha; apenas se encurta ou se alonga, não mais que isso. O caminhar surge no encontro do bicho que tem esse músculo, com o mundo onde esse bicho está. De tal modo, se removo esse músculo dessa posição no organismo do peixe e o implanto em outra posição, a conduta muda. Quer dizer, modifica-se o efeito de sua contração; mas, de que depende o efeito? do músculo? Não, está sujeito ao sistema no qual esse músculo está. Mais ainda, depende da interação do sistema com o mundo. Entende-se isso com a seguinte brincadeira: tomo um senhor pelas axilas, levanto-o do solo com um elástico e lhe digo que caminhe. Ele caminha? Não, não caminha, apesar de seus músculos se encurtarem e se alongarem como se caminhasse. E se eu registrasse, nesse momento, os neurônios que controlam os movimentos rítmicos dos membros, obteria um registro idêntico ao que obteria com esse senhor caminhando. Se eu estivesse olhando os neurônios, não poderia distinguir se está caminhando, ou não. Onde está o caminhar? Não está nos neurônios, não está nos músculos, não está sequer no movimento: está no encontro do bicho com o mundo. A conduta – o caminhar, o conhecer – pertence ao âmbito relacional organismo/mundo (Figura 3C). Por sua vez, a fisiologia é concernente à dinâmica estrutural, interna ao sistema (Figura 3B). São coisas diferentes, separadas. A única situação que acopla essas duas dinâmicas diferentes é a condição sistêmica que apontamos antes. A realização da relação organismo/mundo é condição de existência desse sistema, enquanto unidade, que, por sua vez, é condição de existência dos componentes que o perfazem. Essa é uma relação sistêmica; não está desenhada nos componentes, não requer nenhum componente especial. É constitutiva, existe por si mesma, de modo que não temos que buscar em um âmbito aquilo que pertence a outro, porque são domínios de descrição diferentes, separados.

Então, considerando que estes dois domínios – o da conduta (Figura 3C) e o da fisiologia (Figura 3B) – são distintos, separados, o que existe dentro do cérebro desse peixe? O que há aí são apenas neurônios, potenciais de ação, relações sinápticas. E onde estão os raciocínios, suas memórias? Interessantemente, não estão aqui, no cérebro. O mesmo que antes: o movimento não está nos músculos. Sabem o que estou dizendo? Estou afirmando que os pensamentos, a memória, ou o caminhar não são algo que se passa na fisiologia (Figura 3B); mas sim no domínio das interações do organismo com seu meio (Figura 3C). Pensar é um fazer, é uma conduta. Não é um processo do sistema nervoso, do mesmo modo que caminhar é um fazer, que existe na relação do bicho com o mundo e não um processo muscular.

Essa abordagem que contempla a condição sistêmica de um ser vivo evita, liberta-nos desses conceitos vitalistas: a força vital, a consciência, os genes, componentes que contêm as propriedades de todo o sistema. Poderia ocorrer isso? Na representação apresentada na figura 1, o ovo contém o pinto? Creio que não. Então, os genes carregam a informação? Podemos mesmo dizer que tudo o que resultou nesse processo histórico está contido nos genes? Isso violaria essa condição constitutiva *sistêmica* e *histórica* do viver. Corresponde a supor que o que é próprio ao sistema pertence a um componente que contém as propriedades do sistema. E isso não pode se passar assim. Se houvesse um sistema que tem componentes tais que contêm as propriedades da totalidade, estaríamos falando de outra coisa, não de um sistema, porque um sistema é construído de acordo com essa dinâmica mecanística. É determinado, portanto, por sua estrutura e se passam todas as coisas que acabamos de examinar. Supor que os genes contêm o pinto adulto é como presumir que os músculos contêm o caminhar, sob a circunstância de que esta ação resulta da interação do bicho, que tem músculos, com o mundo. Se esse músculo participa da dinâmica orgânica de uma maneira especificada pela arquitetura orgânica particular desse bicho, então, quando esse músculo se contrai e se relaxa, o bicho vai caminhar, se estiver apoiado no solo. Certo? Então, dito isso, faz sentido a ideia de que os genes contêm o bicho em formação? Creio que não, porque o desenvolvimento, o surgimento epigenético de estruturas é uma situação sistêmica.

É muito conhecida, na Biologia, a história das mutações morganianas e como em uma mosca-das-frutas (*Drosophila melanogaster*), que sofre certa mutação no genoma, desaparecem

as patas; sofre outra mutação e alteram-se as asas; outra, e somem as antenas. Mas essas mesmas modificações fenotípicas podem ser produzidas sem que ocorram mudanças genéticas, meramente por modificação das condições de desenvolvimento: as fenocópias. Se atentarmos para o fenômeno das fenocópias, notaremos que modificações das condições de desenvolvimento resultam de maneira regular, sistemática e reprodutível em alterações pontuais do fenótipo. Se fizéssemos essa observação antes de estudar as mutações morganianas, teríamos uma genética-epigenética, na qual os genes estariam em segundo lugar, certo? Digo isso porque o que nos permite propor que exista uma relação entre os genes e o programa de desenvolvimento é que, se mudamos os genes, temos alterações pontuais no fenótipo, às vezes. Certo? O mesmo acontece quando mudamos as condições de desenvolvimento: temos alterações pontuais no fenótipo, que são as mesmas que obtemos por modificação dos genes. Então, o processo de desenvolvimento está contido nos genes? É um caminho explicativo interessante, esse que trata de uma *informação* genética, responsável pela herança e pela forma dos seres vivos? Reflitamos. O que significa esse conceito de informação? A que se refere em termos operacionais? Quando dizemos que há informação, o que queremos dizer com isso?

Tenho aqui em minha mão uma chave do quarto de hotel em que estou hospedado. Ela abre a fechadura do quarto. Ponho outra chave, e a fechadura não abre. Abro a fechadura, examino-a e digo: “Ah, essa chave tem a informação para abrir a fechadura!”. Eu diria isso? Não, porque quando afirmo isso, não estou dizendo nada de útil em termos operacionais. Por outro lado, se declaro: “Olhe, o que se passa é que a chave tem essa anatomia característica que corresponde à forma da fechadura, tal que, quando as duas são postas em contato, ocorre um movimento que não pode ocorrer de outra maneira”, então, não me é necessária a noção de informação. Dito de outra maneira, essa metáfora de informação não é operacional, é metafísica, pois não se refere aos processos. E, se conheço o processo, não necessito da noção de informação.

Outro dia, no outro hotel em que estive, a “chave” era eletrônica: um cartão que se colocava em uma fenda e, pronto, abria-se a fechadura. Então, agora dizemos que havia informação nesse cartão? Havia um tipo de correspondência estrutural que, para nós, não é evidente. Quando não é evidente essa complementaridade estrutural, então,

dizemos que há informação. Dizemos que o cartão contém, *em código*, uma informação que abre a porta. Por que razão dizemos isso em relação ao cartão magnético e não digo em relação à chave? Colocamos nestes termos porque, no caso da chave, é evidente o mecanismo da complementaridade estrutural, mas quando enfio o cartão na fenda da fechadura, o que se passa não é evidente aos nossos olhos.

Há informação capturada nesse sistema biológico? O que temos é uma situação de correspondência estrutural. Cada vez que encontramos uma situação como essa em um sistema e não sabemos qual é a matriz estrutural que permite essa complementaridade, a noção de informação parece adequada. Mas ela é metafórica, não tem nenhum valor operacional. É um conceito que não pertence ao domínio da Biologia.

Perguntamos, por exemplo, qual é o código neural? O que se está perguntando com isso? O que se deseja saber? Evidentemente, quando se tem uma situação de complementaridade estrutural, podemos falar de códigos. Mas a pergunta é: Como se originou essa situação? Esse é o problema, não que exista uma correspondência estrutural que nos permita fazer referência a ela, metaforicamente, em termos de códigos.

Podemos, desse modo, exemplificar a situação do DNA e das proteínas. Quando dizemos que o DNA codifica as proteínas, o que estamos dizendo? Estamos pronunciando: “A chave abre a fechadura”. Não obstante, se isolo o DNA e o coloco em um frasco, está-se codificando algo? Em que momento isso se torna um código? Em que ocasião esta chave que trago na mão é um código para a fechadura? No momento em que está inserida numa matriz estrutural em particular, porque, se a coloco em outra fechadura, não há informação. Ela aparece no momento em que introduzo a chave na fechadura que pode abrir. Então, onde está a importância: no componente que digo “codificador” – porque a este, frequentemente, se dá uma atenção preferencial –, ou à matriz estrutural na qual esse componente opera com tal? Afinal de contas, é possível separar o DNA de toda a maquinaria proteica, metabólica de maturação pós-transcricional que determina o efeito sobre o conjunto metabólico que tem o DNA? Quando falamos modernamente de um gene, já não falamos de uma partícula hereditária; quer dizer, um gene é uma espécie de *processo* molecular, não tem a ver com moléculas particulares enfileiradas sobre os cromossomos. O que quero dizer é que a “informação” é

uma metáfora que usamos quando não sabemos qual é a matriz de operações sob condições que usamos quando queremos nos referir a situações de complementaridade estrutural – e não se sabe qual é a matriz estrutural sob a qual essa relação de complementaridade ocorre. Dessa forma, quero reclamar aqui, nesta circunstância, o direito a uma biologia livre do conceito de informação.

## Referências

MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. *Origen de las especies por medio de la deriva natural*. O la diversificación de los lineajes a través de la conservación y cambio de los fenotipos ontogênicos. Santiago: Museo de Historia Natural, 1992.

MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. The origin of species by means of natural drift, *Revista Chilena de Historia Natural*, n. 73, p. 261-310, 2000.

## Ontogênese

JORGE MPODOZIS

Pretendo, nesta ocasião, expandir alguns temas relacionados a essa “equação fundamental da Biologia”, que tem a ver com o processo da ontogênese. Essa é uma situação do estilo representado na figura 1, que, digamos, é uma visão “amnioto-centrista”<sup>2</sup> do problema, na qual temos: o ovo, o pinto em vida livre e o adulto que põe um ovo. O animal, dentro do ovo, rompe a casca; nasce o pequeno pássaro, que cresce até se tornar adulto, canta, canta muito, e termina por botar um ovo.

Vemos esse ciclo se repetir indefinidamente. Aristóteles dizia uma coisa interessante: “A reprodução cumpre com a eternização do finito”. Então, pare ele, na reprodução, não pode haver novidade: a reprodução é fixista. O processo reprodutivo é necessário e torna eterno o que é finito, ou seja, essa maneira de ver não acredita em mudança, não há novidade; esse é um processo eternizador.

---

<sup>2</sup> Referente aos animais amniota, ou seja, que apresentam, em seu desenvolvimento, a formação de anexos embrionários, como o âmnio, córion e alantoide, os quais tornam possível que o desenvolvimento ocorra inteiramente fora do ambiente aquático – dentro do ovo, no caso de répteis e aves; ou da placenta, no caso dos mamíferos.

Hoje sabemos que isso não é necessariamente assim, mas é interessante o fato de essa situação sempre se repetir, e o curso que a história segue ser o mesmo, geração após geração. E a pergunta é: Como é que se repete? Como pode a história manter esse curso? Poderia ela tomar outros caminhos? Há outras direções, sequências de mudanças possíveis? O que faz com que essa situação seja sempre a mesma? Essas perguntas não são triviais.

Primeiramente, antes de tratarmos desse tema da reprodução, gostaria de lembrar alguns casos de animais híbridos estéreis, como a mula. Esses são exemplos interessantes para mantermos em vista, porque mostram que a reprodução não é constitutiva do viver; há seres vivos que não se reproduzem. Sim, podem fazê-lo, pois há seres vivos que se reproduzem como parte constitutiva de suas linhagens; e esse é o modo de vida que queremos examinar agora, no qual a maneira de reproduzir-se faz parte do modo de vida da linhagem.

## Reprodução como um processo sistêmico

A reprodução envolve, essencialmente, uma fratura em todos os casos: particularmente, a reprodução vegetativa<sup>3</sup> é diretamente uma fratura; já, no que diz respeito à reprodução sexual, há uma fratura e, em seguida, a fusão dos fragmentos. Não é qualquer fratura, pois nem toda maneira de dividir um ser vivo resulta em sua reprodução. A remoção de um braço de um ser humano é uma mutilação, não uma reprodução. Não obstante, alguns cortes, em certos tipos de vermes podem produzir dois indivíduos, como nas planárias. Nós temos essa visão amnioto-centrista da reprodução animal e estamos acostumados a pensar nos animais que têm uma reprodução sexual e um processo de desenvolvimento; mas, em muitos animais, a reprodução vegetativa é comum. Quando cortamos uma planária em duas, da maneira adequada, surgem duas planárias.

Se tomarmos uma célula e a cortarmos, surgem duas células? Não necessariamente. Há certa maneira de cortar, certo plano divisório, que resulta na divisão celular. A divisão tem que ser tal que a organização do sistema progenitor possa seguir se realizando nos

---

<sup>3</sup> Reprodução vegetativa é uma forma de reprodução assexuada, comum em várias espécies de fungos, algas e plantas. Ocorre pela simples cisão e posterior brotamento da parte seccionada, constituindo-se como um novo indivíduo.

fragmentos resultantes dessa divisão. Quer dizer: se há reprodução, há conservação da organização do progenitor na fratura. O que é requerido no caso da divisão de uma célula? Trata-se de muitas coisas no estudo da reprodução celular: da meiose, da mitose, e, claro, da reprodução do DNA, a transmissão e a modificação do DNA.

As moléculas de DNA estão concentradas em certos pontos da célula, ao passo que muitas outras moléculas encontram-se amplamente distribuídas. De qualquer modo, a divisão é sempre de uma célula que está a funcionar, cujo metabolismo é necessário. Da mesma forma, a união dos fragmentos, no caso da reprodução sexuada – a fecundação –, é sempre um encontro de duas dinâmicas celulares, não de componentes particulares. Claro, existe outra situação: posso retirar o núcleo de uma célula, e ela morre, mas não imediatamente. Experimentos desta natureza com algas acetabulárias estão exemplificados em muitos livros. Organismos da espécie *Acetabularia mediterrânea*, apesar de serem constituídos de uma única célula, são bem grandes e atingem até quase 2 cm de comprimento. Assim, pode-se remover seu núcleo, e a célula permanece viva por muitos meses. Durante quanto tempo sobrevive? Bem, enquanto a célula contiver as enzimas e as proteínas capazes de continuar realizando-a. Esses são experimentos realizados no início do século XX (HÄMMERLING, 1934) e que têm a ver com a conservação da rede metabólica. Não há nada de especial nisso, pois as enzimas e proteínas são moléculas grandes que se degradam facilmente e, assim, têm que ser substituídas por novas cópias das mesmas moléculas. Os moldes em que elas são feitas podem ser bem ativos e, ao mesmo tempo, estáveis. Fossem instáveis os moldes, seria instável a rede proteica resultante e todo o metabolismo. Então, o tipo de molde que gostaríamos de ver é um estável.

Estou dizendo que, se tenho ácidos nucleicos, posso ter um metabolismo que pode ser estável e, ademais, que pode ser herdável, porque, se herdo o material nuclear, vou herdar uma rede proteica que especifica uma dinâmica metabólica particular. Mas isso não torna o DNA responsável pela herança. Evidentemente, o DNA participa da reprodução, mas todos os outros componentes celulares também participam. Se deixássemos todas as mitocôndrias de um lado, mesmo que os genes se reproduzissem, não haveria divisão celular. As linhagens são estáveis como consequência de uma estabilidade metabólica. A rede proteica que faz o metabolismo conserva-se; e o DNA faz parte da conservação transgeracional dessa rede.



Quando consideramos uma célula, vemos um intricado conjunto de reações, como nesses mapas metabólicos. Uma célula de *Escherichia coli* é representada como um amplo desenho cheio de nódulos e flechas que a eles se dirigem e deles partem. Tudo o que isso ilustra é o metabolismo secundário, não mostra sequer a síntese proteica ou outras coisas, mas apenas as transformações de metabólitos em uma célula. Mas isto é uma célula? Esse mapa captura o cerne da celularidade?

Estão omitidas aí todas as relações arquitetônicas da célula a qual é muito mais interessante em sua estrutura tridimensional, única, específica, porque cada um desses componentes se mantém em uma relação espacial particular com os outros componentes. A posição de cada um desses componentes é determinada no espaço das relações com os outros, e a rede metabólica é definida como uma consequência do próprio metabolismo. O mapa de uma célula não é a célula, nem está perto de ser.

Suponhamos que eu tome todas essas enzimas e as ponha em um tubo de ensaio, com todos os cofatores e as coisas necessárias ao metabolismo. Que vou ter aí? Não vou ter uma célula. Seria possível fabricar uma célula. Sim. Para conseguir isso, é preciso, todavia, saber dispor de todos esses componentes em uma matriz espacial arquitetonicamente precisa e particular. Uma matriz espacial que também se reproduza junto com a reprodução dos componentes. Nesse contexto, não creio que podemos encarar o problema da reprodução celular como um mero problema de reprodução da informação genética. Isso seria uma abordagem tão incompleta que deixaria de ser pertinente ao organismo.

A reprodução celular requer não apenas a duplicação e a divisão dos componentes celulares, mas também pressupõe que essas células conservem as posições relacionais de toda essa matriz estrutural por meio da qual se produz o metabolismo. Quais dos componentes que estão aí participam do processo de reprodução da célula? Na realidade, todos eles. E, ademais, não tomam parte como componentes separados. Na realidade, não poderiam participar separadamente, porque estamos tratando de sistemas; e suas propriedades, como discutimos anteriormente, não estão representadas nas propriedades de seus componentes. Quando a célula se reproduz, está se reproduzindo um sistema, ou seja, uma trama de relações, uma matriz de relações entre componentes.

Não é aleatória a separação das organelas, de integrinas, do citoesqueleto e dos ácidos nucleicos durante o processo de divisão celular. Pode ter sido no passado, mas, enquanto não surgiu uma maneira de estabilizar tudo isso transgeracionalmente, não surgiram linhagens de seres vivos. Os organismos primitivos, contudo, fizeram da reprodução parte de seu modo de vida, e, então, formaram-se linhagens. Tudo mais dependeu disso, e, nesse caso, estamos falando de um ser vivo dotado de uma estabilidade transgeracional de sua organização.

Bem, essa é a situação essencial com relação à reprodução: ela se dá com *conservação* da *organização*. Mas voltemos ao caso da herança, que é a semelhança estrutural entre o descendente e o ancestral. A herança é *consequência* da reprodução. Ainda na figura 1, em que momento dizemos que a garça se reproduz? Quando posso dizer: este é meu filho, tem meu nariz, os olhos da mãe. Quando posso dizer isso? Certamente que não podemos dizer isso quando olhamos o embrião. Notamos as semelhanças quando comparamos organismos no mesmo estágio do ciclo reprodutivo. Então, a herança é o *resultado* desse processo de desenvolvimento. O que chamamos de herança – “Esse menino herdou o nariz do avô!” – surge quando comparamos momentos semelhantes do ciclo, de forma que ela é essa *relação* que surge como consequência de uma história epigenética.<sup>4</sup> Quer dizer, as ontogêneses são semelhantes e resultam em realizações estruturais suficientemente parecidas para que possamos dizer que, em algumas das características desse fenótipo, há uma associação ou semelhança entre o ancestral e o descendente, mas se parece também com o ancestral de um outro bicho: tem os olhos da mãe, o nariz do pai.

A questão interessante é, portanto, estabelecer: Como se determina o curso que segue essa história de desenvolvimento? É uma pergunta difícil de responder em termos mecanísticos. Pareceria que ela requer uma resposta teleológica, porque confundimos, frequentemente, os processos com seus resultados. Interessante, ocorre o mesmo com o tema da adaptação. Por exemplo, diz-se que o ultrassom que o morcego emite é *para* capturar insetos no escuro

---

<sup>4</sup> Epigênese, aqui, é um termo empregado em seu sentido original, quer dizer, o avesso da pré-formação, uma história que se constrói a cada momento – gênese sobre gênese (*epi* + *genesis*). Essa metáfora de construção histórica não deve ser confundida, aqui, com o uso recente do termo epigenética, que se refere especificamente aos padrões de metilação e acetilação da cromatina.

da noite. Claro, porque não vejo morcegos a emitir ultrassons em contextos que não sejam da captura de insetos noturnos. Pensa-se assim: os morcegos emitem ultrassons durante a noite e capturam insetos que fazem parte de sua dieta; então, isso explica características do morcego que o diferenciam de outros animais. Dessa maneira, conclui-se rapidamente: tais ultrassons existem *para* capturar insetos noturnos. Há uma tentação muito grande de se pensar assim, de maneira finalista, como se o organismo fosse formando um coração *para* bombear o sangue e dar cabo da perfusão dos tecidos.

É *como se*, vejam bem, *como se* o resultado interviesse na direção do processo. Aqui está o morcego a emitir ultrassons. Quem mais os emite? E, veja, tudo o que se passou ao morcego é maravilhoso. Há morcegos nos quais o rosto se deformou *para* tornar maiores as orelhas; outros em que a face se tornou menor *para* aumentar a distância interaural; modificações totais do rosto *para* tornar o animal capaz de emitir os ultrassons. Há muitas modificações na estrutura auditiva do cérebro médio e do cérebro anterior associadas a todo o processo de fazer distinções entre diferenças interaurais. É único, o cérebro do morcego.

Há, pois, uma tendência a dizer: o resultado é parte do que se passa. As mudanças partem daqui *para* chegar ali. E, então, damos conta de que isso é teleológico, é uma ideia finalista que nos coloca fora da operacionalidade sistêmica, biológica. Enfim, invocar o futuro para explicar o passado não faz parte da Biologia. Mas, então, como explicar isso? Não é menos metafísico dizer que existe um componente especial (DNA) no ovo que contém e explica como chegamos à forma adulta. Essa é, no entanto, a resposta da Biologia oficial.

Notem como é elegante a forma – epigenética – pela qual Aristóteles explicava essas coisas, porque há essa outra opção, que Aristóteles negava: o pré-formacionismo, a ideia de se pensar que o animal já está inteiro, em miniatura ali no início. De onde acham vocês que vem o termo “desenvolvimento” (*desarollo*, desdobramento)? É um termo transformista. Supõe que existe aí no ovo um bicho miniaturizado, que cresce, desenvolve-se. A expressão “evolução” quer dizer a mesma coisa. É como um desabrochar; é como a flor que está no botão e se abre.

Aristóteles negava isso, porque ele havia observado o desenvolvimento do pinto, notado que o coração surge primeiro e,

depois, aparece o cérebro; posteriormente, formam-se os órgãos sensoriais, o fígado e o sistema digestivo. Os órgãos não estão contidos no ovo, mas vão surgindo em um processo. E chamamos a esse processo de epigênese, que quer dizer o seguinte: que o ser não está contido no ovo, mas sim, que surge *historicamente*. Muito elegante. Surge, não está pré-formado. Aliás, desponta na história. Mas por que a história segue esse curso e não outro? Se não tenho notocorda, não posso ter tubo neural; se não tenho tubo neural, não posso ter cérebro; se não tenho cérebro, esse passarinho não aprende a cantar; se não canta, não encontra um parceiro sexual e, sem esse encontro, não produz ovos. Vejamos a história ao revés: cantar exige o cérebro, que exige a notocorda, que se forma no ovo, e o ovo requer o passarinho. É um ciclo. O ovo é condição de existência do pássaro, que, por sua vez, é condição de existência do ovo. Como surge isso? Por que a direção é essa e não outra?

O que disse Aristóteles sobre isso? Disse algo muito interessante. Aqui está o ovo, que ele chama de “barro menstrual”, algo que a fêmea produz, que é feminino e desorganizado. O espermatozoide entra aí, e *organiza* o barro menstrual, confere-lhe *organização*, é a causa *formal*; dá-lhe a forma, *informa-o*. Concede *forma* a esse tecido menstrual. Há algo no espermatozoide que tem a capacidade de transformar esse ovo e colocar em movimento esse processo. Então, no momento da reprodução, isso que era um caos adquire uma forma que é ativada por esse agente formal.

Quer dizer que há um agente, ou um componente aqui, que contém a propriedade de dirigir o processo do desenvolvimento. Isso lhes parece, de alguma maneira, familiar? Como se chama modernamente isso? O agente que dá a forma de Aristóteles chama-se, atualmente, *informação genética*. Quer dizer que estamos dizendo agora o mesmo que dizia Aristóteles há mais de dois mil anos. Há um componente que tem a propriedade de mudar os demais componentes sem mudar a si próprio; ademais, porque ele não muda quando é acionado. Quer dizer, é uma maneira mais sofisticada de se falar sobre uma causa formal; está contido de certa maneira, não intacto, mas sim em potência nesse material genético, nesse DNA, tido como agente *informador*. E, na Biologia, não nos agrada o pré-formacionismo, parece-nos ridículas as ideias dos “embriões miniaturizados”. Mas essa ideia, esse agente *informador*, não é muito diferente. Está-se perdendo aqui, exatamente, a natureza histórica dessa situação.

O que se vê habitualmente com a abordagem do programa do desenvolvimento é que há um estado genético-1, que determina um estado fenotípico-1, e esse estado genético passa a um segundo, que, por sua vez, determina um estado fenotípico-2; e, então, essa sucessão fenotípica vai seguindo uma sequência e um desdobramento de um programa gênico, que contém em cada instante o instante seguinte. A pergunta que não se faz é: Por que isso está voltado diretamente para o estado final? Ou, por que isso segue esta sequência? Dito de outro modo, se o desenvolvimento fosse meramente um trânsito para a etapa adulta, então poderíamos formar o fígado, o coração e o cérebro, separadamente, e, em um último momento, juntar todas essas coisas e ter um organismo; mas isso não se passa. Não ocorre justamente porque o processo não é dirigido por um agente externo para um fim específico, no caso o organismo adulto.

A notocorda *induz*, nos termos da embriologia clássica, a invaginação do tecido ectodérmico da qual vai surgir o tubo neural. Se não há notocorda, não há tubo neural. Se essa interação tissular não se dá, esse resultado não ocorre.

Essa é uma situação *sistêmica*. E como tal, o que se passa a cada um dos componentes depende da relação que têm com os outros componentes da rede. Uma mudança em um deles será espúria e vai ter uma consequência deletéria se ocorrer independentemente das mudanças no contexto sistêmico inteiro.

Vou dar-lhes um par de exemplos da Biologia do Desenvolvimento. Vamos supor que eu tome um ovo de anfíbio, quando está no estágio de duas células, e mate uma delas, mas a deixo acoplada à célula sobrevivente; surge um embrião que é metade de um anfíbio. Se, no entanto, separo completamente as duas células, surgem dois anfíbios normais. Isso ocorre porque nessa interação entre as duas células, a sobrevivente, que permanece acoplada à célula morta, olha para o mundo através do contato com a membrana da outra célula. Então, a dinâmica de transformação que fica nessa célula depende da interação com a outra.

Os embriões de mamíferos, ao chegarem ao estágio de 16 células, compactam-se. E, quando o fazem, separam o meio interno do externo (ou melhor, cria-se o meio extracelular); daí em diante, o embrião começa a comportar-se como um organismo. Mas que se compacte como uma mórula é decisivo para o desenvolvimento que segue, porque, em seguida, formam-se as capas celulares externas, e

se constitui uma massa tissular interna; da externa, estruturam-se os anexos embrionários; da interna, forma-se o embrião. Dá-se, com efeito, uma segmentação parecida em todos os amniotas, um tipo de segmentação que é típico deles. No entanto, a formação de uma mórula depende das condições físicoquímicas do meio, das interações desse embrião com o mundo onde está; das propriedades físicoquímicas do ovo e do útero.

Vocês conhecem bichos que põem seus ovos em qualquer lugar? Onde os bichos põem seus ovos? Uma ave os põe em um ninho similar àquele de onde saiu. A construção de um ninho demanda muito trabalho. Sim, porque a condição de início dessa história, o nicho no qual o ovo repousa ao início dessa história forma parte da determinação do processo de herança. Esse ovo não pode ser colocado em qualquer útero: ele tem que ser posto em um lugar em particular. Assim, se um ovo humano é posto onde saem os humanos, então vai resultar um ser humano dessa história; caso fosse colocado em outro lugar, por exemplo, um ovo fecundado de humano no útero de um gorila, provavelmente resultaria noutra coisa. Nesse caso, o lugar em que o ovo está colocado faz parte da herança do humano, como consequência do processo de desenvolvimento, tanto no caso humano, quanto no caso dos pássaros ou de qualquer outro bicho.

Outra situação interessante se passa no desenvolvimento dos ovos dos anfíbios. Seus ovos são anisotrópicos, ou seja, têm uma concentração diferente de proteínas em seus dois polos. Dentre o que está distribuído assim, desigualmente, estão fatores de transcrição, que regulam a expressão diferencial do genoma ao passo que o ovo vai se dividindo. Mas de que maneira se divide? Não o faz arbitrariamente, porque o lugar onde penetra o espermatozoide na região equatorial do ovo determina o eixo crânio-caudal e dorso-ventral dos amniotas. Desse modo, no lugar onde o espermatozoide penetra inicia-se um movimento diferente no citoplasma que ativa todo o desenvolvimento, além de determinar os eixos do embrião. O espermatozoide pode inserir-se em qualquer lugar da zona equatorial, mas o ponto onde penetra se torna definitivo, porque esse lugar determina a direção que vai tomar todo o processo de desenvolvimento.

Com efeito, no fundo, esse processo lida com um DNA que é totipotente, e capaz de expressar qualquer rede proteica, em qualquer das células dos numerosos tipos celulares que vão aparecer aí. E o que é preciso é diferenciar o citoplasma de forma que as leituras que

se façam desse DNA sejam diferenciadas, segundo a diferenciação que foi realizada nesses fatores de transcrição no citoplasma em um momento inicial do desenvolvimento. Nos momentos seguintes, as interações celulares que vão passando na história do desenvolvimento contribuirão para diferenciar a rede dos fatores de transcrição que determinam a rede genética que mobiliza uma maquinaria proteica e enzimática particulares em diferentes tipos celulares.

E o DNA participa disso? Evidentemente, e vimos de que maneira toma parte. Com efeito, participam o citoplasma, a condição histórica, e a relacional. Mais relevante é que essa história da ontogênese é uma “*deriva*”. E dizer isso representa que *cada instante é o ponto de partida para o próximo instante*. Quer dizer, isso não segue uma direção predeterminada. Mencionamos “*deriva*”, em alusão à espontaneidade de um barco ébrio, no mar, sem timoneiro ou carta de navegação que o guie a um destino. O curso se constrói momento a momento, como consequência do determinismo estrutural e das interações entre o sistema e o mundo em que está se realizando neste momento. Como consequência, não podemos dizer que um barco à deriva se aproxima ou se afasta de algum lugar, porque esse ponto de chegada jamais atuou como referência para as circunstâncias que o levaram até ele.

Quero dar-lhes um exemplo de que gostam, para que apreciem bem o que agora coloco. Como se determina a assimetria nos embriões de todos os cordados? Vocês já ouviram falar no estágio filotípico dos embriões dos cordados? Aí, há o embrião com arcos branquiais, somitos, a organização segmentar, o tubo neural e a cauda. Ele está cheio de assimetrias: o coração e o baço estão posicionados mais para um lado; o fígado, para a direita; as alças intestinais estão voltadas de certa maneira; o sistema nervoso tem muitas assimetrias que se desenvolvem de uma maneira fantástica. Em um estágio inicial do desenvolvimento, esse embrião tem, em sua cauda, um epitélio ciliado, que se desenvolve inicialmente. Com seu batimento, que é sempre no mesmo sentido, esses cílios geram uma corrente líquida ascendente, que é lateralizada, fica mais à esquerda que à direita. E, nessa corrente, estão fluindo muitos fatores de transcrição e peptídeos; e, então, criam-se estados diferentes nos dois lados do embrião. Um pequeno motor, uma bomba, que irriga diferencialmente o lado esquerdo do embrião, e isso transporta secreções que têm efeitos diferentes sobre o desenvolvimento. Com efeito, isso pode ser alterado, resultando em animais com o coração mais à direita, e assim por diante.



Sim, claro que há genes, e eles têm a ver com a expressão do epitélio ciliado, e tudo mais. Todavia, resulta que o efeito lateralizador não depende apenas da expressão dos cílios, pois depende também da região onde se expressa, requer a mistura de tipos de moléculas que vão ser carregadas nesse momento do desenvolvimento embrionário, tal que essa corrente líquida adquire certo fluxo e não outro. Caso esses mesmos cílios fossem expressos em outro momento do desenvolvimento, não resultariam nesse efeito. Quer dizer, o embrião trabalha ativamente na determinação da polaridade de seu próprio desenvolvimento.

Há infinitos exemplos desse tipo. Que a coruja consiga capturar sua presa em completa escuridão por utilizar seu ouvir é outro exemplo trivial dessa natureza. Aí está a coruja pousada, de olhos abertos, mas sem enxergar nada na escuridão completa, e surge um camundongo no solo abaixo, com suas vibrissas e seu epitélio olfativo, com seus movimentos intermitentes entre as ervas rasteiras, em busca de algo para comer. A coruja volta a cabeça em sua direção, focaliza no camundongo seus olhos, que não estão a enxergar coisa alguma, cegamente; quando tem o animal no centro de sua mirada, em suas duas fóveas, deixa-se cair e captura o animalzinho. Podemos colocar lentes nos olhos dessa coruja durante o desenvolvimento; lentes tais que o que a coruja vê esteja desviado por alguns graus, mas mesmo assim a coruja aprende a caçar no escuro. E sabem como faz isso? Orienta a mirada para a direção desviada, mas quando salta, corrige esse desvio pelo mesmo ângulo.

Há um mapa de projeções viso-auditivo-motoras, no colículo superior, que influencia a rede espacial apropriada a essas condutas. E como se desenvolve esse mapa? Surge na experiência do viver do animal. Então, em certo sentido, a estrutura do sistema nervoso está mudando continuamente, como parte de seu processo de desenvolvimento, e muda de um modo que está associado à interação do animal com o mundo. Não são os genes que fazem isso. O que faz com que a estrutura do sistema nervoso seja uma, e não outra, é o padrão de atividade que o animal desenvolve em sua relação com o mundo. Se isso não fosse assim, não haveria aprendizagem. Todavia, isso se passa não apenas no período de vida livre, mas também no período embrionário. Como já conversamos sobre isso, se bloqueio com curare os movimentos do pinto dentro do ovo, ele nasce deformado.

Posso, então, dizer que estamos em uma deriva estrutural? Sim, porque esse embrião que está no ovo não tem “uma tendência” a se



transformar no adulto. Não está dirigido para lugar algum, não tem um rumo. Não contém um componente que o oriente através desse processo.

Reparem nas transformações estruturais. Evidentemente, vocês têm uma estrutura, que difere em cada um de vocês, e, se vou examinar o sistema nervoso de pessoas diferentes, vou encontrar sistemas diferentes, que têm peculiaridades associadas à sua individualidade, de uma maneira que depende da vida, da história vivida de cada um. E, também, vou encontrar que a maneira pela qual um sistema nervoso difere do sistema nervoso deste outro está associada à história que foi vivida.

Se você não pudesse ter o seu sistema nervoso agora, não poderia ser quem é. Mas, por acaso, você vinha pela vida decidido a ser quem é agora? Quando nasceu, você pensou: “Ah, no dia 21 de agosto de 2006, estarei sentado nessa terceira fila ouvindo uma conversa sem sentido sobre o desenvolvimento biológico!”. Pensou isso? Claro que não. Mas como chegou aqui então? Pense por um momento: qualquer coisa que diferisse das que se passaram com você faria com que você não estivesse aqui. E não é trivial a implicação que tem tudo isso, porque quaisquer duas pessoas têm estruturas diferentes que as tornam particulares. Sua estrutura biológica é consequência da história individual que viveram. E, ainda assim, essas histórias não seguiram e não estão seguindo um curso; o que seguem se determina momento a momento. E é tal que a estrutura que o animal tem a cada instante é a única que pode ter e é adequada à realização de seu viver nesse instante.

Digamos assim: ao observar a biologia, vou ver finalismo, fatores mágicos, até que me aperceba de que o curso dessas transformações se determina na história contingente de interações do animal com o mundo. O que limita isso é a manutenção da congruência com o mundo (que chamamos adaptação), porque, se esta se perde, o bicho morre. Quero ressaltar, portanto, que a adaptação, essa correspondência com o mundo, é uma condição de existência. Assim, todas as mudanças que encontramos se dão enquanto permitirem a continuação da realização dessa adaptação do bicho com seu mundo. Então, o organismo modifica-se seguindo sua história de relações que estabelece. Relações estas que, por sua vez, são determinadas pela estrutura do organismo naquele dado momento. Isso é o que ocorre no processo de aprendizagem, em vida livre. E o que se passa no embrião é igual. Quando dois embriões são iguais e seguem uma história igual, permanecem sendo a mesma coisa.

O desenvolvimento é um processo ativo que se conserva geração após geração; logo, a reprodução requer a conservação desse processo. A reprodução é conservadora, caso contrário não seria um produzir *de novo*. Evidentemente, ela admite mudanças, mas é essencialmente um processo de conservação. O produzir de novo consiste na repetição de um processo de deriva estrutural na ontogênese, a reprodução de uma epigênese que tem como consequência um curso de transformações plásticas. Então, a conservação dos momentos estruturais nessa história é ativa, é consequência da realização da história. Não é uma coisa que ocorra por si mesma.

Essa é uma abordagem que trata a reprodução como um modo de limitar as mudanças estruturais que são possíveis no rumo do curso de transformações da estrutura inicial. São muitas as possibilidades de mudança. A reprodução assegura as condições que tornam possível a repetição da história ontogênica da qual resulta o embrião e, posteriormente, o adulto. Os órgãos e o organismo se formam juntos, na realização do organismo como uma totalidade em um mundo; uma totalidade que é o limite e a referência para a mudança dos componentes estruturais, dos órgãos. Na história filogenética, o cérebro surgiu com os animais cerebrados; junto com eles, não com independência deles. E, na história ontogenética, passa-se exatamente a mesma coisa.

Na figura 4, podemos visualizar conceitualmente a questão desta maneira: na representação circular do organismo, na esquerda, temos o ovo; e, a partir disso, há um espectro de possíveis estados epigenéticos. E como surgem esses diferentes estados epigenéticos? Cursando diferentes histórias de interação organismo/mundo. Se a história que sigo, se o ovo que foi posto repete a história do progenitor, temos reprodução.

Suponhamos, então, que todos os cursos que vamos aceitar como a variabilidade intrínseca da espécie surgem epigeneticamente, e, se mudamos as condições iniciais da deriva ou as modificamos em qualquer momento, o curso pode tomar outra direção. E o resultado pode ser diferente no sentido de que, se voltamos ao ponto inicial, já não se reproduz o curso original. O que se passa nessa figura pode ser visto como uma limitação dos caminhos possíveis, como consequência da repetição de uma história de deriva estrutural. E, ao mesmo tempo, passa-se outra coisa interessante. O que se vai conservando é uma limitação do que pode ser admitido como mudança. Caso uma mudança

na relação organismo/mundo se conserve transgeracionalmente, isso poderá resultar em especiação (filogênese).

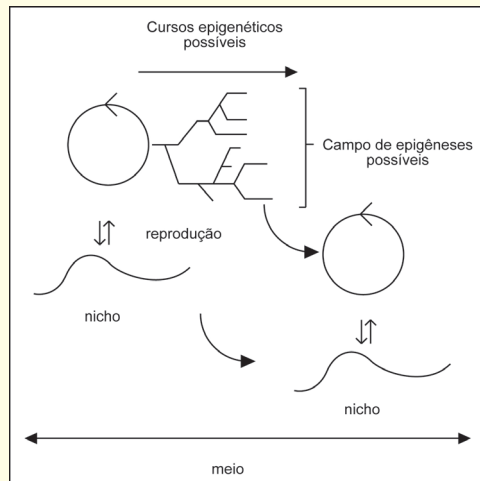


Figura 4 – Reprodução sistêmica: a estrutura inicial total determina o campo de epigêneses possíveis que um organismo pode seguir em sua ontogenia, de acordo com as relações que estabelece com seu mundo. Caso essas relações com o mundo sejam conservadas e recorrentes, e, portanto, o mesmo curso epigenético for seguido, esse processo resulta em reprodução (MATURANA; MPODOZIS, 1992, 2000).

O que representamos nesse esquema é o resultado de certos modos de realização organismo/mundo. Os diferentes seres vivos, representados circularmente nessa figura, são resultados da realização de um modo relacional. Se mudarmos a história de relações, muda-se, por conseguinte, o resultado.

Tentarei abordar isso através de exemplos claros. Suponhamos que uma tartaruga esteja em seu hábitat particular há duzentos milhões de anos. Muitas linhagens se extinguíram, outras se formaram, mudou a paisagem, os continentes se separaram, a água dos oceanos esfriou, depois esquentou, saíram vulcões, e aí estão as tartarugas, bastante conservadas em sua forma e em seu modo de viver. Não mudou nada no mundo das tartarugas; o “tartaruguear”<sup>5</sup> continuou o mesmo. As

<sup>5</sup> Neologismo empregado aqui no sentido de transformar o substantivo tartaruga em verbo – ações, modo de viver, num ser. Uma alusão a processos.

mudanças no meio foram catastróficas; caiu um meteoro, mas, do ponto de vista das tartarugas, não aconteceu nada. O que importa não é o meio, mas sim a relação que o organismo estabelece com seu meio, e se essa interação seguir se realizando igual, nada muda. A tartaruga resulta do tartaruguear. É a realização do modo de vida “tartaruga”, é a relação organismo/mundo, organismo/nicho que resulta na tartaruga. Enquanto essa realização particular seguir se realizando, não importa nada que ocorra no ambiente: haverá tartarugas aí.

E tudo o que mudar na tartaruga muda em torno da conservação dessa relação. Poderão surgir escamas maiores, por exemplo. Outro dia, tivemos longas conversas sobre a formação das placas ósseas das tartarugas, pareceria ser um processo muito complexo, mas, na verdade, isso se realiza por uma modificação bastante simples na epigênese. É um único deslizamento, requer uma modificação na direção de um único fluxo de migrações celulares. Muda o eixo dessa migração, e resulta que a cintura escapular fica por dentro das costelas. Então, as costelas se formam entranhadas na derme e, por isso, calcificam-na, formando aquela carapaça óssea típica das tartarugas. É algo muito simples em termos da dinâmica do desenvolvimento; no entanto, tem uma enorme consequência fenotípica. O mesmo se passa com o desenvolvimento das extremidades. Enfim, podemos ter inúmeros exemplos da natureza epigenética, quero dizer, histórica, do processo de desenvolvimento.

Qualquer aspecto do desenvolvimento que examinemos mostra essa natureza relacional, sistêmica, do processo e do resultado. Isso não envolve retirar a participação do DNA. Evidentemente, os ácidos nucleicos participam, como tomam parte tantas outras moléculas que estão aí.

Há outro ponto interessante, que é a questão recapitulativa desse nexos que se observa na ontogênese. Isso que, tipicamente, se vê conservado no estado flotípico de todos os cordados. Desenvolvem-se primeiro as características gerais, e depois as derivadas, e disso surge a ideia de que os estágios iniciais do desenvolvimento têm que ser muito conservados. Todavia, se analisarmos os modos iniciais de desenvolvimento das linhagens dos vertebrados, anteriores ao estágio flotípico, constatamos que são muito diferentes uns dos outros. Os amniotas se segmentam de uma maneira; já os anfíbios, de outra; os peixes têm vários modos distintos de segmentação. Dessa forma, pareceria que o início tem que ser muito rígido, mas resulta que não:

o início é muito plástico. Há plasticidade em todos os momentos do desenvolvimento e, particularmente, nos momentos iniciais. Assim, clivar dentro de um ovo e clivar em vida-livre, são coisas diferentes, obedecem a restrições distintas. Um ovo amniote não tem que interagir com um meio externo variável, pois está encerrado em uma casca. Então, isso estabelece condições muito centrais no desenvolvimento. Não é certo que o desenvolvimento seja um processo fixo, ainda que seja recorrente. Há plasticidade em todos os momentos.

O tubo neural pode formar-se de várias maneiras diferentes. Às vezes o faz por cavitação, outras vezes por invaginações. Em um mesmo bicho, a parte mais caudal se forma por cavitação e a parte mais rostral, por invaginação. Então, no mesmo bicho, temos duas formas de tubo neural que não são homólogas; uma das regularidades se encontra nos peixes e outra nos anfíbios. Há plasticidade nos modos de desenvolver, pois os caminhos do desenvolvimento têm plasticidade em todos os momentos. E isso é o que permite essa maravilhosa diversidade de linhagens de seres vivos.

## Referências

HÄMMERLING, J. Über formbildended Substanzen bei *Acetabularia mediterranea*, ihre räumliche und zeitliche Verteilung und ihre Herkunft. *Wilhelm Roux Arch. Entwicklungsmech. Org.* n. 131, p. 1-82, 1934.

MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. *Origen de las especies por medio de la deriva natural*. O la diversificación de los lineajes a través de la conservación y cambio de los fenótipos ontogênicos. Santiago: Museo de Historia Natural, 1992.

MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. The origin of species by means of natural drift, *Revista Chilena de Historia Natural*, n. 73, p. 261-310, 2000.

## Epigênese

JOÃO FRANCISCO BOTELHO

Considerações históricas do debate “pré-formacionismo *versus* epigênese” e suas consequências para a biologia evolutiva

O tema que discutirei está em voga. Discutirei como a relação entre evolução e desenvolvimento é abordada por diferentes perspectivas teóricas. Procurarei contextualizar e comparar a atual abordagem desenvolvimental da evolução, chamada Teoria de Evo-Devo, com duas outras abordagens mais heterodoxas – a Teoria da Deriva Natural e a Teoria dos Sistemas de Desenvolvimento. Argumentarei que uma reflexão histórica, distante da atual voga, pode esclarecer a origem de algumas das divergências que existem entre essas perspectivas. A Teoria da Deriva Natural e a Teoria dos Sistemas de Desenvolvimento são menos conhecidas entre biólogos. A Teoria da Deriva Natural é discutida principalmente no Chile e entre autores interessados em biologia teórica (ETXEBERRIA, 2004; VARGAS, 2005). Da mesma maneira, a Teoria dos Sistemas de Desenvolvimento é bastante conhecida e discutida entre filósofos da Biologia, mas ignorada por biólogos em geral (STERELNY; GRIFFITHS, 1999; ROBERT et al.,

2001). No entanto, o desconhecimento dessas abordagens por parte dos biólogos empíricos não se deve a uma incompatibilidade teórica. Pelo contrário, se acompanharmos a história da Biologia Evolutiva nos últimos trinta anos, verificaremos que ela está se aproximando de abordagens mais sistêmicas e se afastando do reducionismo neodarwinista.

O neodarwinismo pode ser brevemente descrito como extrapolação dos modelos matemáticos da Genética de Populações e suas premissas a outros domínios da Biologia. Algumas das premissas do neodarwinismo que eu quero destacar são: o entendimento de que a herança é realizada pela transmissão dos genes; que o desenvolvimento resulta da expressão destes genes; e que o processo evolutivo é consequência da variação populacional das frequências gênicas.

A Evo-Devo se origina de duas vertentes – uma empírica e outra conceitual. A partir da década de 1960, o neodarwinismo começou a enfrentar alguns problemas empíricos. Por exemplo, Kimura, comparando as mesmas proteínas em distintos vertebrados, propôs que a evolução nucleotídica segue um padrão neutro, isto é, o principal direcionador da evolução gênica não é a seleção natural positiva, mas a variação aleatória (KIMURA, 1983). A proposta de Kimura não parece muito revolucionária à luz da Biologia pós-genômica, quando sabemos que todos os animais – incluindo medusas e esponjas – compartilham cerca de 75% dos seus genes. Mas foi realizada em um período em que se acreditava que “a busca por genes homólogos é inútil, exceto em organismos muito aparentados” (MAYR, 1966). Desde a proposta original de Kimura até os dados pós-genômicos, tornou-se claro que descrever o processo evolutivo como o surgimento de genes para fenótipos é incoerente. Uma das raízes da Evo-Devo é justamente essa necessidade de apreciar o efeito desenvolvimental dos genes. Ao contrário do neodarwinismo, baseado na Genética clássica, a Evo-Devo, baseada na Genética molecular, descreve o processo evolutivo em termos da variação espacial e temporal da produção de proteínas. Como exemplo, cito um trabalho de Abzhanov e colaboradores (2006) que investiga os fenômenos moleculares subjacentes às variações dos bicos dos tentilhões de Darwin. O trabalho descreve a variação do comprimento e altura do bico em termos do território de expressão de Calmodulina e da proteína morfogenética óssea-4 (BMP4, do inglês, *bone morphogenetic protein-4*), respectivamente, e não mais em termos de genes para bicos curtos e genes para bicos largos. Nesse

caso, o gene se converte em uma entidade menos pré-formacionista, isto é, deixa de ser “gene *para* a característica” e passa a ser um “gene desenvolvimental”.

O que se percebe na Evo-Devo é um interesse nos fenômenos desenvolvimentais e morfológicos. Em parte como consequência da transformação da Genética em uma “Biologia molecular do núcleo”, estreitamente associada à Biologia Celular e à Biologia do Desenvolvimento, surgiu a necessidade – e possibilidade técnica – de abrir a “caixa-preta” do desenvolvimento para entender o curso da transformação evolutiva. Dito de outra maneira, a biologia evolutiva julgou relevante investigar o que se passa entre a primeira célula e o organismo maduro<sup>6</sup> e não mais apenas jogar com a distribuição de partículas determinantes da morfologia.

A outra vertente da Evo-Devo, que chamo de conceitual, partiu de autores insatisfeitos com a perspectiva reducionista, pré-formacionista e panadaptacionista hegemônica nas décadas de 1960-1970. Entre os esforços pioneiros neste sentido, o livro de Stephen Jay Gould, *Ontogeny and Phylogeny* (GOULD, 1977), é reconhecido como um marco. Há uma passagem no seu prefácio que ilustra bem o contexto teórico do período: Gould inicia seu livro em tom defensivo, dizendo que vai abordar um assunto “maldito”, e que seus colegas, embora receptivos à possibilidade de paralelos ente ontogenia e filogenia, reconheciam o “tabu científico” que havia sido criado em torno do tema. Passados mais de trinta anos, o interesse excêntrico de Gould é o principal programa de investigação da Biologia Evolutiva. Autores como o Rudd Raff (1996), Arthur e Brian Hall (1998), Scott F. Gilbert (GILBERT et al., 1996) fizeram da Evo-Devo uma disciplina consolidada. No entanto, a despeito de importantes avanços teóricos obtidos com a Evo-Devo, eu diria que houve um “endurecimento” teórico, similar ao que Gould descreve para o neodarwinismo (GOULD, 1983). A Evo-Devo nasceu discutindo sobre *Bauplan*, macroevolução, plasticidade fenotípica, mas hoje se vê, nesses autores, apenas a busca de genes desenvolvimentais, padrões de expressão de genes *Hox*, etc.;

---

<sup>6</sup> Minelli (2003) chama a atenção para o fato de que a Biologia Evolutiva é adultocêntrica: uma Biologia em que tratamos de compreender simplesmente a vida adulta. Poucas espécies podem, no entanto, de fato, apresentar uma vida adulta, pois raras espécies param de crescer e, então, morrem quando começa a senescência. Árvores, fungos, alguns répteis e outros exemplos crescem indefinidamente.



isto é, com algumas exceções, a pesquisa está cada vez mais estreita novamente. E, de modo geral, a Evo-Devo acabou sendo efetivada como algo muito próximo à Genética molecular.

Por outro lado, a Evo-Devo comparte algumas premissas teóricas importantes com o neodarwinismo. Essa abordagem permanece presa a dicotomias como “desenvolvimento x hereditariedade”; “transmissão x hereditário”; “inato x adquirido”; “núcleo x citoplasma”; “ontogenia x filogenia”. Dicotomias estas que não se encontram nem na Teoria da Deriva Natural nem na Teoria de Sistemas de Desenvolvimento, como será exposto posteriormente. Nesse contexto, agrada-me uma citação que deixa muito evidente a presença dessa dicotomia na Evo-Devo: “Biologia do desenvolvimento e biologia evolutiva são duas disciplinas que exploram mudanças morfológicas dos organismos no tempo. No entanto, o desenvolvimento é geneticamente programado e a evolução é não programada e contingente” (RAFF, 2000, p. 74). É essa dicotomia, que vê o desenvolvimento como algo programado e a evolução como algo dependendo do acaso e da necessidade, que eu penso que deveria ser removida da Biologia moderna.

### Herança como desenvolvimento e desenvolvimento como herança

Se vocês acham que abandonar essas dicotomias é inviável, argumento a meu favor que elas não são tão antigas quanto parecem, surgiram no fim do século XIX. A figura 5 mostra sua formulação mais conhecida – a separação soma-germe de Weismann-Wilson e sua versão molecular de Maynard-Smith.

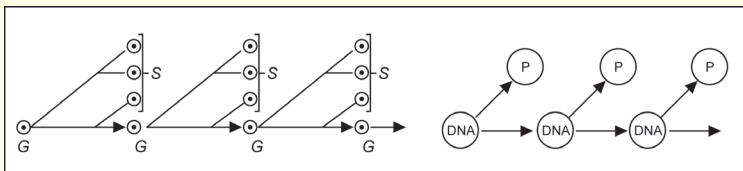


Figura 5 – Painel esquerdo: Representação esquemática da teoria de separação germe/soma de Weismann (modificado de WILSON, 1896, p. 13). Painel direito: Representação moderna do paradigma weismanniano, o dogma central (modificado de MAYNAD-SMITH, 1965, p. 67).

Essas concepções pressupõem a existência de um material hereditário, uma ideia que surge no fim do século XIX (ainda que

possamos achar raízes dessa noção ainda mais longe). Chega a ser cômico se formos listar o número de partículas hereditárias pensadas e propostas no século XIX. Praticamente, cada autor propôs a sua própria partícula hereditária. Mas, além da anedota, a genealogia conceitual dessas partículas é reveladora, pois suas propriedades hereditárias sofreram uma evolução histórica que, cada vez mais, assemelhou-as às propriedades do gene. Spencer (1864), por exemplo, propôs, em meados do século XIX, a existência de unidades fisiológicas dentro de cada célula que representavam a forma do organismo. Darwin (1883), por outro lado, postulou a existência de gêmulas que representavam as células que as continham. Durante a reprodução, as gêmulas migravam e se acumulavam dentro das células germinativas. A transmissão e distribuição dessas gêmulas explicava a herança e o desenvolvimento. Posteriormente, Weismann (WEISMANN, 1893) propôs que partículas hereditárias estavam morfológicamente separadas do soma, isoladas no germe. No lugar de uma coleta e redistribuição das partículas, propôs um isolamento morfológico do germe. Ademais, Weismann, entre outros, dá um substrato citológico ao conceito de material hereditário ao relacionar as partículas aos cromossomos. Como último exemplo nessa sequência conceitual, Hugo De Vries (1910) propõe que as partículas hereditárias, agora chamadas de pangenes, representavam não mais as células que as contêm, como proposto por Darwin e Weismann, mas características do organismo.

As semelhanças entre as partículas hereditárias especuladas no século XIX e o gene são claras. No entanto, quando lemos livros de história da Genética ou livros-texto de Genética, a origem da disciplina é vinculada a Mendel e à redescoberta de seus trabalhos. Desconsidera-se a contribuição das ideias sobre a existência de partículas hereditárias à maneira da concepção clássica de gene e das premissas ontológicas da Genética clássica.

E o que essas premissas representam se não uma versão moderna de pré-formação? Digo isso não apenas como uma analogia superficial. Era debatido no fim do século XIX se teorias como as de Weismann, De Vries e outros eram pré-formacionistas. Por exemplo, o título do livro de Oscar Hertwig: *Pré-formação versus Epigênese, o grande problema da Biologia hoje* (1896). Existia uma discussão entre pré-formacionistas e epigeneticistas no fim do século XIX, mas era um debate distinto daquele sobre homúnculo *versus* matéria disforme que existia nos séculos XVII e XVIII. Não se tratava de tomar a pré-formação como a preexistência

de um homúnculo no espermatozoide, nem tomar a epigênese como a forma originando-se da matéria amorfa orientada por propriedades vitalistas. Já se sabia, nessa época, que se herdava uma organização inicial, que organismos começavam a partir de uma célula e que a diferenciação celular surgia concomitantemente à multiplicação dessas células. Perguntava-se como a forma surgia a partir desses processos de divisão e diferenciação; e, para essas perguntas, foram fornecidas respostas pré-formacionistas ou epigeneticistas.

E o que significa isso? Em uma resposta pré-formacionista a esses processos, o que determina o destino de cada célula é simplesmente a sua constituição interna. Weismann propunha que partículas hereditárias – que chamava bióforos – determinavam o desenvolvimento. Na primeira divisão, distribuíam-se os bióforos para fazer o lado direito e o lado esquerdo, e assim por diante o destino de cada célula estava independentemente predeterminado pela constituição intracelular. Por outro lado, as teorias epigenéticas afirmavam que o destino de cada célula era construído ao longo do desenvolvimento, a partir de sua constituição interna e de suas relações com as demais células. Podemos retomar ao exemplo que o professor Mpodozis abordou anteriormente, sobre o estágio de duas células de um sapo, no qual, se matarmos uma das células e a removermos, a outra célula se desenvolve em uma blástula normal; porém, se deixarmos a célula morta aderida, a outra se desenvolve em meia blástula. Ou, ainda, como fez Driesch, que tomou embriões de ouriço, chacoalhou e separou as duas células resultantes das da primeira divisão, cada uma delas dando origem a uma larva completa. As relações de regulação e compensação que se estabelecem entre as células é parte do processo ontogenético.

Havia, claramente, essa dicotomia, e a Genética reconhece que surgiu da pré-formação. Weismann disse que não entendia por que Darwin incluía uma teoria pré-formacionista, e diz que tentou promover ideias epigeneticistas, mas não conseguiu e acabou por aceitar a pré-formação. Da mesma forma, outros cientistas epigeneticistas também acabaram aderindo a uma concepção pré-formacionista – no meu entendimento por motivos heurísticos, isto é, existia uma dificuldade experimental de abordar esses problemas desde uma perspectiva epigeneticista – a Embriologia não decolou, apesar de suas grandes conquistas.

Por outro lado, a perspectiva pré-formacionista seguiu com a Genética e com a teoria cromossômica da herança, isto é, ao se

associarem os padrões mendelianos com a meiose. E é neste período – início do século – que vemos amadurecer a dicotomia entre herdado e desenvolvido, entre inato e adquirido. Assim como muitos autores, identifiquei também os trabalhos de Morgan como grandes divisores, criadores da dicotomia entre transmissão *versus* desenvolvimento nas Ciências Biológicas do século XX. Inclusive, a história científica de Morgan é muito curiosa: ele era um embriologista, epigeneticista e estudava o tema da regeneração. Foi um dos primeiros autores a usar a ideia de gradientes para explicar o desenvolvimento, mas acabou virando pré-formacionista. A “conversão de Morgan para a Genética”, como é chamada na literatura esta mudança de deixar de lado a Embriologia para fundar a Teoria do Gene, é algo sobre o qual cada autor tem uma opinião. Creio que talvez isso tenha acontecido por motivos heurísticos, como um ato de desespero, após passar 15 anos tentando explicar o desenvolvimento como algo epigenético sem grandes sucessos. Gosto muito desta sua citação:

Para o propósito de uma análise mais precisa, parece desejável nas atuais condições da Genética e da Embriologia reconhecer que o mecanismo de distribuição das unidades hereditárias ou genes é um tipo de processo inteiramente diferente dos efeitos que os genes produzem através da agência do citoplasma do embrião. (MORGAN, 1919).

Com efeito, é como se ele dissesse: vamos agora pesquisar como ocorre a transmissão das características e depois a gente tenta entender a Embriologia. E de fato ele tentou, pois era um embriologista. Chegou a publicar mais tarde um livro chamado *Genética e Embriologia*. Houve, inclusive, o relato de que um embriologista da época lhe perguntou: “Eu li o seu livro e vi a Genética, mas cadê a integração com a Embriologia?”. Morgan teria respondido: “não há integração, eu disse no título: Genética e Embriologia – são duas coisas distintas” – e esses dois temas permaneceram realmente separados!

As consequências dessa separação foram as seguintes: colocar a expressão gênica em uma caixa-preta e estudar apenas como alterações nos cromossomos tinha implicações no desenvolvimento (Figura 6). Surgiram as metáforas da cibernética, das teorias de informação, da informática, o sequenciamento da dupla hélice,

DNA, código genético e todas essas coisas que todos conhecem bem os detalhes.

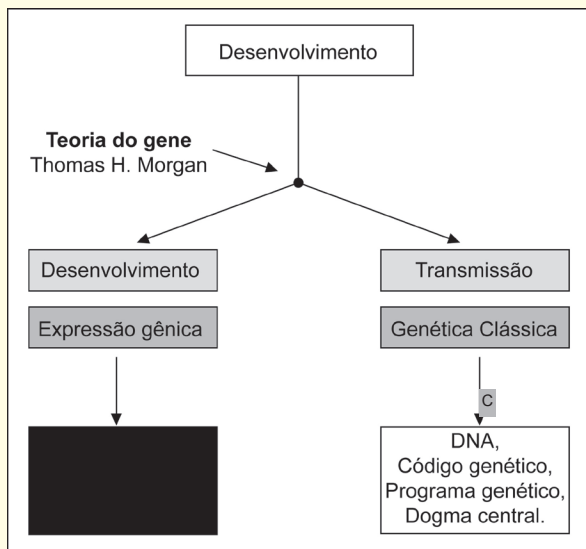


Figura 6 – A conversão de Morgan e as dicotomias na Biologia.

O que acontece com essa história é que, a partir dos anos oitenta do século XX, ela não fica assim tão bem-sucedida. Havíamos começado com a proposta de um gene instrumental – um gene para medir alguma coisa que deve existir no cromossomo; algo que, a partir de testes de ligação, é postulado estar escrito no cromossomo como uma partícula que determina herança; algo que depois é relacionado com o DNA. Vários autores publicam que aquela partícula é uma sequência de DNA que tem a informação para um peptídeo. Acontece que, a partir da década de 1970-1980, surgem muitos fenômenos moleculares que fazem a correspondência entre o gene clássico, e a Genética molecular se torna impossível. Não havia mais como relacionar essas duas coisas. Não existe nada na maquinaria celular que possamos chamar de alelo, apontar “alelo é isso, é esta sequência de DNA” – isso não é mais possível na Genética molecular.

Da mesma forma, um pouco depois, tivemos a explosão da Biologia do Desenvolvimento. A Embriologia finalmente se tornaria molecular e deve muito à Genética, particularmente à Genética do Desenvolvimento e à Biologia Celular.

Passou-se a elucidar como as células se comunicam. O que aquela célula, que permaneceu aderida do embrião de sapo, disse à outra? Agora sabemos que ali há fatores de transcrição, entre outras coisas. Então, inicialmente, tinha-se um gene que era um fenótipo na mosca (Figura 7A); depois se percebe que uma mosca, cujo olho é vermelho, costuma ter certo tipo de cerdas ou costuma ser um macho, o que permite construir um mapa cromossômico. Depois se elucidou a estrutura da dupla hélice, houve uma explosão tecnológica produzida pela biologia molecular, e chega-se agora a um momento em que, se olharmos um gene num livro de Genética, vemos algo como a representação esquematizada na figura 7B – um amontoado de introns, exons, promotor, amplificador; todos emaranhados a fatores ativadores e/ou repressores da transcrição, proteínas que participam do processamento de RNAs, etc.

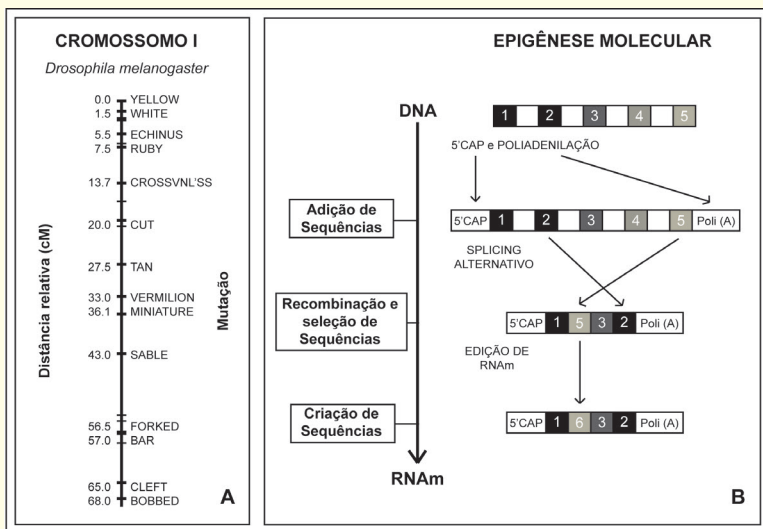


Figura 7 – O gene clássico e o gene molecular. A: localização cromossômica das principais mutações fenotípicas de *Drosophila melanogaster*. Adaptado de Morgan (1928); B: O gene contemporâneo, posto como um processo molecular.

É interessante isso porque, quando olhamos esse objeto molecular, na verdade, não é uma molécula, é uma espécie de processo. Isto é um *gene-processo*! Eva Neumann-Held é uma pesquisadora que trabalha com teoria de desenvolvimento, e ela coloca o gene dessa maneira. Para ela, o gene não é uma entidade, mas sim um processo.

E isso é evidente, o que Mendel viu em suas ervilhas não foi uma entidade, mas sim um processo. E percebam como essa não é apenas uma mudança semântica, e sim algo fundamental, pois, da mesma forma, a herança desse processo requer um processo, não é a herança de uma partícula. Ao refletir acerca da herança, temos que pensar em um processo que recorre a cada ciclo. Como diria Mpedozis, é a herança de uma relação sistêmica entre esses componentes.

Não vou dizer que não se pode mais falar de um gene desse jeito simplificado; algumas doenças realmente mendelizam. Pode-se, ainda, conversar em termos de um “gene do defeito” em algumas circunstâncias muito particulares. Para a Medicina, talvez isso ainda seja importante, mas com muito cuidado, pois, assim, há o risco de conceber um determinismo genético como se ele estivesse numa partícula. Não podemos mais falar que o gene é uma partícula que mendeliza – a gente tem que iluminar a caixa-preta e entender o que acontece: compreender como uma proteína alcança sua estrutura tridimensional e como ela estabelece um enredamento com o sistema do qual participa.

Então, o problema que ainda há na Evo-Devo, mas que a Teoria dos Sistemas Desenvolvimentais e a da Deriva Natural vão além, é a falha em abandonar tudo isso: a ideia de partículas hereditárias, a teoria cromossômica, o mendelismo e o desenvolvimento como pré-formação. Precisamos de um linguajar que explicita a epigênese, largar a bifurcação de Morgan e todas essas outras bifurcações – ver a filogenia como uma série de ontogenias.

O conceito de transmissão está relacionado com a ideia de programa genético. Portanto, não há mais sentido em abordar o tema da herança como transmissão, e sim como desenvolvimento. E isso não é tão incrível, pois, antes da teoria de Morgan, era assim que esse tema era tratado. Herdar era como desenvolver forma semelhante e construir algo parecido ao que os pais construíram, como reproduzir. E isso se manteve assim, até que, por volta da década de 1930, médicos franceses começaram a usar metaforicamente a ideia de herança, referindo-se às doenças: e.g. você herdará de seus pais a casa e a miopia. Mas é válido enfatizar: a herança é uma metáfora. Tem um comentário de Johansen (1911) que aponta que a herança é uma metáfora ruim, e que ele preferiria uma *metáfora de construção* em vez de uma metáfora de transmissão. E essa é uma ideia que está ressurgindo na abordagem evolutiva da Biologia.

Mas, ao mesmo tempo, se virmos um vídeo de um ovo se desenvolvendo, isso é um processo tão coordenado que nos parece difícil explicar. E, se não aceitamos que os organismos estão pré-formados em seus ovos, então precisamos fornecer outra proposta explicativa que dê origem a esse fenômeno. Como podemos explicar, então, um processo como esse sem a ideia de programa? Tentarei mostrar, na sequência, como duas teorias abordam este problema.

## Teoria de Sistemas de Desenvolvimento (TSD)

A TSD surge a partir das ideias publicadas por Susan Oyama, em 1985, no livro *Ontogenia da informação*. Mais recentemente, publicou-se uma coletânea com trabalhos orientados pela perspectiva TSD, editado por Oyama junto a Russell Gray e Paul Griffiths, *Ciclos de contingências, sistemas de desenvolvimento e evolução*. A grande inspiração empírica para a TSD é a Psicologia do Desenvolvimento – uma disciplina que surge como uma crítica às dicotomias implícitas nas abordagens do Behaviorismo e da Etologia. Nessas duas abordagens do estudo do comportamento animal, a origem da conduta é mantida numa caixa-preta. O que diziam os behavioristas? Estímulos e respostas. Claro que não era algo tão ingênuo, era instrumental por querer fazer da psicologia uma ciência testável; mas o fato é que, entre estímulos e respostas, o Behaviorismo não focava no organismo. E, por sua vez, o que fazia a Etologia? Via uma característica inata e a atribuía a um gene. No entanto, a Psicologia do Desenvolvimento surge ciente desse entrave epistemológico e elimina essa caixa-preta – ela se preocupa em estudar como se constroem historicamente esses comportamentos. Não é coincidência que tanto Oyama quanto Maturana, Varela e Mpodozis hoje sejam grandes influências nas ciências cognitivas.

Muitos desses maravilhosos exemplos explorados nos ensaios anteriores por Mpodozis são, de fato, semelhantes aos da Psicologia do Desenvolvimento. Como, por exemplo, o pintinho que nasce ciscando. Por que ele nasce apresentando essa conduta? A discussão era: ele deve ter um (ou alguns) gene(s) para ciscar, é inato; ou, por outro lado, porque ele nasce e vê uma galinha ciscando, é um estímulo aprendido. Então, Kuo (1967) mostra que não é assim e, em uma série de experimentos muito elegantes, demonstra que, quando o coração



do pinto começa a bater, o bico começa a fazer movimentos (abre-fecha); com isso, o líquido dentro do ovo começa a se movimentar, e assim resulta que o pinto também se move como se estivesse ciscando dentro do ovo – por isso, ele já nasce ciscando. O que este pesquisador mostra através desse exemplo é que, independentemente se chamamos um comportamento de inato ou adquirido, temos que entrar dentro dessa caixa-preta e ver como ele surge, sua epigênese.

Penso que a Psicologia do Desenvolvimento deu um passo muito interessante ao abandonar o conceito de inato. Pode parecer que não é plausível abandonar esse termo, mas ele não nos diz muita coisa. Percebam: o que se quer dizer quando se usa o termo “inato”? Se inato se referir a algo de que não se pode apontar a história do desenvolvimento e construção dessa conduta em vida livre, tudo bem, ainda que assim não explique nada; mas, se quisermos chamar como inato algo que se repete sempre porque está determinado no embrião, em seus genes, então é um equívoco, pois temos que explicar como surge. Percebam, costuma-se dizer que algo é aprendido quando se pode mostrar qual a circunstância histórica em que surge uma possível nova conduta – dependente da história na qual se estabeleceu. Quer dizer, um comportamento é aprendido quando mostro que essa conduta resulta de uma série histórica de relações particulares. E, quando não se pode mostrar isso, essa conduta nos parece ser própria de toda a linhagem e independente da história individual; referimo-nos então a ela como algo inato. Mas, mesmo quando se fala em inato, também é necessário mostrar como se estabelece, e nesse caso, encontra-se que se estabelece no decorrer do desenvolvimento, durante a epigênese inicial, de alguma maneira. E o que os experimentos de Kuo demonstram é que isso não se estabelece de qualquer maneira, mas associado aos padrões de conduta que o bicho ativamente desenvolve durante esse processo – características comportamentais tão importantes como bicar sementes, em pássaros granívoros. Mesmo quando nos aparece como inato, a maquinaria neuronal e neuromotora amadurecem na ação de bicar do bicho durante seu viver embrionário. Esse é um exemplo muito bonito e muito claro.

Então, retornando a essa perspectiva mais abrangente que é a TSD, tentarei colocar seus principais argumentos em uma série de tópicos a seguir. Na sequência, também farei o mesmo com a Teoria da Deriva Natural, para podermos compará-las e ver em que se aproximam e em que se diferenciam; enfim, como uma pode preencher lacunas da

outra. A primeira ideia que pretendo expor parece muito óbvia e clara: a TSD rejeita o pré-formacionismo:

a) Não pré-formacionismo

A TSD rejeita a ideia de que exista, no DNA, um projeto ou representação dos caracteres dos organismos e combate a noção de pré-formação mesmo como informação. O entendimento, frequentemente manifestado, de que a Genética obteve uma síntese entre a pré-formação e a epigênese é abandonada em detrimento de uma real epigênese.

Arrisco afirmar que, se perguntarmos a estudantes se a Biologia atualmente é pré-formacionista ou epigeneticista, os que tentarem responder vão dizer que não é bem assim, que a Genética trouxe uma síntese entre essas duas coisas. Essa é uma ideia muito defendida por alguns autores, como Mayr, Gould, Jacob. Mas isto é algo sério e é um argumento que a TSD de fato desafia em favor de uma epigênese levada a sério.

b) Cointeracionismo causal

Afirmar que os caracteres são influenciados, tanto por fatores genéticos, quanto por fatores não genéticos, é um truísmo. Mesmo a Genética reconhece a interação do ambiente em conceitos, tais como norma de reação e polifenismo. Contudo, de acordo com a TSD, este consenso interacionista (GRIFFITHS; STERELNY, 1999) não resolve, não representa uma síntese da dicotomia *nature/nurture*. Oposições entre genes (ou biologia) e aprendizado (ou cultura) são inadequados para o entendimento da ontogenia e da filogenia. Uma noção mais apropriada é a de *nature via nurture*.

Não existe algo que seja inato e algo que seja adquirido, pois tudo é construído e desenvolvido. Darwin, em seu livro sobre ontogênese, falava em características congênitas que não são herdáveis. Quer dizer, atributos que estavam em toda a população, em decorrência de todos terem o mesmo desenvolvimento e as mesmas influências. Em Darwin, não existia a separação entre desenvolvimento e transmissão. Essa dicotomia, como eu havia abordado inicialmente, e como a TSD rejeita explicitamente, confunde o aspecto histórico do construir dos organismos. Esta pergunta que insiste em se propor: “São genéticas ou ambientais, as causas desse fenômeno?”, é mal endereçada. Todos respondem que são os dois e permanece essa disputa para se dizer,

em cada situação particular, quem é mais importante, se os genes ou o ambiente. Isso não nos explica muita coisa, porque esconde o desenvolvimento e a construção da característica em questão. Não são os dois, é uma coisa só, e isso não significa que os dois venceram a disputa, mas, realmente, significa abolir essa dicotomia.

Na sequência, gostaria de apontar uma explicação que eu considero mais interessante nessa perspectiva:

c) Dispersão ou paridade causal

A TSD não reconhece um poder causal centralizado ou dicotomizado. A causa do desenvolvimento não reside em uma classe particular de entidades, mas está distribuída na interação de todos os recursos de desenvolvimento. A distinção dos genes como “replicadores” e todo o resto, desde membranas plasmáticas à cultura humana, como “interatores”, é substituída pelo conceito de paridade causal, em que todos os elementos e relações são considerados igualmente essenciais. Como diz Bateson (1978), afirmar, como Dawkins, que o corpo é só uma maneira de os genes fazerem outros genes, é o mesmo que afirmar que os genes são apenas uma maneira de os ninhos fazerem outros ninhos. O desenvolvimento é um processo de auto-organização, não havendo uma fonte externa ou centralizada de controle ou informação.

d) Herança expandida

A maneira usual de privilegiar os genes em relação a outras causas do desenvolvimento é argumentar que os genes são as únicas estruturas que são herdadas. A TSD sugere que o fenômeno da herança envolve muito mais do que os genes. Insiste em uma definição de herança que reconheça a ampla variedade de recursos que são passados de uma geração para outra, estando assim disponíveis para a reconstrução do ciclo de vida do organismo. Jablonka e colaboradores desenvolveram profundamente essa ideia com o conceito de sistema epigenético de herança (JABLONKA; LAMB, 2005; JABLONKA, 2002). Trata-se de uma autora interessante nesse contexto, e, na dedicatória de seu último livro, ela escreve algo que exemplifica muito bem suas ideias. Ela escreve: “Aos meus pais, que me deram mais que genes”.

Os recursos que compõem o sistema epigenético de herança vão desde os genes, organelas, membranas, até recursos ambientais

alterados pelas gerações passadas, como tocas e a linguagem. O que a TSD procura deixar claro é que a herança é um problema desenvolvimental – a gente se desenvolve igual. Não é meramente uma questão de receber algo que nossos pais tinham.

Há um exemplo que trata essa questão de maneira muito clara: os pogonóforos, que são uns anelídeos modificados. Assemelham-se a poliquetas, mas são maciços, sem tubo digestivo – são como salsichas gigantes vivendo a quatro mil metros de profundidade. Como vivem se não possuem um sistema digestivo? Fazem simbiose obrigatória com bactérias capazes de realizar quimiossíntese a partir do enxofre que sai das fossas abissais oceânicas. E como esses pogonóforos adquirem tais bactérias? A cada geração, são infectados novamente. Eles nascem sem isso, mas faz parte de seu ciclo de vida. Agora, podemos negar que isso seja uma parte fundamental do seu processo de desenvolvimento (uma herança)? Neste caso, ter essas bactérias faz parte de ser um pogonófora, mas não há a necessidade da existência de uma partícula que especifique e transmita isso.

e) Contextualismo e contingência

Contextualismo consiste na visão de que os recursos de desenvolvimento, sejam eles genes, cromossomos ou ninhos, não possuem significado por si, mas apenas no contexto dos demais recursos de desenvolvimento. A presença ou ausência desses recursos de desenvolvimento é contingente. A aparente precisão do fenômeno de desenvolvimento não evidencia a existência de um programa genético. A tendência em minimizar a importância do contexto e das contingências no desenvolvimento está conectada à prevalência da metáfora da informação e do programa genético na Biologia contemporânea. Nessas metáforas, é atribuída aos genes uma ideia de precisão e independência de contexto.

f) Desenvolvimento como construção

Na TSD, os recursos de desenvolvimento são “transmitidos” no sentido de tornarem-se disponíveis durante o ciclo de vida da próxima geração. Não como um material hereditário portando um programa para o desenvolvimento. O fenótipo não é transmitido, mas reconstruído pelo desenvolvimento. Há uma mudança na abordagem da hereditariedade como transmissão de caracteres

(ou representações codificadas de caracteres) para uma contínua construção desenvolvimentista do organismo e do seu mundo. O ciclo de vida de um organismo é reconstruído a cada geração através de coiterações entre o organismo e o ambiente.

g) Evolução como construção

Segundo Lewontin (1997, p, 104): “a evolução por adaptação é a evolução de organismos coagidos pela existência de um mundo externo e autônomo a resolver problemas que eles não suscitaram; sua única esperança é que a força aleatória possa apresentar a solução”. Esse autor defende que, devido à capacidade dos organismos de escolherem e modificarem o ambiente em que vivem, a Biologia Evolutiva deve valorizar a ação do próprio organismo no processo de adaptação. Ademais, “adaptação” pode ser também considerada como uma metáfora inadequada que seria melhor substituída por outra mais apropriada como “construção”.

Então, para os autores desta perspectiva de sistemas de desenvolvimento, não só a ontogenia, mas também a evolução surge como construção, o que é um tratamento muito interessante. É muito comum encontrar, por exemplo, explicações evolutivas clássicas que tratam o nicho como um atributo do ambiente, meramente espaços a serem preenchidos pelos organismos. Todavia, em teorias como essas discutidas aqui, os autores propõem algo como a construção de nichos, algo que se passa dinamicamente e ativamente no modo de viver dos organismos em relação ao seu mundo. Sendo assim, não é que a preguiça e o coala ocupam o mesmo nicho, eles têm nichos similares, mas cada um cria ativamente o seu próprio.

h) Seleção de ciclos de vida

O último ponto que destaco da TSD é a ideia de seleção de ciclos de vida – seus autores continuam vendo a seleção como um fator importante para a evolução. Esta abordagem propõe que as unidades de seleção natural, ao invés de genes, organismos ou grupos, são os ciclos de vida:

A evolução ocorre quando há variações durante a replicação de ciclos de vida e algumas variações têm mais sucesso do que outras [...], uma variação é melhor do que a outra, não devido a uma correspondência entre ela e uma característica

pré-existente do ambiente, mas porque o ciclo de vida que inclui interações com aquelas características tem uma maior capacidade de se replicar do que o ciclo de vida que carece daquela interação. (GRAY; GRIFFITHS, 1994, p. 139).

Em resumo a estes tópicos expostos, a figura 8 é a única que eu conheço destes autores e lhes peço que tentem observá-la em comparação com o esquema de Weismann (separação germe-soma) e o de Maynard-Smith (DNA-corpo) (Figura 5, p. 64).

Aqui, o desenvolvimento não tem mais bifurcações entre algo passado adiante e algo transmitido. O que há aqui é uma série de processos para cada organismo, e, para este, contribuem uma série de recursos do desenvolvimento. Há, por exemplo, alguns recursos persistentes, como a gravidade. Na ausência de gravidade, o desenvolvimento são segue; no caso do ovo de *Xenopus laevis*, não chega sequer ao estágio de duas células. Há, ainda, o que eles chamam de recursos gerados coletivamente; por exemplo, toupeiras vivem em tocas, formigas e abelhas precisam de feromônios da colônia. Claro, existem os recursos parentais, que conhecemos tanto hoje, e ainda os autogerados. Todos esses recursos contribuem igualmente para o desenvolvimento; não há motivos para darmos prioridade a uma classe particular deles, ou somente àqueles gerados a partir do DNA. O processo de desenvolvimento, para os proponentes da TSD, é a confluência de uma série de recursos, contingentemente, mas que se repetem e acabam propiciando que o processo se repita. É mais plausível entendermos o desenvolvimento sendo mantido conservado como consequência do emaranhar de todos esses processos do que sendo algo ditado por uma molécula presente no início e que contenha o fim.

Há uma metáfora muito valiosa neste momento, que é anterior à própria TSD, que compara o processo de desenvolvimento individual com o processo de desenvolvimento ecológico (Figura 9). Vamos imaginar uma floresta muito antiga, diversificada e estável, mas suponhamos que passe uma geleira e remova tudo. Então crescem musgos, arbustos, samambaias, pinheirinhos, depois árvores. E esse processo sempre se repete. Essa é uma boa metáfora para pensarmos na causa que torna o processo recorrente no desenvolvimento individual e ecológico. Podemos dizer que há um programa genético para essa sucessão ecológica que vemos dar-se sempre de um modo semelhante? Não, não há; mas há pássaros, ventos, luminosidade e uma série de fatores que se repetem toda vez que abro um espaço numa capoeira. Há árvores que carecem

de sol e, então, desenvolvem-se rapidamente quando se abre a clareira; então surgem outras espécies vegetais que precisam de sombras para germinar e que só fazem isso depois de nascerem outras árvores. Será que não podemos ver algo semelhante com o desenvolvimento de um indivíduo? Não precisamos de um programa pré-formista para explicar isso, pois há uma série de relações que vão se repetindo entre as células de um organismo, da mesma forma que as relações entre as espécies numa sucessão ecológica. Isso é contingente; não tem programa, ainda que seja contingente de modo recorrente e conservado. Julgo muito válida essa apreciação do desenvolvimento ecológico como analogia ao desenvolvimento ontogenético. E o interessante, nesse caso, é que este fenômeno ecológico é evidentemente epigenético. Ou alguém acha que existe aí no começo um ecossistema pré-formado que simplesmente cresceu? Esse me parece um bom exemplo, no sentido de que cada estado é condição para a realização do seguinte.

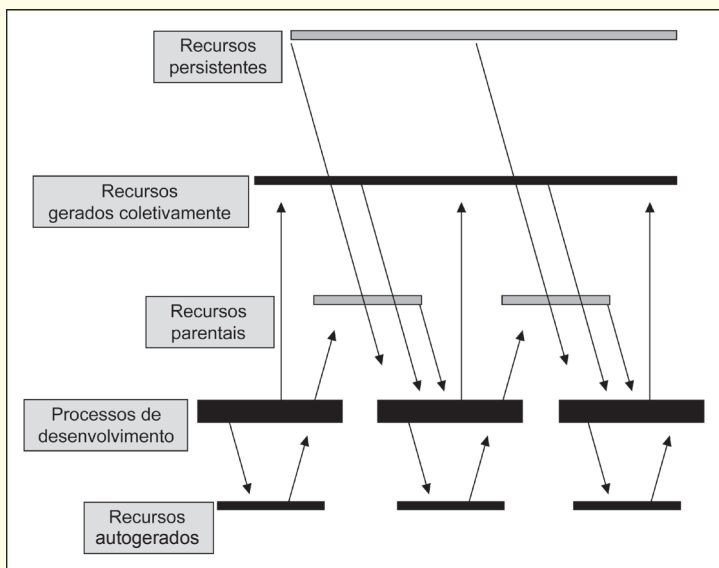


Figura 8 – Representação esquemática dos diversos recursos do desenvolvimento para a TSD.

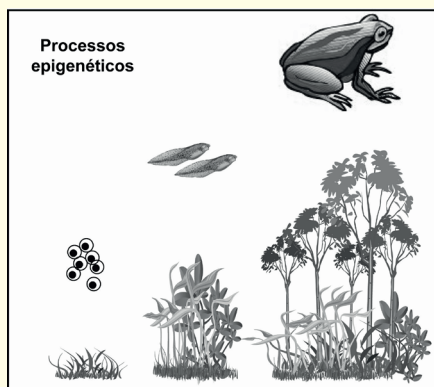


Figura 9 – Ontogênese e sucessão ecológica como processos epigenéticos.

## Teoria da Deriva Natural (TDN)

De um modo muito fundamental, para os autores dessa proposta explicativa da Deriva Natural, a história que o organismo segue é levada a sério, e o fenótipo é sempre uma construção. Por isso, essa abordagem dissolve aquela ideia adultocêntrica que não nos agrada como biólogos, isto é, não existe um organismo pronto, ou um ponto final. Nós, humanos, não temos um programa para chegarmos aos vinte e cinco anos, reproduzirmos e, depois disso, começarmos a senescência. O fenótipo é um ponto da história de um processo. Melhor dizendo, é um “fenótipo ontogenético”, para utilizar a mesma terminologia de Maturana e Mpodozis (1992; 2000). Se levássemos a sério essa noção de um fenótipo adulto e pronto, cujo plano para sua construção está deitado nos cromossomos do indivíduo, então, como seria o fenótipo de um jacaré ou uma sequoia, que crescem indefinidamente? Não faz sentido levar a sério essa dimensão adultocêntrica e pré-formationista da Biologia.

Creio que não preciso repetir os detalhes do que já foi mencionado em momentos anteriores, nos capítulos conduzidos pelo professor Jorge Mpodozis sobre a Teoria da Deriva Natural, a não ser ressaltar que essa reconsideração da história na Biologia me encanta, porque considero isso um fator central para compreendermos seriamente o viver. E, além desse tratamento verdadeiramente epigenético da Biologia, essa explicação de Mpodozis e Maturana (1992, 2000) também parece essencial, porque aborda os organismos como sistemas



de fato. Quer dizer, sua ênfase não é direcionada à função de genes controladores do desenvolvimento, ou em partículas hereditárias deitadas na dupla fita de DNA, mas sim na organização dos sistemas vivos e em seu modo de viver. E, se levarmos a sério o que nos foi colocado previamente por M. Podosziszewski acerca do “determinismo estrutural”, isto é, se consideramos realmente que aquele peixe e o operar de seu sistema nervoso (Figura 2, p. 37) são determinados a cada instante pela arquitetura de sua estrutura, se levarmos em conta que o fenótipo é uma construção histórica, e se aceitarmos que a reprodução é um fenômeno sistêmico, então podemos vislumbrar o viver como uma deriva, espontânea, natural.

### A deriva natural dos sistemas de desenvolvimento

Podemos comparar brevemente essas duas teorias. Recentemente, Fox Keller, a autora de *O século do gene*, escreveu um artigo para a *Biology and Philosophy* chamado “DDS: dinâmica dos sistemas de desenvolvimento”, reclamando que a abordagem de Oyama, Griffiths e Gray parece virar um pouco as costas para as teorias de sistemas propriamente ditas da Biologia. Ela demanda que eles se aproximem da dita Biologia sistêmica. Pessoalmente, reclamo que poderíamos falar aqui em deriva natural de sistemas de desenvolvimento em vez de falar em seleção de ciclos de vida.

Para melhor comparar essas ideias, apresento um quadro comparativo, resumido, com alguns dos principais conceitos de cada uma dessas duas abordagens (Quadro 1).

<b>Deriva natural</b>	<b>Sistemas de desenvolvimento</b>
	Não pré-formationismo
Ênfase na estrutura	Cointeracionismo causal
Reprodução sistêmica e genótipo total	Herança expandida
Ênfase na estrutura	Contextualismo
Processos biológicos não são teleonômicos	Contingência
Fenótipo ontogênico	Desenvolvimento como construção
Nicho ontogênico	Construção de nichos
Determinismo estrutural	Dispersão ou paridade causal
Deriva natural	Seleção de ciclos de vida

Quadro 1 – Comparativo entre a Teoria da Deriva Natural e a Teoria dos Sistemas Desenvolvimentais

É possível perceber que são muito parecidas em alguns pontos, têm pressupostos semelhantes, e podemos ver uma série de correspondências. A herança expandida, por exemplo, é algo comentado em ambos os casos – nenhuma das duas propostas a coloca simplesmente em termos de transmissão de DNA, ou que uma parte específica da célula é responsável pela estrutura e organização que ela forma; a ideia de contingência (TSD) é comparável à noção de que os processos biológicos não são teleonômicos (Deriva Natural); o desenvolvimento como construção, na abordagem dos sistemas de desenvolvimento, é semelhante ao fenótipo-ontogenético proposto pelos autores da deriva natural; construção de nichos (TSD) e nicho ontogênico (deriva natural). Tudo isso deixa claro que essas teorias têm vários pressupostos semelhantes. São as que conduzem as metáforas de construção de maneira mais séria, parece-me.

Há, no entanto, ainda dois conceitos em que essas teorias divergem. Primeiramente, creio que o conceito de determinismo estrutural, incluído no discurso de Maturana e Mpodozis (1992, 2000), diverge do conceito de paridade causal (TSD). Coincidentemente, esse é justamente o ponto mais criticado na TSD – a ideia de paridade causal. Se falarmos que o ambiente é uma *causa* para alguns processos, então, será que, com isso, o organismo não perde sua autonomia? Desse modo, se dissermos que a temperatura *causa*, em vez de *desencadeia*, processos que diferenciam o sexo, então o organismo se torna refém do ambiente. Assim, estaríamos trazendo para a ontogenia o mesmo ponto da filogenia que coloca o organismo como passivo e moldado pelo meio (como diz Lewontin, um externalismo excessivo). Neste contexto, eu acho que o determinismo estrutural, proposto por Maturana e Mpodozis, resolve o problema. Se um organismo é determinado por sua estrutura, então o ambiente não o molda de forma aleatória, mas apenas desencadeia mudanças que o organismo lhe permite (Figura 2, sobre o peixe e seu sistema nervoso, p. 37).

Adicionalmente, o segundo grande ponto de divergência entre essas duas abordagens concentra-se no que diz respeito ao curso que a história segue. Quer dizer, ambas as perspectivas levam a sério a condição histórica dos sistemas vivos. Mas como tratam de explicar agora como se determina esse devir histórico? Mpodozis e Maturana falam em termos de uma deriva natural e espontânea determinada a cada momento pelo encontro entre um organismo, constituído de

clausura operacional, e seu ambiente; e o fazem sem mencionar a participação de uma força direcionadora externa. Por sua vez, e de modo bastante discordante, a noção de seleção de ciclos de vida ainda parece um fator direcionador importante no modo pelo qual a construção dos sistemas vivos segue, na perspectiva da TSD. Quer dizer, para a DST, não são mais os genes, nem o organismo, mas sim os ciclos de vida que seriam as unidades de seleção adequadas. Mas será que o são mesmo?

Neste enredo, permitam-me discordar de Mpodozis, que afirma que a Seleção Natural não é um mecanismo, mas um resultado do que se passa. Penso que ela poderia ser um mecanismo, caso fossem respeitadas algumas condições. Acredito que a Seleção Natural, como propunha Darwin, e não Wallace, poderia ser um mecanismo; mas, para isso, dependemos de uma longa série de pressupostos e de uma teoria de herança. Como diz Gayon (1998), em seu livro, *A luta pela sobrevivência da seleção natural*, essa teoria enfrentou uma longa batalha para firmar-se, até surgir a Genética, que apontou um substrato da evolução coerente com a ideia de seleção de partículas. E, já que não temos mais esses genes da Genética clássica e essa teoria de herança, caso quiséssemos manter uma explicação selecionista para a evolução, então precisaríamos de outra teoria que explicaria a seleção de outra unidade de replicação. E, para que fosse verdadeiramente uma seleção positiva, essa teoria teria que respeitar cinco pressupostos, segundo Sterelny (2001):

a) Variação e gama de fenótipos possíveis

A variação deve ser abundante, não direcionada e de pequeno efeito. Se não, a própria variação, como foi defendido pelo saltacionismo de Huxley e o mutacionismo de De Vries e Bateson serão responsáveis pela direção do processo evolutivo. Aqui, de saída, penso que a ideia de seleção de ciclos de vida é insustentável. Dificilmente podemos aceitar que as variações dos ciclos de vida sejam sempre graduais e não direcionadas, principalmente em função do papel ativo do organismo.

b) Continuidade e fidelidade

As unidades de herança devem ter continuidade e confiabilidade por várias gerações para que haja acúmulo das unidades selecionadas. Quanto a esse princípio, não há por que rejeitar os ciclos de vida como unidades de herança. Apesar do caráter contingente, recursos de

desenvolvimento, como, por exemplo, a salinidade ou um simbiote, podem recorrer de forma confiável.

c) Transmissão vertical

A transmissão vertical ocorre dos pais para os filhos. Os genes e as mitocôndrias, por exemplo, são transmitidos verticalmente. Mas isso não ocorre com muitos recursos de desenvolvimento, como, por exemplo, comportamentos e sistemas de toca, em que a transmissão é difusa e horizontal. Uma toupeira que cava um túnel deixa um importante recurso de desenvolvimento para toda a população e não apenas para os seus descendentes diretos ou parentes próximos. Um caso extremo de transmissão horizontal é a fixação de nitrogênio por leguminosas (em simbiose com bactérias), etapa fundamental do ciclo do nitrogênio e que permite a vida como a conhecemos.

d) Modularidade do desenvolvimento

Para que ocorra seleção cumulativa, é necessário que haja a quase independência dos caracteres selecionados. A rota de desenvolvimento do caráter deve ser modular, ou seja, deve haver uma integração parcial, de maneira que cada caráter possa ser manipulado independentemente pela seleção. Embora existam certas estruturas relativamente modulares (e.g. o membro de tetrápoda), os recursos de desenvolvimento que contribuem para um ciclo de vida, normalmente, têm efeito pleiotrópico.

e) Delimitação de um ciclo de vida individual

Para que funcione um processo de deleção natural positiva, a unidade de herança deve ser individualizada. Todavia, o João-de-pau (*Phacellodomus rufifrons*), por exemplo, é um dos mais famosos representantes da grande família de pássaros neotropicais Furnariidae. A fama do João-de-pau se deve, acima de tudo, aos vistosos e elaborados ninhos de gravetos espinhosos que constrói. Eles são construídos e abandonados na mesma árvore a cada ano. Os ninhos abandonados são frequentemente ocupados por *Molothus badius* e *Icterus jamaicii*. Nos ninhos, também é realizado todo o ciclo de vida do percevejo hematóforo *Psammolestes coreodes*. Ainda, o ninho de João-de-pau é comumente parasitado pelo Chopim (*Molothus banariensis*) que coloca seus ovos para a outra espécie chocar e criar os filhotes (*Icterus*

*jamacaii* também costuma ser parasitada por *M. banariensis*). Não há como separar os recursos de desenvolvimento de cada espécie, de maneira que um determinado ciclo de vida possa ser selecionado sem influenciar o ciclo de vida das demais espécies. A eventual seleção do ciclo de vida de uma delas influenciaria todas as demais.

E, para não ser injusto com a TSD, devo dizer que, apesar de aceitarem a ideia de seleção de ciclos, eles também aceitam outras noções, como as dimensões lamarquistas das ideias da Jablonka, o conceito de exaptação, etc. Mas penso que esse pressuposto de seleção de ciclos de vida, defendido por eles, não se sustenta. Ou abandonam essa concepção, ou abrem mão de outros pressupostos e acabam tendo uma teoria de replicadores, como a de Sterelny. Eu preferiria mudar de metáfora, como diz Oyama (2000, p. 81):

Da maneira como entendemos o processo que produz estabilidade e mudança transgeracional, podemos continuar falando de seleção natural porque o conceito tem se expandido com o nosso conhecimento (e.g. para acomodar influências recíprocas entre organismo e ambiente) ou podemos decidir que o termo está tão estreitamente ligado a implicações indesejáveis (estase, ação de um agente em um objeto passivo) e escolher outro.

Talvez seja o caso para a TSD: ter mais cuidado, não se importar em abandonar a metáfora da seleção – que, sim, é uma metáfora – e começar a falar nos termos de uma deriva.

## Referências

- ABZHANOV, A. et al. The calmodulin pathway and evolution of elongated beak morphology in Darwin's finches. *Nature*, v. 442, p. 563-567, 2006.
- ARTHUR, W. *Biased embryos and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- BATESON, P. P. G. How does behavior develop. *Perspectives in Ethology*, n. 3, p. 55-66, 1978.
- DARWIN, C. R. *The variation of animals and plants under domestication*. New York: Appleton & Co., v. 2, 1883.
- DE VRIES, H. *Intracellular pangenesis*. Chicago: The Open Court Publishing Co., 1910.

- ETXEBERRIA, A. Autopoiesis and natural drift: genetic information, reproduction, and evolution revisited. *Artificial Life*, v. 10, p. 347-60, 2004.
- HALL, B. K. *Evolutionary developmental biology*. London: Chapman & Hall, 1992.
- HERTWIG, O. *The biological problem of today: preformation or epigenesis? The basis of a theory of organic development*. New York: The Macmillan Co., 1900.
- GAYON, J. *Darwinism's Struggle for Survival: heredity and the hypothesis of natural selection*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
- GILBERT, S. F.; OPITZ, J. M.; RAFF, R. A. Resynthesizing evolutionary and developmental biology. *Developmental biology*, n. 173, p. 357-72, 1996.
- GOULD, S. J. *Ontogeny and phylogeny*: Cambridge: Belknap Press, 1977.
- GRAY, R. D.; GRIFFITHS, P. E. Developmental systems and evolutionary explanation. *Journal of philosophy*. n. 91, p. 277-304, 1994.
- JABLONKA, E. Information: Its Interpretation, Its Inheritance, and Its Sharing. *Philosophy of science*, n. 69, p. 578-605, 2002.
- JABLONKA, E.; LAMB, M. J. *Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life*. Cambridge: MIT Press, 2005.
- JOHANNSEN, W. The Genotype Conception of Heredity. *The american naturalist*, n. 45, p. 129-159, 1911.
- KIMURA, M. *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge: Cambridge University Press, 1983.
- KUO, Z. Y. *The Dynamics of Behavior Development: An Epigenetic View*. New York: Randon House, 1967.
- LEWONTIN, R. C. Genes, ambiente e organismo. In: SILVERS, R. B. (Org.). *Histórias esquecidas da ciência*. Rio de Janeiro: Paz e Terra, 1997.
- MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. *Origen de las especies por medio de la deriva natural. O la diversificación de los lineajes a través de la conservación y cambio de los fenotipos ontogénicos*. Santiago: Museo de Historia Natural, 1992.
- MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. The origin of species by means of natural drift. *Revista Chilena de Historia Natural*, n. 73, p. 261-310, 2000.
- MATURANA, H. R.; VARELA, F. J. *The Tree of Knowledge: biological basis of human understanding*. Boston: New Science Library, 1987.
- MINELLI, A. *The development of animal form*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.

MORGAN, T. H. *The theory of the gene*. New York: Hafner Publishing Company, 1928.

OYAMA, S. *The ontogeny of information: developmental system and evolution*. Durham: Duke University Press, 1985.

OYAMA, S. *Evolution's eye: a systems view of the biology-culture divide*. Durham: Duke University Press, 2000.

OYAMA, S.; GRIFFITHS, P. E.; GRAY, D. (Ed.). *Cycles of contingencies*. Developmental systems and evolution. Cambridge: MIT Press, 2001.

RAFF, R. A. *The shape of life: genes, development, and the evolution of animal form*. Chicago: University of Chicago Press, 1996.

RAFF, R. A. Evo-devo: the evolution of a new discipline. *Nature Genetics Review*, n. 1, p. 74-79, 2000.

ROBERT, J. S.; HALL, B. K.; OLSON, W.M. Bridging the gap between developmental systems theory and evolutionary developmental biology. *BioEssays*, v. 23, p. 954-962, 2001.

SAPP, J. The struggle for authority in the field of heredity, 1900-1932: New perspectives on the rise of genetics. *Journal of the History of Biology*, n. 16, p. 311-342, 1983.

SPENCER, H. *The principles of biology*. London: Williams and Norgate, 1864.

STERELNY, K. Niche Construction, Developmental Systems, and the Extended Replicator. In: S. Oyama, P. E. Griffiths, et al (Ed.). *Cycles of contingency: developmental systems and evolution*. Cambridge: MIT Press, 2001.

STERELNY, K.; GRIFFITHS, P. E. *Sex and Death: an introduction to philosophy of biology*. Chicago: The University of Chicago Press, 1999.

VARGAS, A. Beyond selection. *Revista chilena de historia natural*, v. 78, p. 739-752. 2005.

WEISMANN, A. *The Germ-plasm: a theory of heredity*. New York: Scribner's. 1893.

## Filogênese

JORGE MPODOZIS

Pretendo, agora, discorrer um pouco sobre a filogênese no contexto desta *ontogênese epigenética* que foi previamente discutida. Creio haver elementos suficientes para tal, dada a riqueza dos ensaios anteriores. Então, podemos caminhar por muitos trajetos nessa conversa. Quero, antes de qualquer discussão, levar-lhes a um passeio pelo mundo. Aonde vamos primeiro: ao Chile ou a Galápagos?

No Chile, passa-se uma coisa curiosa do ponto de vista natural, porque o país é como se fosse uma ilha. E lá vivemos um mundo que é próprio dos chilenos. A geografia chilena é isolada e também a natureza chilena é peculiar, porque se desenvolveu no isolamento; é uma região de um continente, mas tem uma característica insular. Uma coisa interessante que se passa aí é que há “bosques de neblina” – um bosque alimentado pela neblina costeira. Perto de *La Serena*, ao norte de Santiago, temos um bosque temperado, frio, no qual há árvores de vinte metros de altura e outras plantas associadas a um clima chuvoso, e que está nas margens de um morro, voltado para a costa. Caminha-se dez passos para fora do bosque e entra-se em um terreno com cactos e plantas anuais, que florescem somente após a estação das chuvas e que, em um pequeno



prazo, desaparecem; e variam-se as espécies que surgem. Caminhamos na direção da costa e não há coisa alguma, exceto algumas gaivotas. E o bosque está aí, e as espécies que o formam são únicas, e os gêneros aos quais pertencem essas plantas têm relações florísticas com o bosque de *Yunga*, na Bolívia, e a selva *Tucumana*, na Argentina.

Há quanto tempo existe esse bosque? Há trinta milhões de anos; é uma relíquia de quando essa flora se espalhava por toda a América; é parte da Cordilheira da Costa, e também dos Andes, mas é muito anterior ao surgimento dos Andes. Essa flora particular se espalhava por todo o cinturão peritropical americano. Depois houve uma grande mudança climática, levantou-se a Cordilheira da Costa, o clima chileno se tornou semiárido por um lado. A mata atlântica que se desenvolveu prosseguiu mudando, mas esse bosque que está aí sobre esse morro é alimentado pela umidade que vem do mar. Forma-se uma neblina que sobe esse morro, e a forma do lugar é tal que permite a condensação da neblina sobre o bosque. Entra-se nele, faz frio e está sempre úmido em pleno verão; caminha-se para fora dele, e a temperatura está em 25°; dentro do bosque, ela é de 12°, é escuro, frio. Isso é algo que não se encontra em nenhuma outra parte do mundo.

As árvores dominantes que estão nesse bosque estão também em outras partes na costa do Chile, em outros bosques que estão a 200 km ao sul do primeiro, e outros ainda que estão a 700 km mais ao sul; na verdade, são um fragmento ancestral do bosque antigo. Acontece que muita coisa se modificou desde que esse bosque chegou aí. As árvores mudaram e toda a biogeografia do planeta alterou-se de um modo radical. E aí está o bosque, há 30 milhões de anos com a mesma composição floral. Não se pode estudar muito isso porque não se encontram registros fósseis de polens para uma caracterização floral mais precisa; podemos realizar a de dois mil anos atrás, mas não para 100 mil ou 500 mil anos. Mas, pelo menos, há dois mil anos, o bosque era igual ao que é agora. Às vezes, expande-se; às vezes contrai-se, mas aí permanece, por trinta milhões de anos. Então, o mundo se transformou, o ambiente se transformou, mas o bosque não.

E, ao lado, no deserto, estão as plantas do deserto. E de onde vêm essas plantas? Algumas vêm do bosque. No bosque, são árvores; no deserto, são arbustos anuais, pequenos. Quando chegaram aí? Há vinte, trinta mil anos. As sementes das árvores do deserto chegaram há trinta mil anos e formaram aí espécies muito adaptadas à aridez e às condições de germinação anual. Então, damos uns poucos passos

e entramos em outro mundo. Sementes para cá, estão no bosque; sementes para lá, estão no deserto. Todas as espécies do deserto são novas, estão se formando todo o tempo. Há estudos sobre variações genéticas de plantas nas diferentes quebradas do deserto; resulta que elas, em cada quebrada, são geneticamente diferentes das plantas em quebradas adjacentes. Há, portanto, uma divergência altíssima. As plantas têm essa capacidade: aqui são como árvores; e ali adiante, são como ervas. A flora do deserto está se estabelecendo rapidamente, mudando, variando, ao lado desse bosque ancestral, que está aí há trinta milhões de anos. Há conservação de um lado e mudança de outro, e a linha que separa as duas regiões é estreita como uma trilha. É interessante isso porque podem ser observadas, em um mesmo lugar, a mudança e a conservação, em um sentido filético, genético.

Como explicamos a conservação do bosque? Do ponto de vista do bosque, o mundo, quer dizer, o nicho onde esse bosque existe, e a trama de relações que ele estabelece nunca mudou. O ambiente se modificou muito, mas o nicho não mudou em nada. Passou-se o mesmo com a tartaruga sobre a qual discutimos previamente; a tartaruga está no mundo da tartaruga desde sempre. Não importa como se transformou o ambiente, o nicho da tartaruga – visto como uma relação organismo/mundo, e não meramente um atributo do meio – seguiu se realizando. O nicho do bosque seguiu se realizando aí, nessas condições. Por sua vez, as outras plantas, as que chegam no deserto, estão mudando de nicho. Cada vez que chega uma semente nova, muda de nicho. E é justamente nessa situação em que se cambia o nicho que encontramos mudanças.

O que se passa com a planta quando suas sementes chegam a um novo nicho? Pode ser que não se passe nada e que não haja mudança nessa relação com o mundo; mas, se o nicho altera-se, surge uma planta diferente. E essa nova planta diferente vai se conservar ou não transgeracionalmente.

Com as enormes tartarugas de Galápagos, passa-se uma coisa interessante. Elas fazem seus ninhos, põem ovos em buracos na areia das praias e se vão. Depois de alguns meses, os ovos eclodem, as tartaruguinhas escavam e saem de seus buracos e, imediatamente, dirigem-se ao bosque, que se caracteriza por ser temperado-frio, úmido. Galápagos tem um clima semiárido como o chileno, e, na praia, a temperatura pode estar quente, 25 °C; mas o bosque permanece úmido e fresco. Acontece que algumas tartaruguinhas, que estão nos

buracos mais fundos, têm mais dificuldade para sair; passam-se 4-5 dias e não saem dali. E, durante todo esse tempo, não têm alimento algum além dos restos de vitelo. Finalmente, algumas morrem; outras saem, mas saem com um esgotamento metabólico, e não crescem como as outras que chegaram até o bosque; e quando atingem a maturidade sexual, ainda estão pequenas. Então, há dois tipos de tartarugas em Galápagos: as grandes, que saíram dos ovos primeiro, e as pequenas, que saíram dos ovos depois, desnutridas. Na época da reprodução, essas tartarugas sobem o morro até o cume, para acasalar – é bem curiosa a reprodução das tartarugas. Todavia, as tartarugas menores não conseguem subir o morro e se acasalam com outras tartarugas pequenas a meio caminho. Depois, vão até a praia e põem ovos pequenos, dos quais saem tartarugas pequenas porque os ovos têm pouco vitelo. É assim a separação das espécies.

E pode ocorrer uma coisa parecida com uma planta do deserto? Sim. Caso eu pegue a semente de uma planta do deserto, que vive em um meio carente de nutrientes e de umidade e a coloque em um meio úmido e rico em nutrientes, ela pode não se desenvolver ou se desenvolver como uma planta diferente. Então, o que estou dizendo? Há uma mudança de nicho que ocorre como o surgimento de um novo resultado epigenético, porque o que mudou foi a *relação organismo/mundo*. No bosque de neblina, esse vínculo não muda: há trinta milhões de anos que a relação das plantas com o mundo, e a de cada uma delas entre si, e de todas elas com o ambiente onde estão, não muda. Então, o nicho ontogênico continua se realizando, os bichos seguem se reproduzindo, e essas linhagens são conservadas.

Quando ocorre uma mudança? Ela ocorre quando, por qualquer razão, há uma modificação na relação bicho/mundo, ou planta/mundo, da qual surge um novo bicho ou uma nova planta. Essa mudança é uma possibilidade para o ser ancestral, que pode dar-se de um modo esporádico, ou de modo circunstancial, ou ainda de modo sistêmico – pode começar e ser sistemicamente conservado, como no caso das tartarugas. E se isso ocorre, então surge uma nova linhagem, como uma derivação da linhagem ancestral. E vai surgir cada vez que ocorra uma mudança na relação bicho/mundo, ou planta/mundo, ou organismo/mundo, porque, reparem, a direção que segue a história epigenética é a que segue a relação organismo/mundo.

Vejam o que ocorre na passagem do animal no ovo para a vida livre e para a vida adulta. No ovo, tenho o animal em seu nicho inicial;

aí, tenho a tartaruga pequena em seu ovo. O nicho não é o ambiente, o ambiente permite a existência do nicho, mas o nicho é o que o bicho encontra. E isso vai dar uma condição epigenética que vai seguir a direção da realização bicho/mundo, porque isso é uma história relacional; há uma dialética. Cada vez que ocorre uma interação e esse bicho muda, encontra um novo aspecto do meio e vai surgir um nicho que tem como consequência o surgimento de uma nova postura, que tem como resultado o encontro do novo nicho. Isso, por sua vez, tem como consequência uma mudança estrutural, que resulta no surgimento de um novo nível de interação. Isso é um processo ativo, uma dinâmica que ocorre com a participação do bicho em seu próprio desenvolvimento. Dito de outra maneira, esses animais são os atores principais de suas transformações históricas, e não meramente pacientes do que se passa, tanto na ontogênese quanto na filogênese. Por isso, são tão importantes os exemplos, como aqueles que Botelho apresentou anteriormente sobre a origem do comportamento de ciscar de um pinto, que demonstram de que maneira aquilo que o bicho faz, durante o desenvolvimento, tem consequências sobre seu modo de relacionar-se com o mundo onde está, e que, por sua vez, tem implicações sobre o que se passa com ele.

No devir histórico do desenvolvimento, tenho um possível resultado que imagino (um animal em seu estágio reprodutivo); mas, se a história que se passa é outra, o bicho que resulta é outro. Como no caso das tartarugas. Então, o que tenho que fazer para que a história que se conserva sistemicamente passe a ser outra? Bem, tenho que conservar as contingências para que essa história seja possível. Em princípio, o que podemos dizer é que, quando uma linhagem se transforma, não apenas se separa um clado, ou seja, separa-se uma relação organismo/mundo diferente, uma nova relação tão possível como a relação ancestral, mas que ainda assim é uma nova relação. É uma possibilidade facultativa da antiga. Facultativa porque pode não mudar definitivamente; ou vai se passando assim, perdura certo tempo a novidade, até que, em certo momento, estabelece-se. Quando começa a se conservar de uma maneira sistêmica, então a nova linhagem se separa da linhagem ancestral. O que se separa, contudo, é a possibilidade de uma história epigenética ancestral.

É válido mencionar outra situação das ilhas Galápagos. Os leões-marinhos estão aí na praia, as fêmeas e os machos, e podemos nos aproximar; sem chegar muito perto das fêmeas, porque os machos

se irritam. Aí também estão as iguanas, em dois tipos: umas que são coloridas e outras escuras, na cor café. Os dois tipos de iguanas estão aí, misturadas aos leões-marinhos. Fazem ninhos na mesma praia, tomam sol sobre as mesmas pedras, mas se separam quando vão comer: as coloridas comem cactos, e as escuras, algas marinhas que estão na água. Essas iguanas escuras são as únicas do planeta que, não apenas nadam, mas também mergulham para buscar as algas, pois aguentam muito tempo debaixo d'água. Suas fossas nasais podem se fechar de forma impermeável e têm também grossas membranas nictitantes, como as que se encontram em muitas aves, gatos e em tubarões.

De onde saíram essas iguanas marinhas? Evidentemente, das terrestres. E como se deu isso? As iguanas terrestres vieram também do continente, onde há espécies muito relacionadas. Quando chegaram a Galápagos, elas fizeram duas coisas: ou mantiveram sua dieta, seu nicho, ou mudaram de dieta e, ao fazê-lo, transformaram seu nicho ontogênico. Por que razão algumas iguanas decidiram comer algas? É difícil saber quais contingências intervieram nisso. Não é fácil imaginar uma situação em que a disponibilidade fosse só de algas e não de cactos, porque em nenhuma parte das ilhas se vê isso. As iguanas terrestres também comem algas, eventualmente, mas não lhes agradam; também nadam, não lhes agrada, mas nadam; não mergulham, mas nadam.

Isso é interessante: as iguanas terrestres têm a possibilidade facultativa de nadar e de comer algas, da mesma forma que é facultativo ao ser humano mergulhar. Seres humanos já realizaram mergulhos livres a 120m de profundidade, como se fossem um golfinho. São oitenta milhões de anos de separação entre golfinhos; os cetáceos marinhos são relacionados aos ungulados, e os humanos são mais relacionados aos roedores. Em nenhum momento, os seres humanos estiveram na água, em sua história filogenética, como mamíferos; no entanto, conservaram a possibilidade facultativa de mergulhar a 120m. A plasticidade escondida num ovo é muito grande e muito conservada. E como já discutimos anteriormente, sobre ontogênese e epigênese, esse ovo ancestral de iguana terrestre realiza sua história, não porque haja uma pré-formação para que viva na terra, mas por haver uma conservação sistêmica dessa história relacional entre o ser vivo e seu mundo.

A pergunta agora é: o que acontece se essa história de relações se altera? Se a conservação sistêmica começa a conservar outra relação organismo/mundo, inevitavelmente vai ocorrer uma separação dessas

linhagens. Assim, por exemplo, uma mudança na conduta que seja conservada transgeracionalmente, de forma sistêmica, vai ter como consequência a separação de linhagens. Isso é o que acredito ter-se passado nas Galápagos: a mudança central deve ter sido a alteração da dieta e, então, variaram outras coisas que se pôde aprender.

Quando se modifica o que era conservado, aí podem mudar outras coisas. Caso se altere aquilo que estou conservando, libera-se a plasticidade para mudar, ou seja, ela vai variar sempre em torno daquilo que se conserva. Então, toda mudança que amplie, que facilite, que reforce, que aprofunde esse modo de vida, vai ser canalizada, cooptada. Porque o que se conserva é a referência para a estabilização da mudança. Isso ocorre sistemicamente, de modo que, na história de mergulhar, a iguana terrestre se converte na iguana marinha, e as transformações que vão ocorrer com ela vão reforçar esse novo modo de vida. Desse modo, o que se passa quando, como nesse caso das iguanas, a história começa a conservar outro trajeto epigenético? Tem-se um ovo que surge da plasticidade do ovo ancestral, normativo, mas que segue uma história que está fora do espaço epigenético do ovo ancestral. A árvore de possibilidades epigenéticas do novo ovo é parecida à árvore de possibilidades do ovo ancestral. A relação organismo/mundo é o que limita as mudanças possíveis (Figura 10).

É por isso que fazemos essa afirmação, que parece crítica, de que o genótipo total vai seguindo a realização epigenética do fenótipo na história, porque o fenótipo ontogênico é o que atua como referência para as mudanças que ocorrem no genótipo. O genótipo total é parte da realização dessa história epigenética e deve ser tal que permita sua realização. Isso vai separando as duas linhagens até que ambas se tornam independentes. O novo sempre surge, no entanto, como uma mudança possível na relação que se conserva. A filogênese é uma deriva na qual ocorre uma mudança naquilo que é conservado na deriva ontogênica.

As modificações relevantes na filogênese não são mapeáveis no genoma. Há infinitos exemplos dessa situação. E não tem por que ser de outra forma. Penso que o genoma é um dos aspectos mais conservados da estrutura, senão o mais conservado. E isso é justamente esperado: poucas mudanças, ou muitas mudanças neutras – que é o que se passa. Penso que o mais importante é o modo de viver, essa forma de encontro do organismo com seu meio, a maneira como o nicho é construído pelo organismo.

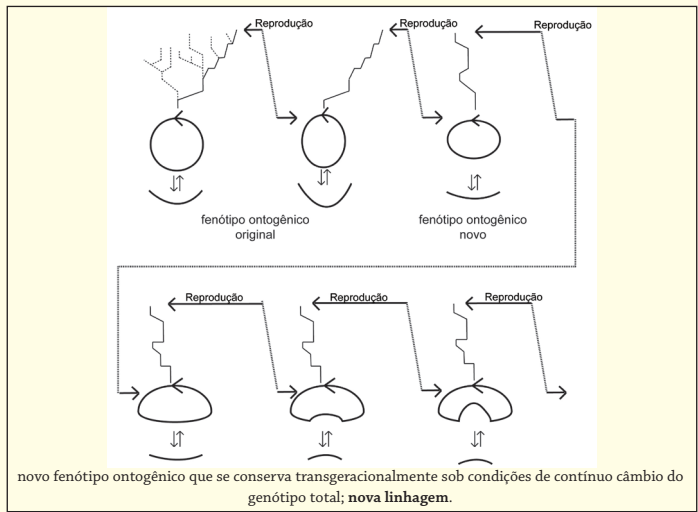


Figura 10 – Filogênese. A partir de um genótipo total (que inclui não apenas o genoma, mas toda e qualquer configuração inicial daquele organismo em particular), delimita-se um campo de possíveis epigêneses. O curso epigenético que, de fato, se realiza surge de acordo com a história de relações que o organismo estabelece com seu mundo. Caso conserve-se o modo de encontro com o meio, resulta que, desse genótipo total, recorre-se à mesma epigênese: têm-se reprodução. Caso mude o nicho ontogênico que o animal estabelece, então muda o curso epigenético que a história segue, como uma possibilidade facultativa do genótipo total. Ademais, decorrente da alteração no modo de viver, modificam-se, também, as possibilidades de cursos epigenéticos que esse genótipo total delimita. Caso essa nova relação organismo/mundo conserve-se transgeracionalmente, isso pode resultar na formação de uma nova linhagem.

De certo modo, essas ideias aproximam-se um pouco a Lamarck no sentido em que é o ser vivo individual que constrói o nicho em seu modo de vida; mas, ao mesmo tempo, afastam-se de Lamarck porque não requerem efeitos somáticos sobre a linha germinal. Pode ocorrer isso, ou não. Isso é a conservação transgeracional de uma mudança no fenótipo ontogênico e não a herança de uma característica adquirida. Na verdade, essa discussão sobre linha somática e germinal só faz sentido depois que Weismann faz a divisão entre ontogenia e filogenia (Figura 5). Darwin argumentou, em princípio, que havia caracteres adquiridos e que eles poderiam ter uma fixação somática; mas a relevância que se dá hoje ao que se chama de lamarquismo, só existe por causa da separação entre ontogenia e filogenia. Preferimos ver a filogenia como uma concatenação de várias ontogênias. Ademais, o que estou a expor,

em termos operacionais, não requer nenhum argumento finalista. Como bem vimos anteriormente, a teleologia é algo que surge apenas quando confundimos processos com os resultados que esses processos geram e invocamos o futuro para explicar o presente – como no caso de se apontar um organismo adaptando-se ao mundo.

Imaginem essa situação: o ovo da primeira galinha não era um ovo de galinha, mas viveu um viver de galinha e resultou em uma galinha. Não foi uma galinha que pôs esse ovo: foi um ancestral da galinha. E essa galinha que surgiu historicamente de uma não galinha, como uma possibilidade, põe um ovo de galinha. Esse ovo que a primeira galinha põe, ou possibilita as novas relações estabelecidas no viver, ou não as permite. Se as possibilita, vai ficar incorporado nesse ciclo sistêmico; se não as permite, vive como o ancestral ou vive como outra coisa. A limitação sistêmica dessa relação atua como um limite para a variabilidade que vai surgindo no ciclo reprodutivo.

Qual é a consequência final disso? É que a galinha tem um ovo de galinha, porque a história da galinha operou como referência para as mudanças do ovo de não galinha (o ovo ancestral). De todas as maneiras, as mudanças nos ovos foram mudanças com a conservação do “*galinhar*”. O que acaba sucedendo é que o ovo fica diferente do ovo ancestral. E de onde surge esse ovo de galinha? Surge da história de “*galinhar*”.

Vejam um exemplo interessante de como essas coisas podem ocorrer, de como a plasticidade explode em qualquer momento e pode ou não ser relevante, segundo seja ou não incorporada em um novo modo de viver. A plasticidade no modo de desenvolvimento que torna possível os mamíferos está também presente em outros amniotas. Há dois modos de “placentar”. Há os marsupiais e os mamíferos. Os marsupiais formam uma placenta muito frágil derivada da membrana que envolve os anexos embrionários, o amnion – a membrana semipermeável que permite o intercâmbio de gases no ovo de réptil e no ovo da galinha, e nos bichos que têm um ovo com casca; os amniotas ovíparos. Os ovos desses animais trocam gases com a atmosfera através da casca por meio da membrana amniótica, que é um dos primeiros elementos a se formar no ovo. Nos mamíferos eutérios, como nós, há uma placenta coriônica, derivada de outro anexo embrionário: o córion, que admite a implantação no útero, a formação desse plexo vascular, a implantação profunda, por assim dizer, e a formação desse complexo nutridor que inclui o cordão umbilical e a placenta. Os marsupiais formam uma semiplacenta derivada do amnion, que é



muito frágil como placenta, com a consequência de que o bichinho, que está no trato reprodutivo da fêmea durante um período muito curto, seja expulso da fêmea e termine seu desenvolvimento na bolsa marsupial onde se liga a uma mama.

De onde saiu o córion? Sem placentas coriônicas não pode haver mamíferos eutérios, como nós, com desenvolvimento intrauterino. Há um grupo de marsupiais, muito derivado, que são pequenos, arbóreos, com orelhas grandes, que têm placentas coriônicas. Quer dizer, a partir do ovo amniota, pode-se ter placentas amnióticas ou coriônicas, e isso vai depender do modo de vida do bicho que deriva do ancestral. É muito presumível que o mamífero ancestral tenha surgido de um ovo, que tenha um âmnion bem desenvolvido e que tenha se instalado na “mamiferidade” primeiro, e adquirido o córion depois. Da mesma maneira, essa placenta coriônica é incorporada no modo de vida de um marsupial amniótico muito depois, em outro momento da história.

Creio que podemos dizer que o modo de viver é a referência para as mudanças e para a conservação da novidade no genótipo total. E, se dizemos isso, estamos em presença de uma situação sistêmica que explica tanto a conservação quanto a mudança. Desse modo, uma vez que se estabelece uma nova situação sistêmica a ser conservada, tudo na estrutura vai mudar em torno da conservação dessa nova relação. A iguana pode nadar, não nada habitualmente, mas pode nadar; e se põe a comer algas, não as come habitualmente, mas se põe a comê-las. Mas, se começar a nadar e conservar a conduta de comer algas nadando, tudo o que pode mudar em torno da conservação desse novo hábito mudará, até que surja a nova iguana.

E o que estou dizendo é diferente do que Goldschmidt dizia com sua metáfora de “monstros promissores” (*hopeful monsters*), pois, segundo ele, esses monstros promissores seriam algo que surge subitamente em uma linhagem. Penso que, como as diferentes possibilidades estão surgindo sempre a partir do ancestral, o novo ovo não seja um “monstro”, mas uma possibilidade facultativa do ancestral; não é uma coisa que surge subitamente do nada, mas sim como uma consequência da relação organismo/mundo. É uma mudança possível do ancestral; portanto, não provém do nada. Também, vejam, a Biologia não segue leis, regras ou princípios. Não há por que ser apenas uma coisa. Por isso, os modos de reprodução são tantos e tão variáveis; quase impossível sistematizá-los.

Voltarei ao ponto da formação da carapaça óssea das tartarugas para me fazer mais claro acerca desse ponto. Scott Gilbert e colaboradores (2001) têm investigações sobre o processo pelo qual se origina essa estrutura que é única das tartarugas. O que ocorre durante o desenvolvimento embrionário desses animais é que há duas linhagens celulares que mudam de lado, isto é, uma migração diferenciada que resulta nessa curiosa carapaça. O que é próprio das tartarugas? A cintura escapular fica dentro da caixa torácica. Como consequência, as vértebras se formam entranhadas na derme, que calcificam-se formando a carapaça óssea. Agora, percebam, se isso acontece com um pinto, surge um “monstro”; mas, se acontece isso com uma tartaruga, surge um belo animal. Isso pode ocorrer, está na plasticidade fenotípica daquela ontogenia; mas há situações em que o que ocorre é incorporado e conservado, como na história das tartarugas.

Eu queria conduzi-los a outra paisagem, novamente; vamos ao Lago Vitória, na África, permitam-me. Esse lago passou por um período de seca, dando lugar a vários lagos menores, e depois tornou a encher em um período recente numa escala geológica de tempo. Há aí uma fauna característica em cada lago, com relações ecológicas sumamente precisas entre elas; há alguns animais que são predados por outros, uns que são herbívoros, outros que são parasitas, enfim, existem muitas espécies num lago. Olhamos para outro lago, a ver quantas formas diferentes há, e encontramos as mesmas do primeiro lago, ou muito parecidas. Como pode surgir uma correspondência de formas entre dois lagos distintos? Investigou-se, então, sobre a proximidade genética das espécies, e, para a enorme surpresa de todos, resulta que, em cada lago, as espécies são todas aparentadas entre si e geneticamente distantes das espécies do outro lago, apesar de terem formas que parecem ser as mesmas nos dois lagos (MEYER et al., 1990). Esperava-se que as espécies semelhantes e correspondentes nos diferentes lagos fossem derivadas umas das outras. Todavia, como resultado, em um lago, os peixes são todos descendentes de um único ancestral e, no outro, são descendentes de outro ancestral. E, nos dois casos, produziu-se uma explosão de variabilidade, de um monte de formas de espécies novas. Isso tudo em menos de 12 mil anos! Um intervalo de tempo irrisório! Quer dizer, num peixe ciclídeo ancestral, escondiam-se, digamos, cinquenta espécies possíveis; cinquenta modos de vida diferentes que se vão expressar como diferentes,

independentes; que vão se tornar independentes no curso de apenas doze mil anos.

Ocorre algo parecido com o gênero *Anolis* (Família Iguanidae), no Caribe. Esse é um gênero de lagarto abundante em toda a América Central. Na África, são “ilhas” de lagos, mas no Caribe são ilhas mesmo. Estuda-se isso há algum tempo. Em cada ilha, os *Anolis* têm seis morfoespécies distintas – em cada uma dessas ilhas, há um lagarto que vive na serrapilheira, outro nas folhas, o lagarto da areia, o da árvore, o lagarto do tronco e o da folhagem. E são todos distintos entre si, mas muito parecidos com os lagartos da mesma morfoespécie que habitam outras ilhas. Assim, como no caso dos peixes do Lago Vitória, imaginava-se que havia surgido um lagarto de cada morfologia particular na primeira ilha, e que esse migrou para todas as outras. Quero dizer, supunha-se que existisse um lagarto ancestral, que vivia no tronco, que surgiu inicialmente em uma ilha e, então, migrou para todas as demais. Acontece, no entanto, que os lagartos são mais próximos geneticamente entre os animais da mesma ilha, e não entre os animais com a mesma morfologia. Isso quer dizer que cada lagarto tem seis morfoespécies independentemente de qual delas tenha colonizado a ilha. E isso se dá rapidamente. Pode ocorrer um furacão e varrer a ilha, e logo o processo se repete. Formam-se as morfoespécies novamente. Do ovo de um lagarto ancestral que coloniza a ilha saem seis formas distintas, cada uma delas vivendo de modo particular. Acontece que criaram-se lagartos em gaiolas para ver o que ocorria. Se colocassem uma tábua para o lagarto crescer, crescia um lagarto do tronco; se colocassem gravetos, nascia um lagarto dos galhos, com as patas bem compridas. Surgia como uma possibilidade de um mesmo ancestral, de acordo com o modo de viver (LOSOS, et al., 1999; 2001; LEAL et al., 2002).

O que esses exemplos nos mostram, de profundo, é que uma separação aparentemente trivial no modo de vida termina tendo consequências tremendas. Está certo que podemos perguntar quais são as circunstâncias que tornaram possível a conservação de novo modo de vida, em cada situação em particular, mas o importante é a mudança nessa relação de encontro entre o animal e seu meio.

Deixe que lhes conte o caso dos peixes do gênero *Periophthalmus* (Gobiidae), que têm a característica de serem como anfíbios. Trata-se de peixes que vivem nas árvores de manguezais. Apresentam grandes olhos frontais, suas nadadeiras peitorais são transformadas

em verdadeiras patas. E esses peixes sobem nas árvores, possuem movimentos parecidos aos de camaleões e são carnívoros. Alimentam-se de insetos e até de pequenos caranguejos do mangue. Diferentemente de outros peixes, que não suportam o ambiente terrestre por muito tempo, esses animais em questão são extremamente ativos fora da água. Por essa razão, inclusive, são chamados popularmente de “peixes saltadores do lodo” (do inglês *mudskipper*). A maneira que caçam é muito curiosa: permanecem fora da água e, quando veem um inseto próximo, cospem-lhe um jato de água; o inseto cai e eles mergulham atrás e o comem. De onde vêm esses curiosos peixes? Têm sua origem em um peixe-arqueiro (*Toxotes sp.*), que faz algo similar, mas a partir da interface água-ar, de onde projetam um jato de água em insetos que caem e são comidos (ambos são da Ordem Perciformes).

Os peixes saltadores do lodo respiram fora d’água porque os arcos branquiais mantêm a água na boca; e eles têm, também, pele semipermeável, como outros peixes, podendo respirar através da pele e da recirculação da água na cavidade oral, enquanto mantêm o opérculo fechado. Então, a primeira etapa é aquela em que o bicho está na água. A segunda, um bicho está em uma pedra. Pode estar aí? Claro, pode estar aí. Na terceira, ele já está acomodado; e temos outra vez a invasão da terra por criaturas marinhas, uma nova origem para os anfíbios. Se atentarmos, veremos muito claramente que todas essas grandes transições da vida animal que tanto nos impressionam – a conquista do ambiente terrestre, bem como a dos céus – deram-se desta mesma maneira: com o conservar de uma relação que era possibilidade facultativa do ancestral. Os pulmões foram inventados por peixes, ainda na água; as penas e todas essas demais características essenciais para o voo foram inventadas ainda em dinossauros terópodos.

Percebam, a evolução da forma não segue a mudança molecular, que não leva inicialmente a uma mudança morfológica. Digo isso porque são dimensões estruturais independentes e, podem, portanto, mudar com independência uma da outra. É a mesma situação que discutíamos acerca do peixe e seu sistema nervoso, do domínio da fisiologia e da conduta. Não deverá ocorrer uma intersecção entre eles porque, no fundo, a realização do sistema como uma totalidade é condição de existência para as mudanças de componentes. Então o sistema arrasta seus componentes, e as modificações que vão ser admitidas na configuração estrutural do sistema são aquelas que são compatíveis com o modo de vida. Ocorre, por isso, que o fenótipo arrasta

o genótipo. As mutações neutras, por exemplo, se não fazem nada, permanecem aí. As moléculas mudam, geralmente, de uma maneira neutra, ou, em geral, de uma maneira deletéria, porque uma mudança pontual, de uma molécula, independentemente de qualquer outra mudança sistêmica, ou não tem nenhuma consequência (quer dizer, é neutra), ou, provavelmente, tem uma implicação desagregadora.

Agora, se comparo a atividade enzimática de uma bactéria com a de uma célula eucariótica, vou encontrar que são idênticas em cerca de 70%, ou seja, a invenção das moléculas é muito antiga, muito anterior à invenção dos animais. O surgimento das moléculas biológicas e do metabolismo biológico é muito conservado; surgiu previamente e como condição de possibilidade da história de organização dos metacelulares e das plantas.

Os principais genes do desenvolvimento animal estão presentes e atuam em organismos que não têm nenhum desenvolvimento. Reparem no tratamento que tem sido dado aos genes *hox*, entre outros destes chamados “genes mestres” do desenvolvimento. Costuma-se dizer que o gene *Pax-6* é o gene dos olhos, certo? Acontece que o gene *Pax-6* se expressa no córtex humano. E forma um olho aí no córtex? Não. Os genes são como ladrilhos; são processos de manutenção da rede proteica, e, como tais, vão participar de muitas dinâmicas diferentes, em momentos distintos da história. E claro, fazem parte da dinâmica do desenvolvimento e também participam em dinâmicas que já são metabólicas de organismos que não têm desenvolvimento algum na conservação de uma característica já desenvolvida. Podem-se citar, como exemplo, os genes que têm a ver com a segmentação, como esses genes *Pax*, que se expressam normalmente no córtex já diferenciado.

Então, o gene é assim como uma ferramenta, é um problema de arquitetura, não da deriva; trata-se da arquitetura do edifício. Essa é a questão: os genes são conservados e é fácil compreender por quê. Quando se muda uma sequência de DNA que vai ser transcrita de um modo tal que a transcrição vai ter um efeito sobre uma cinética enzimática, é mais provável que o bicho morra, pois estamos lidando com mudanças muito pontuais. É mais plausível pensar que os organismos sobrevivem quando se alteram muitas coisas juntas, de maneira congruente. As mutações pontuais são deletérias em quase todos os casos, pois mudanças em um sistema se dão através de mudanças sistêmicas.

Há um problema interessante nos experimentos com o cultivo de células epiteliais, por meio dos quais se faz surgir dentes no epitélio da córnea de aves, animais que não têm tido dentes pelos últimos setenta milhões de anos. E a ausência de dentes parece uma característica que define esses animais. Foi suprimida a genética necessária à produção de dentes? Certamente que não. As aves podem formar dentes; as interações tissulares das quais resulta o recrutamento do mecanismo para a formação de dentes podem se dar. Se colocarmos esse epitélio em contato com outro epitélio, de uma maneira apropriada, fazemos surgir dentes a partir da córnea de um pinto (KOLLAR; FISHER, 1980). Sim, mas – podem dizer – isso resulta apenas de uma manipulação de laboratório. Mas, olhemos os carnívoros, a dentadura deles, a distribuição de dentes que é característica de todos os animais dessa Ordem. Os carnívoros têm um diastema, um trecho sem dentes que separa os caninos dos molares. Essa característica é muito conservada; assim, logo pensaríamos que deve haver um gene por trás disso. Há, no entanto, um felino muito derivado, o lince, que não tem esse diastema. E esse não é um animal ancestral, é muito derivado, ou seja, temos a mesma situação do experimento da produção de dentes de aves a partir de epitélios coróides de mamíferos, e aqui não estamos no laboratório, estamos na natureza. Podemos supor que haveria um “gene do diastema dos carnívoros”, mas aí está esse felino derivado que expressa essa característica ancestral: uma dentadura sem o diastema. Isso significa que a genética envolvida na formação do diastema deveria estar aí, desde a radiação desse grupo de animais a partir do ramo dos ungulados – os carnívoros surgiram de um ramo dos ungulados.

Podemos citar um ou dois exemplos mais, semelhantes a esse, mas não se trata de genes, e sim de uma mudança na história, na relação sistêmica. E os genes vão seguir isso, porque a história que se segue é a mesma do organismo, do qual são componentes; e, como tais, sua condição de existência é a existência orgânica. E, por sua vez, a condição de existência do organismo é a realização de seu nicho.

Quero dar-lhes um último exemplo. Não quero convencê-los de nada, mas, ao menos, mostrar que é possível colocar essas questões de maneira que contemple a história. Há um lugar no Chile que é muito rico em fauna marinha: há pinguins, lontras marinhas, golfinhos, leões-marinhos. Há uma ilha separada do continente por um canal com uma corrente de água muito fria e rica em substratos orgânicos, de forma que se acumulam muitos peixes nesse local. E os pinguins gostam de

comer esses peixes. Os mamíferos que lá existem – os leões-marinhos, as lontras e os golfinhos – comem os mesmos peixes e pareceria que vivem em um mesmo lugar. E são animais muito diferentes entre si. Com que se parecem esses animais? Não se parecem uns aos outros. Os golfinhos se parecem com os outros cetáceos. Os leões-marinhos se assemelham a ursos e, efetivamente, são ursos. E as lontras semelhantes aos furões. O que os faz diferentes é o modo pelo qual chegaram aí. As lontras parecem-se mais ao seu ancestral que aos outros bichos com os quais convivem e com os quais compartilham a mesma dieta no mesmo lugar. Então, o leão-marinho é um urso na água; a lontra é um furão na água. Transformam-se quando muda seu nicho, modificam-se de uma maneira que é consistente com a mudança do nicho, mas de um modo que pode mudar segundo o modo de vida do qual surgiu. Então, a lontra é uma possibilidade do furão, mas não é do urso; o leão-marinho é uma possibilidade do urso, ou seja, não posso chegar ao leão-marinho a partir das lontras; vou chegar através do urso. E onde está o urso-leão-marinho? Este se chama urso polar.

Chegaram aí sendo bichos diferentes e, então, são o que podem ser nesse lugar ao qual chegaram, ou seja, o modo com que chegaram determina o que podem ser. Mil vezes que se jogue um furão à água, mil vezes surgirá uma lontra, nunca um urso. Isso é o que quero dizer. É isso que encontramos com essa estranha adaptação. O leão-marinho está perfeitamente adaptado a ser o que é. Cada bicho está total e perfeitamente adaptado a ser o que é, porque é o resultado de uma história na qual surgiu, e não poderia ser de outra maneira. Podemos aprender olhando a natureza e pensando sobre ela.

E, por fim, percebam que seguimos até aqui conversando sobre os organismos e suas histórias, e não mencionei em momento algum a seleção natural. Dissertei um bocado acerca de ontogênese e filogênese, e não precisei mencioná-la. Não foi necessário.

## Referências

GILBERT, S. F. Morphogenesis of the turtle shell: the development of a novel structure in tetrapod evolution. *Evolution & Development*, n. 3, p. 47-58, 2001.

KOLLAR, E. J.; FISHER, E. C. Tooth induction in chick epithelium: expression of quiescent genes for enamel synthesis. *Science*, n. 207, p. 993-995, 1980.

LEAL, M.; KNOX, A. K.; LOSOS, J. B. Lack of convergence in aquatic *Anolis* lizard. *Evolution*, v. 56, p. 785-791, 2002.

LOSOS, J. B. et al. Evolutionary implications of the phenotypic plasticity in the hindlimb of the lizard *Anolis sagrei*. *Evolution*, v. 54, p. 301-305, 1999.

LOSOS, J. B. et al. Experimental studies of adaptive differentiation in Bahamian *Anolis* lizards. *Genetica*, v. 112, p. 399-415, 2001.

MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. *Origen de las especies por medio de la deriva natural. O la diversificación de los lineajes a través de la conservación y cambio de los fenotipos ontogénicos*. Santiago: Museo de Historia Natural, 1992.

MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. The origin of species by means of natural drift, *Revista Chilena de Historia Natural*, n. 73, p. 261-310, 2000.

MEYER, A. et al. Monophyletic origin of Lake Victoria cichlid fishes suggested by mitochondrial DNA sequences. *Nature*, v. 347, p. 550-553, 1990.





UM SISTEMA IMUNOLÓGICO, AFINAL



## O nó górdio entre a Biologia e a Imunologia

GUSTAVO CAMPOS RAMOS

É óbvio, para todos nós, que o Sol também se levanta todos os dias. Até Hemingway já fez disso romance. Vemos que ele, sistematicamente, desfila por nossos horizontes, no mesmo sentido; e, em seguida, dá-nos as costas por um par de horas. No entanto, hoje, sabemos muito bem que isso não é verdade, e, por mais evidente que nos pareça o caminhar do Sol, somos nós que gravitamos em torno dele. Ainda assim, como disse Darcy Ribeiro (1979): “foi preciso muita astúcia e gana para mostrar que a aurora e o crepúsculo são tretas”. Menciono isso porque a Biologia está repleta de coisas óbvias que nos cercam, mas sobre as quais não nos preocupamos em questionar. São, portanto, certezas como o Sol, que está dado e não parece carecer de uma explicação mais detalhada sobre por que ele surge assim, dessa maneira, e não de outra. De certo modo, é isso que o neodarwinismo representa para a Biologia: uma certeza que não é mais revisitada – “a Teoria da Evolução”, como se fosse a única maneira de se pensar. Não se discute, contudo, mais sobre a validade das premissas neodarwinistas na Biologia contemporânea. Parte-se direto para os desdobramentos dessa coisa tão onipresente e tão óbvia em que todos estão enlaçados.

Resulta, então, que essa certeza neodarwinista está arraigada nos pilares mais sólidos de qualquer disciplina biológica, da molecular à ecológica. Esse é, por exemplo, o arcabouço conceitual para a Imunologia, uma disciplina que, apesar de ser usualmente vista como um campo das Ciências Médicas, teve seus fundamentos construídos em íntima associação às grandes discussões da Biologia. Jerne, Talmage e Burnet introduziram ideias “selecionistas” para explicar os fenômenos imunológicos numa época em que o neodarwinismo se consolidava como a principal teoria biológica.

Esse extraordinário nó conceitual entre a Biologia e a Imunologia faz com que alterações na maneira de ver a Biologia impliquem em mudanças na Imunologia. Reciprocamente, modificações sérias na Imunologia só podem dar-se juntamente com a rediscussão de suas premissas biológicas. Assim, este momento de reflexões biológicas, que temos a oportunidade de desfrutar aqui, propicia uma oportunidade ideal para a Imunologia reaproximar-se de tais debates e, então, revisitar suas certezas construídas em aproximação com a Biologia.

É muito importante ressaltar isso, porque, em uma oportunidade, comentaram comigo que a dificuldade de se chegar a um consenso na Biologia Evolutiva deve-se ao fato de que aí se discutem ideias, enquanto nessas áreas experimentais aplicadas põem-se em debates resultados e métodos – dados concretos. Mas, vejam bem, esses dados experimentais “concretos” invariavelmente dependem de ideias prévias – são a partir delas que se formulam perguntas e delimitam-se maneiras de respondê-las. Pensar é algo que se faz com as mãos, como diz Mpodozis. Percebam que, por exemplo, para estudar fármacos antagonistas da acetilcolina, preciso aceitar a concepção de que há proteínas nas membranas das células, que imagino operando de acordo com o modelo chave-fechadura, etc. Então, no caso de disciplinas aplicadas, como a Imunologia ou a Farmacologia, que se dizem puramente experimentais, essa relação com a Biologia é mais problemática, no sentido de que esses “conceitos por trás dos dados” muitas vezes estão implícitos. São aceitos sem mais reflexões.

A proposta que vou apresentar tenta explicitar esses conceitos escondidos por trás das respostas, ou melhor, vou questionar o nó górdio que une a imunologia defensiva à Biologia neodarwinista. Esta contextualização biológica da imunologia é, portanto, um convite ao leitor para que atente, duvide do óbvio que nos envolve; ou seja, de certa forma, não vou falar nada que já não saibamos.

Seleção natural é a resposta para qual tipo de pergunta?

Certa vez, recebi um pequeno texto de Vaz, com uma série de perguntas aparentemente invertidas, como a desse tópico. Tratava-se de um manuscrito muito divertido porque o que ele invertia, na verdade, era a nossa posição como observadores, e nos forçava a refletir sobre a natureza das perguntas que temos feito. Esse é o tipo de atitude que ressalta as premissas que aceitamos *a priori*. Quer dizer, quando estou diante de uma ave voando, com suas asas e penas, e aceito que a explicação para isso seja que a seleção natural a gerou otimizada para o voo, dessa maneira, o que mais estou dizendo?

A resposta da Teoria Sintética nos fala claramente que há algo aí que chamamos de informação biológica, algo muito importante que deve ser transmitido para a geração seguinte e que explica a herança. Na verdade, essa explicação neodarwinista vai mais além e nos coloca que essa informação responsável pela herança está especificada nos genótipos dos organismos, e que o fenótipo é a simples expressão desses genótipos (Figura 5, p. 64). Claro, um discurso neodarwinista cuidadoso não é tão simples assim, e polidamente nos diz que o meio também influencia o fenótipo, etc. Mas, ao final, é sempre colocado em termos de influências ambientais sobre o padrão da transcrição dos genes, em dicas para ativação de programas genéticos alternativos, o que apenas reforça essa posição centrada nos genes, tão unânime nessa perspectiva. Aceitando-se que seja assim, é lógico concluir que, nessa mirada, a evolução é o resultado das mudanças genotípicas ao longo do tempo em uma determinada população. E, então, a genética de populações surge como a principal ferramenta no estudo da evolução; ou seja, dessa maneira, a evolução é vista como um problema populacional e genético, ou melhor, de frequências genotípicas.

Outra importante premissa embutida no neodarwinismo é que a variabilidade (sempre genética) surge ao acaso e, então, fatores extrínsecos ao organismo selecionam (filtram) fenótipos “mais adaptados” a um determinado ambiente, e, selecionam, por conseguinte, também os genótipos – aquilo que realmente importa nessa maneira de ver.

Percebam o que estamos no fundo dizendo aqui: para aceitar que haja esse filtro ambiental ao qual chamamos de seleção, precisamos admitir que haja algo, um substantivo, uma partícula muito especial, que contenha a forma e a herança e que possa ser selecionada. Afinal,

é de uma seleção de partículas hereditárias que trata essa teoria. Mas, vejam bem, se aceitamos que possa existir tal molécula que contenha a forma do adulto, então estamos sendo pré-formacionistas, como já foi extensamente discutido nos capítulos anteriores (e.g. Capítulo 1.3). E há mais uma complicação nessa história, pois, para que isso funcione, é preciso concordar que essas informações genéticas selecionáveis também estejam contidas em partículas independentes entre si – o organismo deve ser desconjuntado. Melhor dizendo, o organismo não pode ser um sistema; logo, seguindo nesse caminho explicativo, acrescentaríamos muitas dízimas numa fração (e.g. 0,9999), na confiança de que estamos chegando a algum lugar, mas esta dízima jamais se tornaria uma unidade (1).

Completando os pilares que sustentam essa visão, é apontado ainda que todo esse processo deve ser lento, gradual e otimizador, já que seleciona os fenótipos mais adaptados. E, por fim, ainda destaco que esse encontro entre o organismo e seu meio parece ser unidirecional, no sentido de que o destino do organismo é determinado através de filtros ambientais, enquanto o meio parece ser indiferente à presença dos organismos (para uma visão crítica acerca da história e fundamentos da Síntese do neodarwinismo, ver GOULD, 2002).

Essas são premissas que aceitamos quando optamos por um discurso adaptacionista, ou seja, “seleção” é a resposta para uma pergunta que admite a existência de partículas de informação que são transmissíveis; que o organismo possa ser desconjuntado em estruturas independentes; e que as leis de mercado inglesas, como a competição e a luta malthusiana pela sobrevivência, sejam operantes no mundo natural. Como comentei anteriormente, nem sempre estamos cientes de quantos argumentos aceitamos passivamente quando, inocentemente, dizemos que a seleção natural construiu as asas para o gavião voar.

Obviamente, não estamos aqui questionando a importância de Darwin na história e desenvolvimento da Biologia. Concordamos, evidentemente, com o que esse naturalista apontou acerca da ancestralidade comum, isto é, que todas as espécies derivam umas das outras. No entanto, o rumo que a Biologia tomou para explicar como se origina essa situação (através de uma síntese moderna) é o que me parece uma maneira empobrecedora de lidar com o mundo natural.

A defesa imunológica é a resposta para qual tipo de pergunta?

De modo semelhante à reflexão que tecemos sobre a Biologia Evolutiva, o que podemos dizer quando invertemos nosso perguntar e apontamos para nossas próprias perguntas imunológicas?

Desde sua origem, no final do século XIX, a Imunologia surgiu a partir da ideia de que a doença representa uma forma de luta entre espécies de seres vivos, entre as células do hospedeiro e as do patógeno. Assim, criou-se rapidamente o conceito de defesa imunológica como um mecanismo. Esse é um desdobramento um tanto óbvio da noção de que a competição seria a lei da natureza – um forte legado darwinista. E a partir do momento em que se aceita que a defesa é a função do sistema imunológico, um instrumento de competição, torna-se inevitável que os processos que se passam no sistema imunológico sejam descritos em uma linguagem bélica, e.g. “arsenal de defesa” e anticorpos (SILVERSTEIN, 2003). Com o tempo, essa noção de anticorpos, para a Imunologia, passou a ser, mais ou menos, como uma réplica da noção de genes para a Biologia. Algo dito, inicialmente, em termos metafóricos, para dizer – *“como se fossem anticorpos...”*, e que posteriormente virou a personificação de processos. A eficiência das vacinas, a autoimunidade e a alergia, tudo isso passou a ser descrito em termos da presença/ausência de um anticorpo específico. Isso é exatamente o mesmo que dizer que o comportamento inato, o tamanho do bico da garça e a coloração dos flamingos fossem expressões de uma sequência nucleotídica em particular.

Por fim, penso que o auge desse íntimo abraço entre a biologia selecionista e a imunologia defensiva tenha se dado através da Teoria da Seleção Clonal proposta por Burnet em 1957. Reparem que isso ocorreu logo após a publicação do artigo de Watson e Crick sobre a estrutura dos ácidos nucleicos, que explicariam a Biologia. Resumidamente, o que Burnet propunha era que os linfócitos geravam um repertório de anticorpos através de mutações ao acaso, e que, em seguida, expandiam-se, como clones, conforme os contatos antigênicos, isto é, eram selecionados por fatores extrínsecos ao organismo, como varinhas de condão guiando os linfócitos. Seleção Clonal e Seleção Natural são duas versões da mesma ideia, como o próprio nome dessas teorias faz questão de nos dizer.



## A medicina darwiniana

É interessante que essa inserção biológica na urgência clínica não para por aí. Recentemente, e com considerável atraso, surgiu uma proposta neodarwinista também para a Medicina. Em 1994, foi publicado um livro intitulado *Por que adoecemos: a nova medicina darwiniana*, escrito por um médico, Randolph Nesse, e um evolucionista famoso, George C. Williams. Esses autores tratam de explicar os problemas médicos por mecanismos darwinianos. A pergunta feita, nessa perspectiva, é sobre as causas das doenças, próximas e remotas. Como o gene, o hormônio ou a bactéria, que surgem como causas próximas da doença, apareceram evolutivamente? Essa pergunta – Como adoecemos? – é importante para nós nessa compilação de textos, porque Nelson Vaz tem algo muito forte e coerente pra dizer sobre esse tema (Capítulo 2.4). A resposta que Nesse e Williams (1994) propõem é que podemos adoecer por restrições impostas pela seleção natural. Um gene útil, por exemplo, pode ser herdado em associação com outro deletério; ou que os organismos são, na verdade, moldados para o sucesso reprodutivo e não para resistir a doenças. Desse modo, os genes que garantem o sucesso reprodutivo podem arrastar com eles outros genes que determinam o adoecimento. Com isso, podemos concluir que, na visão que eles defendem, os genes (sempre vistos como causas) é que são selecionados, não os indivíduos. Uma visão, enfim, centrada nos genes e na adaptação. E, novamente, tento colocar a questão de maneira invertida: essa medicina darwiniana é resposta para qual tipo de pergunta? Ao perguntar por uma causa genética, aceita-se que, não somente a herança, mas também as doenças têm como causas específicas também uma partícula que as contém; por exemplo, que a ansiedade, o alcoolismo e a depressão são comportamentos geneticamente determinados, e não construídos sistêmica e historicamente. Mais ainda, admite-se que há essa corrida armamentista entre o hospedeiro e seus agressores, e que sobrevivemos submersos nesse mundo aversivo.

## O nó górdio

Há, portanto, uma validação mútua de ideias neodarwinistas com concepções de uma imunologia defensiva, à qual se associa agora uma medicina também neodarwinista. Esse é o nó de perguntas e respostas

que queremos revisitar, porque, em todos esses casos, o modo de perguntar esconde o organismo e o seu devir histórico (Figura 11).



Figura 11 – O nó górdio entre a Biologia neodarwinista e a Imunologia defensiva.

## De volta ao mundo natural

Agora que explicitamos essas premissas que se aceitam no discurso neodarwinista e na Imunologia burnetiana, gostaria de discutir a consistência dessas premissas nos dias de hoje. A sequência deste texto é, portanto, um convite a um retorno a um par de situações que encontramos no mundo natural.

Nesse sentido, o que me surge primeiro é a Teoria Neutralista de Kimura (1979). Essa teoria constata que a maioria das mudanças moleculares (genótípicas) é neutra do ponto de vista fenotípico. Só que aqui há um problema sério, porque Kimura foi completamente mal-entendido e hoje apenas se discute sobre o neutralismo quando as pressões de seleção não são importantes. Todavia, a meu ver, a grande implicação do que Kimura nos mostra é desacoplar o que se passa na dinâmica molecular com o que se passa com a forma e com o modo de viver dos organismos – são coisas que descrevemos em domínios distintos. A comparação das taxas de mutação nas cadeias alfa e beta

de hemoglobinas entre humanos e Elasmobranchii (tubarões e raias) (KIMURA, 1979) mostra, por exemplo, que tanto as frequências quanto os tipos de mutação, nessas proteínas, são os mesmos em humanos e em tubarões, que vivem em ambientes completamente diferentes. Isso nos indica que, nesse caso, as pressões seletivas do meio não guiaram e não especificaram as mudanças moleculares nessas populações. E, mais importante, estamos comparando um organismo que apresenta a forma bastante conservada – os tubarões vivem aí há, aproximadamente, quatrocentos milhões de anos – com a espécie humana, que é muito recente e teve algumas modificações importantes na forma em sua história recente. Ora, se a forma é explicada como sendo concernente ao genótipo, isto é, se a macroevolução é um desdobrar da microevolução, como essas duas espécies animais que apresentam taxas de mutação semelhantes apresentariam uma taxa de mudança tão distinta? Isso não faz sentido, são domínios separados. Novamente, gostaria de reforçar esse ponto, porque não é assim que atualmente se tratam os argumentos de Kimura: penso que a grande importância desses achados é explicitar o desacoplamento entre a dinâmica molecular – o que se passa com os genes – e a origem da forma. Isso é muito sério. Mas, ao mesmo tempo, Kimura também não nos explica o que é e como é gerada a forma; ele trata apenas de moléculas. A partir de suas ideias, surgiu a noção de Deriva Genética, um fluir espontâneo e cego das taxas de substituições nucleotídicas, não direcionado por filtros ambientais – algo que foi recebido com descrédito nos anos 1970, e que hoje é experimentalmente demonstrável como sendo mais regra do que exceção. Ainda assim, é importante ressaltar que continua sendo, contudo, uma explicação molecular, genética, que, apesar de importante, nada tem a ver com o problema da origem da forma e com o modo de viver dos seres vivos nesse mundo natural. Por isso, também, não devemos confundir Deriva Genética com Deriva Natural, propostas por Maturana e Mpodozis, algo muito mais geral, enfim, uma teoria fundamental sobre o viver.

Se nos mantivermos atentos aos exemplos que o mundo natural nos oferece, encontramos outros problemas sérios com a atual Teoria Sintética. Há uma citação de Darwin na *Origem das Espécies* muito interessante em que ele diz que “se mostrassem um órgão complexo que não fosse construído de maneira lenta e gradual, a minha teoria não teria defesa”. Olhamos, no entanto, à nossa volta e não encontramos isso se passando. Alguém poderia mencionar ter visto

uma ave com um rudimento de asa, ou um peixe com uma meia boca articulada? Ora, se a evolução fosse um processo lento e gradual (um *continuum* de mudanças), então deveríamos esperar encontrar uma abundância de formas intermediárias no registro fóssil, mas não é o caso. Darwin estava ciente disso, mas acreditava que o registro fóssil era incompleto, e que, com o tempo, essas formas intermediárias deveriam ser encontradas. Hoje temos fósseis de microorganismos e até de urina de dinossauros, mas ainda não temos registros dessas possíveis formas intermediárias. Gould e Eldredge (1972), por sua vez, admitiram que o registro fóssil não estava incompleto e propuseram uma hipótese saltatória: que a evolução seguiria um padrão com longos períodos de pouca mudança na forma (estase), interrompido por bruscos períodos de alterações na forma. E é curioso pensar que mesmo nesses longos períodos de estase, como nesses últimos quatrocentos milhões de anos nos quais os tubarões conservaram sua forma, as taxas de mudanças moleculares permaneceram altas, como aprendemos com Kimura. Só a título de exemplo, podemos atentar à história da formação de mandíbula sobre a qual há um registro fóssil bastante rico. Se observarmos representantes de peixes vivos, então vemos que, ou existem as lampreias, absolutamente sem mandíbula articulada, ou os tubarões e os outros peixes já com uma mandíbula completamente articulada. Da mesma forma, só encontramos representantes fósseis nesses dois extremos. Percebam que, se a evolução fosse lenta e gradual, então deveria ter surgido um animal com um rudimento de mandíbula, que, por sua utilidade, teria sobrevivido mais por um tempo. Seus descendentes, todos com essa característica, então ocupariam um nicho com mais sucesso até que surgisse ao acaso um organismo com uma mandíbula mais articulada ainda, que iria melhorando gradativamente até formar o que vemos hoje. Não é isso, entretanto, o que encontramos no registro fóssil. E, além do mais, é difícil imaginar a vantagem adaptativa de um rudimento de 5% de mandíbula ou de asa.

Essas duas teorias propostas na década de 1970, o Neutralismo (de Kimura) e o Equilíbrio Pontuado (de Gould e Eldredge), configuraram-se como as primeiras críticas sérias ao neodarwinismo. Além dessas propostas iniciais, hoje percebemos a retomada de uma discussão importante, ao mesmo tempo vasta e mais delicada, acerca da ideia de uma *informação* biológica contida nos genes. Com base em uma perspectiva sistêmica, como discutimos nesta reunião, não

admitimos a existência de uma informação biológica contida nos genes e em nenhum outro componente particular do organismo. Sequer o termo “informação” é adequado se refletirmos criticamente sobre o assunto. Destaco neste contexto o livro de Evelyn Fox Keller (2000): *O século do gene*, que discute muito bem como definir um gene e o que ele faz, apontando os inconvenientes de encará-lo como fonte de informação da célula, desacoplado dos processos da dinâmica celular.

Há um espantoso exemplo a esse respeito. Todos nós sabemos como é refinado o nosso conhecimento em neuroanatomia. Podemos obter esses minuciosos atlas que tratam das especializações cerebrais de diversos animais e que até nos permitem fazer cirurgias estereotáxicas para introduzir um eletrodo numa região muito específica do cérebro desses animais. Podemos fazer isso porque todos os animais de uma mesma espécie terão essa mesma organização geral do encéfalo. Mas não se pergunta como se estabelece essa situação. Por que essa minha área de Broca é sempre formada mais ou menos nesse mesmo lugar? Genes? Há um mapa de destino na minha célula-ovo, que, desde a fecundação, tenha planos para que vá se formar no meu encéfalo essa área de Broca? Não sabemos muito sobre isso, porque geralmente admitimos isso como algo dado e não nos perguntamos sobre como essas coisas são construídas. Há, no entanto, trabalhos que demonstram que essas especializações neuro-anatômicas são resultados de estimulações assimétricas durante o desenvolvimento do sistema nervoso. A lateralização da porção anterior do cérebro de certas aves é, por exemplo, extremamente dependente de sua experiência sensorial pré-natal. O que se passa é que, nos estádios mais avançados de seu desenvolvimento, os embriões de pombos se posicionam no ovo de tal maneira que seu olho e ouvido esquerdos permanecem oclusos pelo saco vitelínico, um de seus anexos embrionários. Por essa razão, apenas seu olho direito é exposto à luz que atravessa a casca do ovo. Da mesma forma, nesse período, esses embriões escutam apenas através de seu ouvido direito. E, dessa assimetria pré-natal, resulta uma série de especializações hemisféricas no cérebro dessas aves, incluindo a discriminação visual, orientação espacial e várias outras assimetrias motoras (LICKLITER; HONEYCUTT, 2003). E, por isso, podemos fazer cirurgias estereotáxicas nesses animais, seguindo com confiança os nossos atlas de neuroanatomia. Evidentemente, caso eu fosse um geneticista e quisesse me perguntar, legitimamente, como os genes tomam parte disso, iria encontrar ali no olho direito dessas aves uma

expressão gênica que é distinta do outro olho que permanece encoberto. É importante conhecermos também isso, mas, podemos dizer que os genes informam a localização cerebral de uma área especializada na percepção luminosa? Não, porque isso desconsideraria as interações celulares entre os neurônios que se ativam durante a percepção sensorial, desconsidera a conduta do animal dentro ovo, e todas essas relações importantes para a realização de sua história. É difícil aceitar uma explicação centrada nos genes quando se leva a sério a história dos organismos.

Existem muitos pontos desconfortáveis quando refletimos sobre essas premissas da Biologia oficial. Mas um último ponto que eu gostaria de chamar a atenção diz respeito a essa divisão do organismo em estruturas que possam ser selecionadas independentemente. Isso nos impede de fazer qualquer descrição sistêmica da Biologia. Quer dizer, vimos Mpodozis falar sobre como giram os cílios de um epitélio num polo do embrião e disso resulta que o coração se forma à esquerda, o fígado à direita, o baço, o estômago; enfim, muitas coisas se tornam assimétricas por conta de um batimento ciliar que transporta substâncias que atuam assimetricamente sobre células dos dois lados do embrião. Não podemos selecionar uma característica pontual sem que isso tenha repercussões sistêmicas. Agrada-me muito a frase de Mpodozis: “*Mudanças em um sistema só se dão de maneira sistêmica*”. Isso não é redundante, é trivial e inescapável. Não podemos desrespeitar isso. Se o fizéssemos, e aceitássemos que o organismo pode ser totalmente desconjuntado, então ele deixa de ser um sistema, pois o colocamos fora da Biologia! E fazemos algo parecido no caso da Imunologia quando desconjuntamos os linfócitos e estudamos expansões clonais, como se isso não afetasse a fisiologia de outros linfócitos. Analisamos como um linfócito interage isoladamente com um antígeno, mas não sabemos dizer o que esses linfócitos todos fazem em nosso organismo sadio. É mesmo assustador quando enxergamos essas coisas escondidas por trás de nossas certezas.

Sem história, sem organismos

Muitas vezes, quando nos ouvem falar do neodarwinismo, acusam-nos de simplificar o problema em demasia, que a visão não é assim tão finalista, e que mesmo o programa genético não é levado

tão a sério – enfim, que estamos atirando em um cavalo morto. Mas, na primeira página do livro de Nesse e Williams (1994), está escrito: “Se uma fita de DNA pode codificar os planos para o organismo adulto, por que somos incapazes de regenerar um dedo perdido?”; ou seja, está de fato dito que a fita de DNA tem os planos para construir o indivíduo adulto. Tudo o que se passa de intermédio, a biologia do desenvolvimento, tudo o que aí está é apenas um trânsito para o estado adulto, uma biologia centrada no adulto. Qual o problema nesse modo de ver? Bem, se existe um plano para especificar o adulto, não vou estudar as etapas intermediárias – o desenvolvimento –, que passam a ser vistas como passagens evanescentes até o adulto.

Da mesma forma, também na Imunologia, o sistema linfocitário, ao ficar entre o acaso e a seleção, deixa de ser algo importante, pois, por um lado, o acaso impede uma abordagem histórica de como o organismo é construído a cada momento; por outro lado, ao assumir uma visão estímulo/resposta em que as pressões externas determinam o curso das mudanças e o fazem ao atuar sobre unidades (clones) isoladas umas das outras. Colocamos o sistema dentro de uma caixa-preta que nos impede de compreender os processos que geram aquilo que observamos. Prova disso é que o termo fisiologia é virtualmente ausente de qualquer descrição sobre a atividade imunológica.

Então, nesses casos particulares, estamos falando de uma Biologia que não tem organismos nem história; de um sistema imunológico que não parece ter uma fisiologia, e de uma medicina finalista em busca de causas específicas para o adoecer. Trata-se de um nó desconfortável esse que apontamos, mas que penso já termos elementos suficientes para desatá-lo.

## Substantivos escondem verbos

Maturana diz que “Por trás de cada substantivo, esconde-se um verbo”. E é a isso que me refiro nesta crítica. Quando pergunto por um verbo, pergunto por um “mecanismo gerador” do que se passa; se pergunto pelo substantivo, pergunto por um “princípio explicativo”, que, na verdade, não explica coisa alguma. A resposta a uma pergunta dirigida ao verbo contém o substantivo; mas a resposta a uma pergunta dirigida ao substantivo não contém verbos. Como biólogos e imunologistas, queremos entender de processos.

Quando pergunto pela “herança”, pelo substantivo “herança”, pergunto por uma estrutura, por algo que, em última análise, vai ser reduzido à estrutura do DNA. Do mesmo modo, quando pergunto pela causa específica de uma doença autoimune, encontro um anticorpo específico como resposta. Mas terá o DNA resolvido o problema de entender a conservação transgeracional das características biológicas? Ademais, terá o anticorpo resolvido o problema do adoecer?

Se mudarmos, contudo, a pergunta para “De que maneira essas características se conservam de uma geração a outra?”, ou “Como adoecemos?”, então estamos perguntando por verbos, e iremos procurar processos. Então, irei preocupar-me em entender como os organismos são construídos novamente a cada geração. Isso é um modo de perguntar muito mais abrangente. Creio que o que Vaz tenta nos dizer há tantos anos, no caso específico da Imunologia, é que deveríamos trocar a pergunta sobre a “causa específica” da doença, pelo “operar de uma fisiologia conservadora do sistema imunológico”, bem como uma “teoria imanente” do adoecer.

Então, nossas propostas envolvem uma opção por outras explicações, implicam em trocar “princípios explicativos” por uma busca de processos que contenham o “mecanismo gerativo” do que se quer explicar. Essas duas maneiras de perguntar – por verbos ou por substantivos – conduzem-nos em direções completamente diferentes. Não se pode pensar em conservação transgeracional, sem pensar em um processo. Não consigo pensar na estabilidade de processos imunológicos deflagrados pela ingestão de uma proteína, como a falta de uma molécula de anticorpo. Não estamos em busca de uma molécula; não há uma partícula do conservar histórico, não faz sentido pensar assim. Temos que pensar em processos, como tanto disse Mpodozis. Verbos demandam processos. A ideia, portanto, é fazer com que essa percepção das diferenças entre modos de ver transpareça em nossa linguagem.

A pergunta pela função, por exemplo, sempre nos direcionará a formular uma resposta que é um princípio explicativo, jamais um mecanismo gerativo. Não nos agrada, por isso, essa imunologia defensiva que trata de elucidar a suposta *função de defesa* dos linfócitos, fazendo isso de modo alheio a sua fisiologia.

Vou tentar ser mais claro. Vejam vocês, que curioso: nos períodos mais iniciais do desenvolvimento embrionário, o embrião realiza suas trocas gasosas através de uma simples difusão; até que,



a partir de certo tamanho, isso não é mais possível e, então, observa-se que há ali agora uma circulação sanguínea e um coração batendo. Então, isso basta para se dizer que o coração surgiu para manter a oxigenação – essa é a sua função. Mas, ao contrário do que se esperava desde uma perspectiva funcionalista, o coração começa a bater muito *antes* e não a partir do instante em que embrião atinge esse tamanho que impossibilita a difusão (BURGGREN et al., 2002).

Quer dizer, nos períodos iniciais do desenvolvimento, está lá o animalzinho fazendo difusão e batendo seu coração. Remove-se, cirurgicamente, o coração; e aí, o que se passa? O embrião continua vivendo e oxigenando seus tecidos. O coração surge num contexto independente dessa função de suprimento de oxigênio; depois o faz porque, claro, era uma possibilidade dessa ontogenia. Não surge *para* realizar essa função, que atribuímos ao coração no adulto. E em que trama de relações está o coração envolvido nesse instante? Com a formação de evaginações do trato digestivo, com a curvatura do encéfalo em forma de arco e com a postura anterior do embrião como um todo (WADDINGTON, 1937). Percebam, todavia, que o importante é que, para entender como o coração surge no embrião, precisamos compreender seu contexto de relações e sua história, não sua finalidade (sua função). Por esta razão, a explicação funcionalista não nos serve. Não temos que aceitar uma perspectiva finalista que vê o embrião como um adulto miniaturizado.

A mesma coisa se passou na história do sistema imunológico. Temos que entender o que os linfócitos estão fazendo no operar do organismo, como parte dele, e não procurar descrever como o sistema desempenha a função que atribuímos a ele. Evidentemente, na condição de um observador olhando uma máquina, eu posso atribuir função para as partes. E, quando trato de seres vivos, também posso atribuir função para uma máquina autopoietica, no sentido de que elas estão participando da manutenção dessa organização. A função é algo legítimo como parte de um comentário na descrição da máquina. É claro que, ao ver o resultado de seu operar, eu posso dizer que o coração tem uma utilidade em bombear o sangue, e, se eu quiser chamar esta utilidade de função, eu posso; mas, ainda assim, isso é apenas um comentário que faço ao observar o resultado de processo. O problema está em colocar essa função e utilidade como se fossem referências para o operar do coração. O coração bombeia o sangue devido a sua história de construção e não pela utilidade do resultado gerado por

sua atuação. Mas a pergunta neodarwinista é sempre: “Qual a função disto?”; por isso, não consegue desgarrar-se de um finalismo que nos é tão incômodo. A abordagem neodarwinista segue um programa de investigação científica baseado na função, que não é a lógica que o organismo segue.

Acredito estar claro que, a essa altura das reflexões, damo-nos conta de que metáforas como a defesa imunológica são como a treta diária do Sol, que todo dia faz de conta que nasce e se põe.

## De volta ao organismo

Para finalizar, gostaria de vislumbrar algo distante que poderia substituir esse nó górdio que acabamos de desfazer. Faço isso porque acredito que essa relação entre a Imunologia e a Biologia deve ser preservada, ainda que por caminhos distintos, à medida que a Biologia se renova. Esse assunto sobre novas direções que podemos seguir será, certamente, o foco principal do que Nelson Vaz irá propor na sequência desta seção.

Então, digamos que eu corte fora o braço de uma salamandra; vou ter aí um animal com uma movimentação e um modo de viver limitados. Talvez disséssemos que esse ser agora tem um viver que está restrito. Isso apenas por algum tempo, pois esses animais, curiosamente, são capazes de regenerar completamente seus membros perdidos. Mas digamos que queremos entender muito profundamente essa situação; então vamos estudar microscopicamente a estrutura do tecido no local lesionado. Ao fazermos isso, encontramos migração de células do sangue, macrófagos fagocitando, ativação da cascata de coagulação e de outras cascatas de proteínas plasmáticas; enfim, passam-se todas essas coisas bem comuns da inflamação. Está doente essa salamandra, com menos flexibilidade? Creio que muitas pessoas diriam que sim ao vê-la andando torta enquanto não se regenera totalmente; ou, ao encontrar, sob um microscópio, o tecido com macrófagos em atividade.

Digamos, ainda, que eu seja um naturalista e que me interessa compreender essa regeneração em diferentes grupos animais; então resolvo estudar se essa mesma situação se passa, caso eu secciono um dos braços de uma estrela-do-mar. Ela não tem linfócitos, claro, mas, do mesmo modo, vou ver ali fenômenos de migração de células

ameboides, fagocitose, degradação de matriz extracelular, e muitas coisas que são semelhantes ao que se passa num processo inflamatório clássico. Enquanto isso, esse animal segue vivendo com um pedaço faltando, restringido. Novamente surge a questão: Está doente esta estrela-do-mar? Inflamada? É difícil dizer; talvez muitos apontariam que sim, mas sem dúvida poderíamos estudar esses aspectos inflamatórios ali naquela lesão.

A diferença curiosa no caso da estrela-do-mar é que, dependendo da maneira que faço a secção, o pedaço menor do braço que foi cortado fora pode “regenerar” um animal inteiro de novo. É como uma espécie de reprodução vegetativa. O interessante é que o animal o faz através dos mesmos processos clássicos da “imunidade inata”, que se passam na cicatrização da outra lesão. Imaginem como é espantoso, pois estamos falando de um indivíduo inteiro nascendo a partir de um pedaço do braço! A salamandra não faz isso, não se monta a partir de um pequeno braço seccionado. Mas, então, o que passa aí nesse pedaço de estrela-do-mar? É, ao mesmo tempo, um processo inflamatório/cicatrizal e um processo ontogenético/reprodutivo, que resulta na construção de um indivíduo inteiro novo (MORGAN, 1901). Quer dizer, eu arranco fora um pedaço dessa estrela-do-mar, olho para ela e digo que ela está incompleta, limitada, cicatrizando; mas me viro e olho agora para o pedaço menor que restou e digo que está se formando um novo indivíduo – falo em reprodução. Notem, contudo, que, em ambos os casos, passam-se processos semelhantes. A diferença aí é a nossa posição como observadores; nas duas situações, o que há é o conservar de um viver, um processo ontogenético. O que quero dizer é que gerar a forma, mantê-la gerada e gerá-la *de novo* (regenerar) são problemas da mesma natureza; e a inflamação se insere, portanto, nesse enredo como algo próximo da Biologia do Desenvolvimento. Enfim, como um problema mais biológico e menos tecnológico/farmacêutico, ainda que suas aplicações clínicas sejam posteriormente muito relevantes.

Há outra situação digna de nota. Refiro-me a uma lula que vive no ambiente marinho, convive com uma espécie bacteriana (*Vibrio fischeri*) e, então, um par de coisas é desencadeado. Ao interagir com essa bactéria, muda a ontogenia da lula e se inicia a formação de um tecido novo. Podem, inclusive, ser identificados padrões moleculares específicos da parede bacteriana que interagem com receptores nas células dessas lulas. Nesse novo tecido, é criado um microambiente que passa a permitir que essas bactérias se acumulem. Nesse novo

ambiente, essas mesmas bactérias passam a ter, no entanto, um novo modo de viver, e se tornam quimioluminescentes. No estabelecimento dessas relações, a lula ganha uma lanterna, pode caçar e fazer corte sexual, enquanto esses vibriões, por sua vez, podem multiplicar-se livres de predadores. Falamos, portanto, sobre esse evento em termos de uma associação simbiótica para a formação de um órgão luminescente tão importante para o viver dessas lulas (KIMBELL; MCFALL-NGAI, 2003).

No entanto, se vamos estudar a microbiota humana e sua relação com o nosso organismo, vemos que as mesmas classes de moléculas da parede celular bacteriana desencadeiam a formação de processos morfogenéticos semelhantes, que resultam na formação de tecidos linfoides associados a nossas mucosas, e melhor estruturação das microvilosidades intestinais. Mas, particularmente nesses casos, estudamos esse processo, que é análogo ao das lulas, em termos médicos, de defesa antimicrobiana, e não nos perguntamos como isso se associa com o modo de viver humano e com o construir de nossos tecidos. Por que tratamos esses casos de forma tão diferente?

Como Mpdodosis e Botelho expuseram anteriormente, a distinção entre um comportamento instintivo e um aprendizado é que, no caso do aprendizado, conhecemos a história que gerou aquela conduta; no caso do instinto, somos ignorantes quanto a essa história. Mas os processos que geram ambas as situações são os mesmos. A diferença entre um processo imune/inflamatório e uma contínua atividade de geração e regeneração do organismo, ainda que seja uma distinção legítima, é algo que se dá no domínio de nossa observação, e não algo que está contido como um fator especial nos fenômenos que descrevemos.

O que quero dizer é que podemos trocar a pergunta “Como o organismo se defende?” por outra: “Como o sistema imunológico participa desse contínuo processo em que o organismo faz o organismo?”. A Imunologia que resulta desse encontro com uma biologia sistêmica e histórica ultrapassa a simples procura por anticorpos e vacinas; e, por isso, não é focada nessa mirada defensiva. Ela é parte do estudo do viver, do conservar, do construir e do reconstruir dos organismos.

## Referências

- BURGGREN, W.; CROSSLEY, D. A. Comparative cardiovascular development: improving the conceptual framework. *Comparative Biochemistry and Physiology – Part A: Molecular & Integrative Physiology*, n. 132, p. 661-674, 2002.
- BURNET, F. M. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science*, n. 20, p. 67-69, 1957.
- KELLER, E. F. *The century of the gene*. Cambridge: Harvard University Press, 2000.
- KIMURA, M. *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge University Press, 1983.
- GOULD, S. J.; LEWONTIN, R. The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm: A critique of the adaptationist programme. *Proceedings of the Royal Society of London*; n. 205B, p. 581-598, 1979.
- GOULD, S. J.; ELDREDGE, N. Punctuated equilibrium comes of age. *Nature*, n. 18, p. 223-227, 1993.
- GOULD, S. J. *The structure of evolutionary theory*. Cambridge: Harvard University Press, 2002.
- KIMBELL, J. R.; MCFALL-NGAI, M. The Squid-Vibrio Symbioses: From Demes to Genes. *Integrative and comparative biology*, n. 43, p. 254-260, 2003.
- LICKLITER, R.; HONEYCUTT, H. Developmental Dynamics: Toward a Biologically Plausible Evolutionary Psychology. *Psychological Bulletin*, n. 129, p. 819-835, 2003.
- MORGAN, T. H. *Regeneration*. New York: Macmillan Co., 1901.
- NESSE, R. M.; WILLIAMS, G. C. *Why We Get Sick: The new science of darwinian medicine*. New York: Vintage, 1994.
- RIBEIRO, D. *Sobre o óbvio/ensaio insólitos*. Porto Alegre: L&PM, 1979.
- SILVERSTEIN, A. M. Darwinism and Immunology: from Metchnikoff to Burnet. *Nature Immunology*, n. 4, p. 3-6, 2003.
- WADDINGTON, C. The dependence of head curvature on the development of the heart in the chick embryo. *Journal of Experimental Biology*, n. 14, p. 229-231, 1937.

## Inflamação como um fenômeno do desenvolvimento animal

GUSTAVO CAMPOS RAMOS

A capacidade de manutenção e restauração da integridade dos tecidos é um aspecto central do viver de todos os organismos, e os caminhos pelos quais a estrutura e organização tecidual são restabelecidas após uma lesão podem ser tão diversos quanto são as formas de vida animal. Uma larva de estrela-do-mar, por exemplo, reage à inserção de um espinho com uma intensa migração de células mesenquimais fagocitárias (METCHNIKOFF, 1891). Por sua vez, um anfioxo responde ao mesmo tipo de desafio através da digestão extracelular promovida pela secreção de enzimas a partir de suas células epiteliais (SILVA et al., 1994). Uma salamandra que teve um membro amputado é capaz de reconstruir inteiramente um novo membro funcional, enquanto os demais anfíbios o substituem por um tecido fibroso (MESCHER; NEFF, 2006). E mesmo quando restringimos o problema do reparo tecidual em um grupo animal muito particular – e.g. mamíferos – é preciso reconhecer que, ainda assim, os trajetos pelos quais os tecidos se montam e remontam são muito variados. Por exemplo, um corte profundo na pele de um

humano adulto geralmente deflagra uma inflamação aguda seguida por um processo fibroproliferativo, com formação de cicatriz; o mesmo tipo de lesão proferida em um feto humano pode deflagrar processos que resultam na formação de um novo tecido cutâneo (regeneração) idêntico ao original (COWIN et al., 1998).

Independentemente, porém, das particularidades do processo de reconstrução tecidual nos mais diversos grupos de animais, chega a ser bastante intuitivo aceitar que regeneração e inflamação são processos intimamente relacionados. Seguramente, os eventos que subjazem a formação de uma nova cauda de um anfíbio e a inflamação que se dá em decorrência de uma lesão miocárdica em um rato injetado com altas doses de isoproterenol, são fenômenos de natureza semelhante. Por que, no entanto, o problema da regeneração é reconhecido como um problema de construção da forma, enquanto a inflamação não é? Por que a regeneração é um problema biológico e a inflamação um problema exclusivamente médico? Creio que a resposta para essas perguntas reside na história da caracterização desses fenômenos e decorre da forma de tratar experimentalmente esses temas.

### Origens das certezas inflamatórias

O marco inicial do estudo da inflamação mais amplamente aceito pela comunidade científica é a descrição dos sinais cardinais – *rubor et calor cum tumor et dolor* – realizada pelo médico romano Celso há aproximadamente dois mil anos (VIRCHOW, 1852; SPECTOR; WILLOUGHBY, 1963; ROCHA E SILVA; GARCIA LEME, 1972). Esta expressão, ainda hoje, é amplamente reproduzida e pode ser considerada representativa do senso comum que temos em torno desta ideia. O que não costuma ser mencionado, no entanto, é que, ao manifestar-se nesses termos, Celso via a inflamação simplesmente como um conjunto de sintomas clínicos e não como um fenômeno propriamente dito. Quando Aristóteles cunhou o termo “desenvolvimento” para referir-se a um desabrochar da forma de um embrião de galinha, ele designava um processo do viver. Mas a “inflamação” não era a designação de um processo do viver, e sim um conjunto de sinais resultantes de algum processo que permanecia ignorado. Assim, sob o ônus de não representar mais que um mero sintoma clínico, a “inflamação” permaneceu sendo tratada como

uma ideia que não demandava maiores explicações. Durante muito tempo, patologistas envolvidos com este assunto contentavam-se apenas em listar mais e mais detalhes sobre o que acontecia em um organismo enfermo ou em um tecido lesionado, sem se preocuparem em definir as ideias que o conceito de inflamação abarcava (ZIEGLER, 1889; RECKLINGHAUSEN, 1883 apud METCHNIKOFF, 1891). Por esta razão, no século XIX, não era raro encontrar cientistas que advogavam o fim do uso do termo “inflamação” (THOMA, 1886 apud METCHNIKOFF, 1891). Mesmo Virchow, o patologista alemão que propôs um quinto sinal cardinal inflamatório – *funtio laesa* –, era categórico ao afirmar que a inflamação não era uma “entidade real” (VIRCHOW, 1852), e sim um termo que congregava uma série de fenômenos tão distintos, que seriam melhor tratados separadamente.

De Celso até meados do século XIX, pode-se dizer que a falta de um contexto biológico/organísmico que unificasse as diversas descrições das reações de um tecido lesionado gerou uma lacuna no conceito de inflamação, e, mais gravemente, isolou a abordagem deste fenômeno, que era estritamente médica, de outros fenômenos biológicos de natureza muito similar. A regeneração animal, por exemplo, foi descoberta no século XVIII e vivia um período de riquíssimos debates sobre a origem da forma animal (DINSMORE, 1991) na mesma época em que a inflamação renascia sob o olhar da patologia celular. No entanto, não houve tentativa alguma de aproximar estas ideias, como discuto adiante. Esta aproximação não aconteceu porque, enquanto a regeneração era vista como um fenômeno de construção da forma, até o fim do século XIX a inflamação sequer tinha a condição de um fenômeno biológico.

Um marco importante da mudança nessa perspectiva foi a descrição, por Julius Cohnheim, sobre a passagem de glóbulos brancos através dos capilares para o tecido inflamado – a diapedese. Para Cohnheim, esta não era mais uma mera descrição histológica do que ocorria no adoecer, mas sim um mecanismo gerativo dos sinais cardinais da inflamação. Ao descrever as mudanças na conformação dos capilares, com conseqüente elevação do extravasamento de plasma e passagem das células sanguíneas que vão compor os corpúsculos do pus, Cohnheim estava a propor como eram gerados os sintomas descritos por Celso. Assim, a ideia de Julius Cohnheim, de que “a causa da inflamação reside nos vasos”, era uma proposta que unificava diversos problemas subsidiários em torno de um fenômeno único e



que tornava a inflamação, finalmente, um processo orgânico. Dentro dessa perspectiva, a inflamação era claramente um evento do adoecer; i. e., para entendê-la plenamente, era preciso elucidar os mecanismos celulares do adoecer.

Não há dúvidas de que esse foi um passo fundamental na história do estudo da inflamação. É provável que este tenha sido o verdadeiro marco inicial do estudo da inflamação. Há, porém, duas limitações importantes no posicionamento de Cohnheim. Primeiramente, os processos inflamatórios eram mecanismos exclusivamente patológicos, sem uma contrapartida fisiológica. Ao colocar a lesão vascular como um pressuposto ontológico para as reações de inflamação, não era possível explicar como esses eventos participavam do viver saudável. A inflamação foi configurada como um fenômeno sem fisiologia e sem a premissa de ter uma. Essa era uma situação completamente única, pois quando tratamos de qualquer outro sistema orgânico, queremos compreender seu funcionamento fisiológico, antes de explicar o surgimento de um estado patológico. Não explicaríamos a arritmia cardíaca sendo ignorantes à fisiologia elétrica do coração, mas não temos a mesma reserva quando estudamos a inflamação no contexto exclusivamente patológico. Excetuando-se raríssimas exceções (VAZ; VARELA, 1978; VAZ et al., 2006), o termo “fisiologia” não é mencionado no jargão imunoinflamatório, que prescinde de uma atenção clara acerca do organismo.

A segunda limitação na iniciativa de Cohnheim em explicar a origem dos sinais cardinais a partir dos eventos vasculares residia no fato de ser uma verdade válida para um grupo muito restrito de animais: uma ave ou um mamífero apresentariam algo que pudesse se enquadrar na explicação da patologia celular. Afinal, se a lesão vascular era condição *sine qua non* para o surgimento de uma dinâmica inflamatória, o que aconteceria quando um animal desprovido de um sistema circulatório sofresse uma injúria tecidual? Como se remontam todos os demais animais?

Portanto, ao mesmo tempo em que a explicação de Cohnheim representava um avanço na patologia celular da inflamação, era preciso admitir que as reações a uma lesão em um mamífero eram algo excepcional, um fenômeno distinto dos mecanismos de reparo de todos os demais animais. Ainda carecíamos de uma visão mais geral sobre a construção e reorganização da forma biológica. E somente quando esse problema, até então exclusivamente patológico, foi abordado por

outras disciplinas, essas limitações foram vislumbradas. Metchnikoff, um embriologista russo, foi importante nessa transformação.

Metchnikoff interessava-se na formação de novas estruturas embrionárias durante o desenvolvimento animal e investigava o envolvimento de um grupo de células mesenquimais migratórias e fagocitárias nesses fenômenos. Segundo ele, o entendimento da fagocitose era importante porque esse evento podia ser observado em todos os animais, inclusive nas formas mais simples e primitivas (excetuando-se os anfioxos!). Ao analisar comparativamente a fagocitose em diversos grupos de animais, Metchnikoff observou que os fagócitos eventualmente poderiam ingerir não apenas substâncias nutritivas como também partículas estranhas e microorganismos “invasores” (TAUBER; CHERNYAK, 1991).

Esta última observação, em particular, adquiriu grande relevância porque ocorreu na época em que Pasteur propunha que as doenças eram causadas por germes específicos, e em que o trabalho de Darwin colocava a luta pela sobrevivência como o problema mais relevante da Biologia. Com a proposta de que a fagocitose era um “mecanismo de defesa” contra as agressões do meio, Metchnikoff unia as teorias médicas e biológicas mais importantes do século XIX (1891). E como a fagocitose era um evento comum a todos os animais, Metchnikoff entendia que este seria o *primum movens* da inflamação. Desta maneira, a inflamação passou de uma reação patológica humana a uma resposta salutar de “defesa” animal (TAUBER; CHERNYAK, 1991).

Foi Metchnikoff quem criou a noção de uma “função defensiva” para a atividade inflamatória, que se tornou fundamental no conceito moderno de imunidade. Quando Cohnheim descrevia a diapedese, não havia ainda embutida neste processo uma conotação defensiva. Mas chamo a atenção de que esta ideia de “função defensiva” criada por Metchnikoff não deve ser aceita com ingenuidade, como usualmente a encaramos ao usar a noção de função. Ele tinha ciência de que o mesmo processo, que ora resultava em defesa, também participava dos processos embrionários e fisiológicos de geração do organismo. Por exemplo, o próprio Metchnikoff já havia descrito que a fagocitose participa da regressão da cauda de um girino de anfíbios. Assim, Metchnikoff se referia a uma “inflamação fisiológica”, e, para ele, a construção do organismo era um problema muito maior, que antecedia sua “defesa”. Em Metchnikoff, a inflamação e a imunidade

eram situações subsidiárias ao desenvolvimento animal, situações particulares da construção da “harmonia” metacelular. Assim, estava aberta a oportunidade para que a inflamação pudesse ser vista também em seus aspectos fisiológicos (TAUBER, 2003).

Sem abdicar dos importantes avanços da patologia, Metchnikoff (1891) contornou as limitações da proposta de Cohnheim e criou uma ideia de grande valor biológico. No entanto, a única ideia de Metchnikoff efetivamente aceita por seus pares era a conotação defensiva da atividade fagocitária (e geralmente com uma ingenuidade que ele mesmo não tinha). Todas as suas outras considerações acerca da fisiologia de construção da forma animal foram rapidamente ignoradas. A recém-fundada Imunologia cresceu como uma disciplina muito mais preocupada em entender a relação patógeno/hospedeiro do que entender qualquer outro aspecto gerativo ou fisiológico da atividade imunoinflamatória.

Desta maneira, estavam criadas as duas principais escolas de abordagem do tema inflamatório: a tradição da Patologia, que via a inflamação como uma reação da enfermidade, e a escola imunológica, que a via como uma resposta de defesa.

Uma terceira tradição de pesquisa sobre a inflamação, bem mais recente, é a abordagem farmacológica. Com o nascimento da indústria farmacêutica, também ao final do século XIX, a corrida pelo desenvolvimento de novos métodos de intervenção nos processos inflamatórios tornou-se importante. Assim, enquanto patologistas descreviam as reações do organismo ao adoecer e imunologistas estudavam o reconhecimento de materiais estranhos, farmacologistas buscavam modos de intervir em tais eventos. Neste contexto, há um acontecimento no estudo da inflamação que merece destaque: a invenção do modelo de edema de pata induzido por carragenina, por pesquisadores da indústria farmacêutica Merck (WINTER et al., 1962).

Durante a primeira metade do século XX, as abordagens para se desenvolver fármacos anti-inflamatórios eram excessivamente trabalhosas e lentas. Em geral, para caracterizar um possível agente anti-inflamatório, era preciso estudar a inflamação como parte da reconstituição de um tecido lesionado. Esses modelos eram dispendiosos, com protocolos que perduravam por várias semanas.

Em 1962, um grupo de pesquisadores da Merck desenvolveu um modelo que finalmente acatava a todas as premissas desejadas pelos interesses de quem quer rapidamente desenvolver um produto – o

edema induzido por carragenina na pata de roedores. Este protocolo podia ser inteiramente realizado em quatro horas, necessitava apenas de uma única administração da droga a ser testada, e seu princípio se baseava na medida de um dos sinais cardinais de Celso – o edema. Enfim, por razões heurísticas, a indústria tratou de criar um modelo que separava os sinais cardinais da inflamação dos processos complicados de reconstrução dos tecidos: a inflamação voltava a ser meramente um sintoma clínico.

O sucesso prático desta ideia foi imediato e em menos de um ano a Merck chegou ao desenvolvimento da indometacina, uma droga que ainda serve como referência para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios. Rapidamente, as demais indústrias reproduziram esse modelo e, na mesma década, dezenas de novos agentes anti-inflamatórios entraram com sucesso no mercado. O curioso é que esse protocolo experimental também teve grande aceitação no meio acadêmico e passou a ser amplamente utilizado na pesquisa básica, como se fosse um modelo adequado para a compreensão do fenômeno da inflamação. Isso teve consequências muito sérias porque, ao cooptar um protocolo que havia sido elaborado com o intuito de tornar simples o desenvolvimento farmacológico para um modelo de pesquisa sobre o tema inflamatório, a inflamação novamente deixou de ser um fenômeno do viver e voltou a ser um sinal cardinal, como era na medicina romana, há dois mil anos.

## ORIGENS DAS CERTEZAS NA BIOLOGIA REGENERATIVA

A caracterização inicial do processo de regeneração animal é atribuída a Adam Trembley, ao estudar cortes em pólipos de uma medusa (DINSMORE, 1991). Na época, não se sabia ao certo se os pólipos de medusa eram animais ou plantas, de modo que Trembley decidiu seccioná-los por saber que apenas as plantas eram capazes de regeneração. Então, após esse procedimento, foi observado que as hidras eram capazes de recompor suas partes perdidas e assim promover um reparo tecidual completo com o resgate do *status quo ante* – uma característica, até então, exclusivamente vegetal. No entanto, todas as demais observações sobre o ciclo de vida desses organismos levavam à conclusão de que realmente se tratava de animais. Então, com enorme surpresa, foi reconhecida a possibilidade de regeneração animal.

Há, porém, algo mais especial ainda neste achado de Trembley: desde que as duas metades de uma hidra eram capazes de promover um reparo tecidual perfeito (regeneração), esta situação era, ao mesmo tempo, um processo de recomposição de tecidos e de reprodução animal. Assim, a descoberta da regeneração foi também a descoberta de uma nova forma de reprodução assexuada. Esta situação excepcional fez com que a regeneração animal fosse imediatamente vista não apenas como um fenômeno de reparo de lesões, mas como evento do desenvolvimento animal, ligado ao problema da reprodução e da geração da forma. E este achado de Trembley ocorreu em um momento propício, no auge do debate embriológico sobre a origem da forma: o debate entre pré-formacionismo e epigênese do século XVIII. Portanto, não surpreende que a regeneração passasse a ser estudada por embriologistas (DINSMORE, 1991).

Assim, ao contrário da inflamação, que neste período sequer era tratada como um fenômeno com uma identidade própria, a regeneração animal já nasce inserida em um arcabouço de ideias biológicas bem definidas, ocupando a posição central em uma arena de ricos debates. As teorias de regeneração eram postas lado a lado com as teorias de desenvolvimento embrionário e metamorfose – i. e., a regeneração sempre foi vista como um fenômeno fisiológico do desenvolvimento animal.

## Inflamação como fenômeno da biologia do desenvolvimento

Seguramente, o estudo da inflamação hoje espalhou suas fronteiras por diversas áreas do conhecimento científico, e dificilmente este fenômeno poderia ser abordado dentro dos limites de uma única disciplina. Esta pluralidade não apenas é desejável como necessária. Meu interesse particular em comentar o surgimento de três principais escolas de estudo da inflamação – patológica, imunológica e farmacológica – não é meramente histórico, mas mostrar que é o contexto em que as nossas observações se realizam que define a natureza do fenômeno que se distingue. Da forma como foi contemplada ao longo da história, a inflamação surgiu tanto como um sintoma, quanto como um mecanismo. Não se pretende negar aqui a importância de tais abordagens de viés médico e industrial do tema, mas ao menos mostrar que é também legítimo tratar o tema dentro

de uma perspectiva biológica e fisiológica. Por esta razão, no que se segue, esforço-me, não para discutir a definição de inflamação, mas para mostrar que contornos ela pode assumir quando vislumbrada a partir do contexto da Biologia do Desenvolvimento.

De saída, afirmo que, embora a inflamação e a regeneração sejam fenômenos que surgiram de interesses bem distintos, não faz sentido estudá-los separadamente no panorama biológico atual. Apesar de legítimos, os interesses médicos sobre a inflamação não devem obscurecer o fato de que, além dos sintomas clínicos e das balas mágicas, a inflamação torna-se um processo do viver. Assim, surge imediatamente a necessidade de conciliar este tema com o desenvolvimento e a construção da forma animal. Mais que defesa, os eventos que descrevemos na inflamação são processos de construção do organismo. Isso pode ser ilustrado com inúmeros exemplos, mas aqui apresentarei apenas um, que considero bastante claro.

As salamandras conseguem regenerar seus olhos, incluindo tecidos delicados, como a retina, a íris e as lentes. A remoção cirúrgica das lentes do olho de salamandras desencadeia mudanças em células epiteliais pigmentadas da margem pupilar da íris, que são capazes de entrar em ciclo celular e se transdiferenciar em uma nova lente (TSONIS et al., 2004). Em um modelo experimental desenvolvido recentemente (KANAOKI; MIYACHI, 2006), foi caracterizado que eventos tipicamente descritos como imunoinflamatórios participam deste processo de gênese de uma nova lente ocular. Quando as lentes são lesionadas com uma agulha através da córnea, elas degeneram por autofagia um processo mediado por células dendríticas e a eliminação das lentes lesionadas dá lugar à regeneração de um novo tecido a partir da margem dorsal da íris. Estes autores observaram que a transferência de células dendríticas, isoladas do tecido ocular de animais em processo de autofagia/regeneração, para animais *naïve* (com olhos intocados), era capaz de promover gênese de uma segunda lente, a despeito da ausência de lesões. Mais ainda, se os animais que recebem adotivamente essas células dendríticas ativadas fossem previamente esplenectomizados, esse efeito gerativo seria inibido. Portanto, a formação de novos tecidos oculares depende criticamente de processos que se passam em um órgão linfóide como o baço. Este é um exemplo de gênese de tecidos complexos mediada por mecanismos imunoinflamatórios, ilustrando, portanto, o aspecto gerativo da atividade inflamatória.

Chega a ser intuitivo, depois de se ouvir a respeito, admitir que os problemas abordados por embriologistas e patologistas sejam fenômenos de mesma natureza. Entretanto, é preciso ir mais adiante e reconhecer que as consequências dessa aproximação não são triviais. A gênese da forma biológica não termina com o nascimento e nem recomeça com o adoecer. Mas, para ver desta maneira, é preciso que o viver seja visto em sua dinâmica incessante de transformações, como um fogo de Heráclito, ou melhor, de uma maneira histórica como tecida por Mpodozis previamente. Para compreendemos a inflamação, é preciso compreender o organismo em seu viver dinâmico de montar/manter, cotidiano. Para isto, é preciso escapar dos modelos animais onde há marcos que nos parecem tão sólidos: o nascimento e o adoecer. Neste contexto, acredito que as hidras sejam um modelo animal interessante para tecer pontes a unir o labor de embriologistas e patologistas.

Fisiologia da inflamação – A gênese não termina com o nascimento nem recomeça com o adoecer

Um pólipó adulto de hidra é constituído de duas camadas de células epiteliais, uma derivada da endoderme e outra da ectoderme, arrançadas de maneira a formar um tubo bilaminar em torno de uma cavidade gástrica. Em uma extremidade apical deste tubo, há uma cabeça, onde se forma a abertura oral com tentáculos, e na outra extremidade há um disco de células responsáveis pela adesão do organismo ao substrato. Além dessas duas camadas, esses animais são ainda constituídos de um simples conjunto de células intersticiais, que dão origem a neurônios, gônadas e células secretoras (STEELE, 2002).

Em uma série de experimentos muito elegantes, Campbell (1967) marcou com corantes as células em diversas porções deste animal e acompanhou a dinâmica de movimentação dos tecidos durante o viver das hidras. Seus achados são impressionantes porque, ainda que esses animais sobrevivam por muitos anos conservando o mesmo tamanho corporal, o movimento dos seus tecidos é incessante. Campbell (1967) encontrou que, devido à incessante mitose das células epiteliais que constituem as hidras, todas as suas células estão em constante mudança de posição em relação ao seu eixo axial. Trata-se de uma dinâmica dramática, ainda que invisível aos nossos



olhos quando os observamos *in natura*. E impressiona que, através desses movimentos teciduais, uma célula epitelial pertencente à coluna central do organismo eventualmente atinge a extremidade do corpo, e passa então diferenciar-se em células especializadas de tentáculo ou disco basal (GALLIOT et al., 2006). A coordenação da diferenciação celular nas hidras depende de sua posição em relação ao eixo axial do organismo, porém essas posições não são constantes. É uma situação de incrível plasticidade fenotípica em que, ora uma célula está num contexto e adquire uma identidade, ora está em outro e modifica seu fenótipo. O mesmo se passa ainda com as células do compartimento intersticial. Por exemplo, uma célula intersticial secretora que num momento se encontra numa porção mais medial do eixo anteroposterior do animal, quando atinge a localização da cabeça passa adquirir um fenótipo de neurônio (GALLIOT et al., 2006). O corpo permanece conservado, mas todos os componentes seguem em contínua troca e remontagem durante todo o seu viver. Como frisa Mpodozis, aí está um bom exemplo para se perceber *o que se conserva naquilo que muda*.

Pensávamos que a hidra fosse um animal sésbil, de tamanho e forma fixa, pálido e sem muita graça, mas agora vemos que uma intensa mudança subjaz essa constância. A forma desses animais é absolutamente conservada ao longo de seu viver, e ainda assim os mecanismos de geração e de troca são incessantes. Como, dessa mudança toda, conserva-se uma hidra que é tão única? Em que momento este adulto ficou pronto? Este é um exemplo ideal para nublar as fronteiras entre a embriologia e a patologia, porque, neste caso, é difícil determinar em que momento começa uma “regeneração”, dado que nesse organismo a “geração” nunca cessou.

Quando escapamos de modelos animais centrados no organismo adulto, damo-nos conta do segundo ponto a ser defendido seriamente neste manuscrito: a gênese da forma nunca foi uma variante relegada a um momento em particular do ciclo de vida do animal. A forma adulta não é algo dado, não é um presente de nosso passado uterino, mas um processo diário. Esse gerar conservado do viver diário é um aspecto atualmente negligenciado, que não é estudado nem pelo embriologista que termina seu estudo no nascimento, nem pelo patologista que começa seu estudo com o distúrbio dessa conservação. Acredito que ambas as disciplinas ganhariam ao extrapolar seus territórios até se encontrar na situação do viver adulto saudável. Acredito que isso



tenha consequências muito sérias, pois é justamente a fisiologia da inflamação que nos permite contemplar a contrapartida fisiológica dos processos que estudamos no adoecer.

Uma dificuldade em aceitar a aproximação que proponho entre o desenvolvimento animal e a inflamação, num contexto a que chamo de fisiologia da inflamação, é a pobreza de nosso imaginário sobre o viver saudável. Não é simplesmente a Medicina que prescinde de uma contemplação clara acerca do organismo, é a própria Biologia. Desde Claude Bernard, prezamos muito a noção de homeostasia, que nos fala sobre um “estado constante”. E essa noção de um estado constante do organismo deriva da premissa de que a harmonia entre os componentes é algo dado, que não precisa ser explicado.

Por sua vez, Metchnikoff, que vinha da embriologia e percebia o quão complicado era a construção da forma, discordava profundamente de Bernard (TAUBER, 1994; 2003). Para ele, no princípio da ontogênese, havia a desarmonia, de modo que a harmonia era delicadamente construída e tecida cotidianamente. Ele se preocupava com os processos de construção. E, uma vez que Metchnikoff estudava a fagocitose não apenas no contexto defensivo, mas também em situações fisiológicas como na metamorfose da cauda do girino de sapo, ele atribuía a gênese da harmonia a um processo de “inflamação fisiológica” (TAUBER; CHERNYAK, 1991); a inflamação patológica era subsidiária à incessante gênese fisiológica.

Uma visão adequada do viver saudável deve incluir a dinâmica tecidual e a noção explícita de que a saúde ou a normalidade fisiológica são ativamente construídas. Essa noção não está explícita nos trabalhos da patologia descritiva atual, mas estava presente em Metchnikoff como um legado de sua formação como embriologista. Desta forma, por mais inusitado que pareça encontrar a proposta de falar em “fisiologia da inflamação”, esta não é uma invenção do século XXI.

Com base no que foi exposto, sustento que o corolário deste ensaio resume-se da seguinte forma: **gerar a forma, conservá-la gerada e regenerá-la** são todos problemas relacionados que tratam da questão mais central da Biologia – a construção dos organismos. É preciso reconhecer que, mesmo em modelos centrados no organismo adulto, a dinâmica do viver nunca cessa. Não nos basta compreender como um coração se monta embrionariamente, depois como pode se

remontar após uma lesão; é preciso também entender como um coração segue sendo um coração durante todo o seu viver. E é justamente esse aspecto fisiológico de uma dinâmica cotidiana de formação que torna possível que o estudo da inflamação deixe de ser meramente um sintoma clínico para o qual balas mágicas devem ser inventadas e passe a ser um fenômeno fundamental para a Biologia.

## Codesenvolvimento – A relação com o mundo microbiano revisitada

Em um primeiro momento, a tentativa de contextualizar o estudo da inflamação em uma perspectiva da Biologia do desenvolvimento parece negligenciar uma preocupação central desta disciplina: as doenças infecciosas e a defesa contra elas. Ainda assim, insisto que mesmo a situação de estabelecimento de relações com o mundo microbiano não escapa de tudo o que foi argumentado até aqui. Mesmo quando se trata do tema microbiano, esta proposta aqui apresentada encontra grande suporte na Biologia atual.

Evidentemente, não se pode negligenciar a importância da presença microbiana, e tampouco que existam doenças infecciosas muito sérias. No entanto, é possível abordar essas situações sem ver o organismo como uma entidade que meramente se defende. O biólogo do desenvolvimento mais importante da atualidade, Scott Gilbert, tem desenvolvido trabalhos considerando uma integração do desenvolvimento animal num contexto evolutivo e ecológico (Eco-Evo-Devo), atribuindo grande importância à interface microorganismos-sistema imune no processo de construção da forma animal. Esta é hoje uma das abordagens mais sérias e aceitas da biologia do desenvolvimento moderno, e tem como principal premissa a ideia de que “todo desenvolvimento é codesenvolvimento”. Desta maneira, atualmente, entende-se na embriologia que não é apenas suficiente elucidar detalhes acerca da gastrulação de um animal qualquer, mas é também necessário compreender como sua ontogenia se integra às ontogenias dos organismos que o cercam (GILBERT; EPEL, 2008).

Neste contexto, a relação animal/mundo microbiano tem sido profundamente revisitada sob esses panos de uma bricolagem de ontogenias, quando essas relações são harmônicas ou desarmônicas. E, segundo autores, como Gilbert e Mc-Fall-Ngai, importantes referências

na área, a atividade imunoinflamatória passa a ser vislumbrada como um fenômeno relevante na integração do viver de diferentes organismos e não meramente como um sistema bélico de defesa. Na outra ponta dessa aproximação entre a embriologia e a patologia, destaco que importantes pesquisadores também têm considerado seriamente que a parasitologia deva ser percebida mais como um problema de *coabitação* que defesa (LENZI; VANNIER-SANTOS, 2005).

As associações com bactérias – esse codesenvolvimento – têm nuances muito curiosas. O grupo de McFall-Ngai, no Havaí, estuda a associação simbiótica de certas lulas com bactérias bioluminescentes (*Vibrio fischeri*) (e.g. KIMBELL; McFALL-NGAI, 2003; McFALL-NGAI, 2002; 2007). Essas lulas, que são caçadoras noturnas, nascem sem as bactérias e desenvolvem o rudimento de um órgão que as abriga e passa a funcionar como uma “lanterna”, de que ela se utiliza em suas caçadas. Esse órgão só se desenvolve plenamente na presença das bactérias, e estas, dentro do órgão, também mudam de fenótipo. E quais são as moléculas envolvidas no estabelecimento dessas relações entre os dois organismos? São peptideo-glicanas, receptores tipo Toll, fagócitos, expressão de óxido-nítrico sintase; isto é, componentes que participam nas reações que descrevemos como inflamatórias – uma situação codesenvolvimental.

Muitas vezes, esse exemplo das lulas é ouvido como pitoresco e, quando voltamos a considerar os camundongos com os quais trabalhamos, voltamos a usar as metáforas bélicas – de defesa-para descrever a inflamação. Mas não precisaríamos fazer isso. O desenvolvimento da rede vascular nas vilosidades intestinais de um camundongo criado na ausência de bactérias (*germfree*), por exemplo, é muito prejudicado (STAPPENBECK et al., 2002). Esta é certamente uma questão de codesenvolvimento.

Não se trata de negar a ocorrência de patologia nas relações com bactérias intestinais, mas sim de ver isso em termos de desvios no desenvolvimento. Não somos simplesmente um organismo que vive a se defender de germes patogênicos, como era concebido na época em que a bacteriologia surgia com Pasteur e que não dispúnhamos de ferramentas que nos permitissem contemplar toda essa diversidade microbiana. Na verdade, a microbiologia atual tem tratado de nos esclarecer que construímos uma relação muito delicada com uma diversidade de microorganismos muito maior do que supúnhamos. Sabemos, por exemplo, que a microbiota autóctone de ratos e de

peixes é bem diferente. Mas, quando se introduz a microbiota autóctone de peixes em ratos *germfree*, e a de ratos em peixes *germfree* (uma permuta), depois de um período de transformação, eles restabelecem floras que são próximas à flora de sua própria espécie (RAWLS et al., 2006). Então, as relações entre o organismo e sua microbiota são ativamente construídas, e os microorganismos que carregamos conosco não são meros passageiros esporádicos, mas coabitantes delicadamente cultivados. A formação de um biofilme de Actinobactéria em uma região particular do trato digestivo de um mamífero é um evento tão sofisticado quanto a formação de uma rede neuronal numa região encefálica. Assim, é possível vislumbrar como a atividade imunoinflamatória toma parte na construção do viver mesmo quando se está lidando com o estabelecimento de relações com microorganismos.

Uma recente caracterização genômica da microbiota associada aos humanos apontou a existência de mais de duas mil espécies distintas de microorganismos comensais, dos quais menos de cem espécies são potencialmente patogênicas. Evidentemente, é importante entender a patogênese desses casos. No entanto, é preciso reconhecer que uma disciplina inteira dedicada a explicar exclusivamente a doença infecciosa é uma biologia que trata da exceção (McFALL-NGAI, 2007).

A inflamação é uma resposta para qual tipo de pergunta?

O que foi exposto até aqui aproxima-nos de responder à seguinte pergunta: inflamação é uma resposta para qual tipo de pergunta? Acredito poder dizer que, quando um observador aceita as dimensões mais plásticas da incessante dinâmica de composição dos organismos, ele se apercebe que é justamente essa enorme plasticidade estrutural que torna possível a conservação da organização. Evidentemente, tais processos são mais facilmente contemplados em situações nas quais a estrutura é perturbada em decorrência de uma lesão ou infecção. Nesses casos, um observador pode atentar ao que muda em torno do que é conservado como se isso tivesse uma conotação defensiva ou restauradora. E, nesse instante, a ideia de “inflamação” surge como uma possível resposta a essas considerações.

Não há dúvida de que a plasticidade tecidual inclui processos que podem acomodar as perturbações e com isso resultar em defesa ou reparo. Mas é importante se dar conta de que tais processos são resultados que um observador pode distinguir e que, como tais, são parte de um comentário sobre mecanismos do viver, e não parte do mecanismo do viver; não constituem explicações do fenômeno da inflamação e nem operam como referência para as transformações do organismo. Ademais, quando o aspecto histórico e sistêmico dos organismos é contemplado plenamente e o viver nos surge como um fogo de Heráclito, torna-se evidente que essa mesma plasticidade estrutural a qual tratamos sob uma óptica inflamatória em situações patológicas, ocorre incessantemente durante todo o viver, associada a muitos outros eventos. A plasticidade não está restrita ao adoecer. Quando um observador aceita isso, e suscita a pergunta sobre o que permanece e o que muda no viver (MPODOZIS, no prelo), a inflamação se aproxima da biologia do desenvolvimento, e o conceito de “fisiologia da inflamação” surge como uma possível maneira de se referir ao organismo em seu viver.

Parece-me bastante difícil separar os eventos que nos permitem falar em inflamação dos demais mecanismos que observamos durante o gerar da forma sem que isso nos coloque em profunda contradição com o conhecimento biológico atual. Dito de outra maneira, inflamação = (em) formação.

## Referências

- CAMPBELL, R. D. Tissue dynamics of steady-state growth in *Hydra littoralis*. II. Patterns of tissue movement. *J. Cell Sci.*, n. 13, p. 651-661, 1987.
- COWIN, A. J. et al. Endogenous inflammatory response to dermal wound healing in the fetal and adult mouse. *Dev., Dyn.* n. 212, p. 385-393, 1998.
- DINSMORE, C. E. *A history of regeneration research: milestones in the evolution of a science*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
- GALLIOT, B. et al. Hydra, a niche for cell and developmental plasticity. *Semin. Cell Dev. Biol.* 118, p. 488-493, 2006.
- GILBERT, S. F., EPEL, D. *Ecological Developmental Biology: integrating epigenetics, medicine and evolution*. Sunderland: Sinauer Associates Inc, 2008.
- GODWIN, J. W., BROCKES, J. P. Regeneration, tissue injury and the immune response. *J. Anat.*, n. 209, p. 423-432, 2006.

KANAO, T., MIYACHI, Y. Lymphangiogenesis promotes lens destruction and subsequent lens regeneration in the newt eyeball, and both processes can be accelerated by transplantation of dendritic cells. *Dev. Biol.*, n. 290, p. 118-124, 2006.

KIMBELL, R., MCFALL-NGAI, M. J. The squid-vibrio symbioses: from demes to genes. *Integr. Comp. Biol.* n. 43, p. 254-260, 2003.

LENZI H. L., VANNIER-SANTOS M. A. Interface parasito-hospedeiro: coabitologia – uma visão diferente do fenômeno parasitismo. In: COURA, J. R. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 19-44.

MATURANA, H. R. Autopoiesis, structural coupling and cognition: a history of these and other notions in the biology of cognition. *Cybernetics & Human Knowing*. n. 9, p. 5-34, 2002.

MCFALL-NGAI, M. J. Unseen Forces: the influence of bacteria on animal development. *Dev. Biol.* n. 242, p. 1-14, 2002.

MCFALL-NGAI, M. J. Care for the community. *Nat.* 445, p. 153, 2007.

MESCHER, A. L., NEFF, A. W. Limb Regeneration in amphibians: immunological considerations. *Sci. World J.* n. 6, p. 1-11, 2006.

METCHNIKOFF, E. *Lectures on comparative pathology of inflammation*. London: Kegan Paul, Trench, Trübner & Co., 1891.

PASTEUR, L. The germ theory and its application to Medicine and Surgery. In: *Comp. Rend. de l'acad. Sci.* n. 86, p. 1037-1043, 1878.

RAWLS, J. F., SAMUEL, B. S., GORDON, J. I. Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionary conserved responses to the gut microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* n. 101, p. 4596-4601, 2004.

RECKLINGHAUSEN, F. D. Prophylactische Therapie der Lungentuberculose (1882). In: METCHNIKOFF, E. *Lectures on comparative pathology of inflammation*. London: Kegan Paul, Trench, Trübner & Co, 1891.

RINKEVICH, Y. et al. Urochordate whole body regeneration inaugurates a diverse innate immune signaling profile. *Dev. Biol.*, n. 312, p. 131-146, 2007.

ROCHA E SILVA, M., GARCIA LEME, J. *Chemical mediators of the acute inflammatory reaction*. 2. ed. São Paulo: SBFTE, 1972.

SILVA, J. R. M. C., MENDES, E. G., MARIANO, M. Wound repair in the amphioxus (*Branchiostoma platae*) an animal deprived of inflammatory phagocytes. *J. invert. Phatol.*, n. 65, p. 147-151, 1995.

SPECTOR, W. G., WILLOUGHBY, D. A. The inflammatory response. *Bacteriol. Rev.*, n. 27, p. 117-155, 1963.

STAPPENBECK, T. S., HOOPER, L. V., GORDON, J. I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 99. n. 24, p. 15451-15455, 2002.

STEELE, R. E. Developmental signaling in Hydra: what does it take to build a “simple” animal? *Dev. Biol.*, n. 248, p. 199-219, 2002.

TAUBER, A. I. Darwinian aftershocks: repercussions in late twentieth century medicine. *J. Royal Soc. Med.*, n. 87, p. 27-31, 1994.

TAUBER, A. I. Metchnikoff and the phagocytosis theory. *Nat.* n. 4, p. 896-890, 2003.

TAUBER, A. I., CHERNYAK, L. *Metchnikoff and the origins of immunity*. From metaphor to theory. New York: Oxford University Press, 1991.

THOMA, R. Berliner klinische Wochenschrift (1886). In: METCHNIKOFF, E. *Lectures on comparative pathology of inflammation*. London: Kegan Paul, Trench, Trübner & Co., 1891.

TSONIS, P. A. et al. A newt’s eye view of lens regeneration. *Int. J. Dev. Biol.* n. 48, p. 975-980, 2004.

VAZ, N. M., VARELA, F. J. Self and Nonsense: an organism centered approach to immunology. *Medical Hypothesis*, n. 4, p. 231-267, 1978.

VAZ, N. M. et al. The conservative physiology of the immune system. A non-metaphoric approach to immunological activity. *Clinical and Developmental Immunology*, n. 113, p. 133-142, 2006.

VIRCHOW, R. *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology*. Philadelphia: J. B. Lippincott and Co., 1852

WINTER, C. A., RISLEY, E. A., NUSS, R. G. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* n. 111, p. 544-547, 1962.

ZIEGLER, E. Beitrage zur pathologischen Anatomie (1889). In: METCHNIKOFF, E. *Lectures on comparative pathology of inflammation*. London: Kegan Paul, Trench, Trübner & Co., 1891.

## Uma breve história das certezas imunológicas

NELSON MONTEIRO VAZ

A Imunologia não nasceu do estudo de plantas e animais, mas sim do estudo de doenças infecciosas. Assim, tem um pé na Medicina e outro na Biologia. O que vou dizer a respeito da Imunologia tem muito a ver com essa dicotomia, esse caráter biomédico. Mas, nessa oportunidade, vou enfatizar as relações que vejo entre a Imunologia e a Biologia do Conhecer e da Linguagem, um corpo de conhecimento gerado por Maturana, Varela, Mpodozis e colaboradores. Para mim, essa ocasião é magnífica porque, pela primeira vez, vou poder discutir minhas ideias sobre uma imunologia sistêmica de modo entrelaçado aos textos de um pensador genuinamente sistêmico, como é Jorge Mpodozis.

### Autopoiese e Imunologia

Humberto Maturana e Francisco Varela são mais conhecidos pela criação do conceito de autopoiese, mas é interessante ressaltar que, isoladamente, essa concepção não adiciona nada ao que já sabemos; isto é, não é novidade que os seres vivos estão entregues a si próprios,



que se constroem e mantêm a si mesmos; ou seja, que são sistemas autopoieticos. Esse conceito só adquire um significado importante – e aí então, muito importante – em um contexto artesanalmente montado durante décadas do qual fazem parte muitas outras noções, como a Biologia do Conhecer e da Linguagem.

Minha ligação com essas ideias começou fortuitamente quando encontrei Francisco Varela e acabei por oferecer-lhe uma posição no Departamento que eu então chefiava no *National Asthma Center*, em Denver, em meados da década de 1970. Escrevemos juntos um trabalho (VAZ; VARELA, 1978) que explicitava, pela primeira vez, uma noção sistêmica da atividade imunológica, expressa no título que criamos: *Self and non-sense: an organism-centered approach to Immunology*. A expressão “próprio e estranho” (“*self and non-self*”) explicita o conceito central na teoria dominante da Imunologia, segundo a qual a atividade imunológica discrimina, separa entre materiais próprios ao organismo (*self*) e estranhos (*nonself*), ignora os primeiros e responde aos últimos. “*Self and non-sense*”, por sua vez, representa o que queríamos colocar, ou seja, o que acontece (imunologicamente) deve ter alguma pertinência ao organismo, ou não ocorre de todo, não faz sentido imunológico (“*non-sense*”), pois víamos a atividade imunológica como centrada no organismo. Esse trabalho foi completamente ignorado.

Lamentavelmente, Francisco faleceu em 2001, e sua memória recebeu vários tributos. Há vários registros escritos e gravados na literatura e na internet. A obra mais conhecida de Maturana com Varela (1987) é *A árvore do conhecimento*, na qual a teoria é exposta de forma resumida. Há várias páginas na internet dedicadas a esse tema; uma delas, coordenada por Randall Whitaker, é bastante extensa e atualizada. Há também uma rede chilena, coordenada por Alfredo Ruiz. Enfim, as fontes de informações sobre a Biologia do Conhecer e da Linguagem são abundantes (ver também <[www.matriztica.org](http://www.matriztica.org)>).

Maturana se tornou famoso como neurobiólogo por seus estudos sobre a visão de anfíbios. Um dos trabalhos mais conhecidos dessa época tem um título provocante: “O que o olho da rã diz ao cérebro da rã” (LETTVIN et al., 1959), no qual Maturana e colaboradores fizeram um mapeamento da distribuição de quatro tipos de fotorreceptores na retina da rã. De volta ao Chile, anos depois, Maturana tentou fazer o mapeamento de receptores cromáticos na retina e, após alguns anos de experimentos infrutíferos, chegou à conclusão de que esse mapeamento não poderia ser feito. Publicou então um texto sobre

“Uma teoria relativística da visão de cores” (MATURANA et al., 1968), no qual fez afirmações espantosas que, a meu ver, marcam o início de suas contribuições mais importantes às chamadas “ciências cognitivas”, ou o estudo experimental do conhecer, de como podemos conhecer qualquer coisa e das bases biológicas do entendimento humano.

Nesse trabalho, ele mostra que não é possível correlacionar a atividade elétrica da retina com o comprimento de onda das radiações que incidem sobre ela, mas que é perfeitamente possível correlacionar a atividade elétrica da retina com o nome que damos à cor nela projetada. Isso é espantoso porque uma mesma cor, digamos, verde, pode ser produzida por radiações de comprimento de onda muito diferentes; há mesmo a possibilidade de produzirmos “verde”, utilizando uma fonte de luz vermelha e outra branca, em experimentos de “sombras coloridas”. Assim, quaisquer que sejam os comprimentos de onda utilizados, sempre que a cor percebida na retina era chamada “verde”, a atividade elétrica registrada era a mesma. Essa é uma conclusão muito séria porque insere o observador, o experimentador, no fato experimental. Esses são experimentos de 1967, anteriores à proposta do conceito de autopoiese. E, para mim, essa fusão de dados físico-químicos, objetivos, por assim dizer, com a atividade pessoal do experimentador, tem pertinência sobre o que vou dizer mais tarde sobre a atividade imunológica.

## O projeto inteligente

Todos conhecemos as dificuldades por que passam os professores de teorias evolutivas em certas regiões dos Estados Unidos, pelas objeções colocadas por convicções criacionistas. Creio, porém, que a necessidade de substituir um “projeto inteligente” (divino, transcendente) por um “processo inteligível” estende-se muito além dessas fronteiras e tem a ver com o que temos para discutir aqui. Que se atribui uma inteligência a processos naturais transparece, por exemplo, no título do famoso livro escrito pelo fisiologista norte-americano Walter B. Cannon (1963): *A sabedoria do corpo*, no qual se demonstra que o corpo tem mecanismos, por exemplo, de controle do sangramento, que parecem ser inteligentes. Cannon foi o criador do conceito de *homeostase*, uma

versão moderna do conceito de meio interno, criado pelo famoso fisiologista francês Claude Bernard, no século XIX: a ideia de que nós, como organismos, e nossas células, vivemos em mundos diferentes e de que o mundo em que vivem nossas células é altamente regulado, muito mais constante. A concepção de que o corpo tem uma “sabedoria”, que facilmente se estende para dotá-lo de uma intencionalidade, está muito presente na Imunologia.

Talvez uma visão mais detalhada do mundo biológico, como a que nos é acessível na ocasião deste encontro, aumente essa tentação de atribuir inteligência aos processos biológicos, ou, por outro lado, possa nos conduzir a novas maneiras de ver.

A versatilidade e a ubiquidade dos seres vivos nos parece cada vez mais espantosa. Recentemente, constatou-se que cada árvore individual abriga, não apenas em suas raízes mas sobre suas folhas, uma grande complexidade de seres microscópicos, que são particulares de cada árvore. Depois que os métodos de amplificação de RNA e DNA se tornaram disponíveis, constatou-se que os métodos de cultivo microbiano que utilizamos são extremamente ineficientes e deixam crescer apenas uma diminuta porcentagem dos seres vivos semeados, cerca de um por cento das bactérias marinhas, por exemplo. Nossa visão da amplitude do mundo biológico, portanto, expandiu-se no mínimo uma centena de vezes. Apenas na mucosa oral humana, já foram caracterizadas mais de setecentas espécies bacterianas, ou seja, ainda não sabemos que mundo é esse em que habitamos e quais as relações mantidas entre seus habitantes. Provavelmente, se Pasteur estivesse vivo hoje, ele abandonaria a ideia de germes agressivos como causadores das doenças humanas, pois atualmente sabemos que vivemos imersos em uma sopa viva.

Gregory Bateson, outro pensador formidável do século XX, promovia discussões em sua casa, que foram gravadas e estão disponíveis via *internet*. Um desses encontros, denominado *Nem sobrenatural, nem mecânico*, é também muito pertinente ao que quero dizer, pois nem queremos apelar para uma visão puramente mecânica, como se tudo se passasse em um domínio meramente estrutural, nem pretendemos buscar explicações transcendentais, que lancem mão de recursos externos à nossa estrutura.

Geralmente, quando mencionamos processos “cognitivos”, pensa-se que isso traz à baila discussões sobre o cérebro, o sistema nervoso, o conhecer como uma atividade dos animais e, também,

que existe uma hierarquia, e que nós, humanos, pertencemos à parte mais superior. Maturana diz que não podemos menosprezar outros seres vivos e fala de sistemas nervosos “não neuronais”, moleculares, presentes, por exemplo, em protozoários, como paramécios, que são células muito sofisticadas. O que acontece em um ser vivo assim é de uma complexidade muito grande e, operacionalmente, comparável ao que se passa nos metazoários ou no organismo humano.

A Imunologia está repleta de termos “cognitivos”, tais como o “reconhecimento” de materiais “estranhos”, ou a “memória” imunológica. O que há de instigante na Imunologia é que a atividade imunológica parece conciliar duas propriedades incompatíveis: uma versatilidade ilimitada e uma forma particular (específica) de lidar com cada material estranho. Como pode surgir esse “estranhamento” particular de cada antígeno? Em termos bioquímicos, logo se perguntou onde estava a informação nucleica requerida para sintetizar tantos anticorpos diferentes. O ato de qualificar certas moléculas como “estranhas” e outras como “familiares” é um ato cognitivo.

Temos, então, duas visões contrastantes: uma, por assim dizer, “leiga”, que atribui à atividade imunológica, ao corpo imunológico, certa inteligência ou intencionalidade, representada por esse “estranhamento” de certos materiais; e outra dos imunologistas, segundo a qual esses processos resultam de eventos automáticos, complexos, mas inteligíveis. A inteligibilidade da Imunologia tem como base a Teoria Evolutiva, é a mesma das leituras mais radicais do neodarwinismo. Segundo essa visão, o que se passa depende de uma fonte de variantes que opera ao acaso, acoplada a um processo no qual esses variantes são selecionados por competição de uns com os outros, no qual sobrevivem os mais aptos.

A própria terminologia imunológica é uma fonte constante de conotações cognitivas; os termos “imunidade” ou “anticorpo” remetem a essas ideias de “defesa” ou “proteção”. E isso é muito compreensível. Imaginem que, no século XII, Siena, na Itália, era uma cidade com cem mil habitantes, a meio caminho entre Roma e Paris, que por sua vez, nessa época, tinha setenta mil habitantes. Uma epidemia de peste bubônica destruiu oitenta por cento da população em alguns meses, e a cidade nunca mais readquiriu seu antigo apogeu. É, portanto, muito natural que a comunidade internacional guarde a memória desses acontecimentos trágicos e que exista uma terminologia densa de significados ligados a esses

temores. E, quando abandonamos essa visão justificável por uma óptica médica e procuramos apoio na Biologia, encontramos uma forte associação com o neodarwinismo, ligada a uma visão militar, competitiva, sangrenta, do mundo natural, em que são selecionados os mais aptos – um cenário onde essa noção de guerras e batalhas está também muito presente. Como diriam os mineiros, isso corresponde a “tirar o pé do balainho e meter o pé no jacazinho”.

## Uma breve história das certezas imunológicas

Até o começo dos anos 1950, a Imunologia era dominada por interesses e problemas médicos ou bioquímicos. Após essa época, quando foram inventadas algumas vacinas e criados os conceitos fundamentais, houve um período imunoquímico, no qual a natureza bioquímica de antígenos e anticorpos foi estudada intensamente. Apenas nos anos 1950, a Imunologia começou a aproximar-se de problemas biológicos.

Como muitas pessoas capacitadas, Peter Medawar trabalhou, também, no cuidado de pessoas queimadas durante os bombardeios de Londres na Segunda Grande Guerra. Nesse período, ele ficou impressionado com o que se passava com transplantes de pele de outras pessoas, realizados nesses pacientes, como forma aguda de socorro; os enxertos eram, invariavelmente, rejeitados após dez ou vinte dias, enquanto transplantes autólogos eram aceitos. Medawar convenceu-se de que a rejeição devia-se a diferenças genéticas; terminada a guerra, ele provou que, efetivamente, isso era verdade em experimentos com coelhos.

Ocorreu, então, algo fortuito, que decidiria o futuro da Imunologia. Um colega veterinário necessitava de um teste capaz de separar gêmeos bovinos univitelinos de bivitelinos, e Medawar se propôs a ajudá-lo. Disse que transplantes de pele entre gêmeos univitelinos seriam aceitos, enquanto transplantes entre gêmeos bivitelinos seriam rejeitados. Realizou os experimentos e, para sua surpresa, a grande maioria dos transplantes foi aceita, mesmo quando os gêmeos eram evidentemente bivitelinos, porque um era macho e outro fêmea. A explicação estava em fatos já conhecidos sobre a gravidez gemelar bovina. Frequentemente, nessa situação, estabelece-se uma circulação cruzada entre os dois fetos, de forma que eles nascem como

“quimeras”, ou seja, organismos contendo células de dois indivíduos. Os gêmeos eram, por isso, incapazes de rejeitar transplantes mútuos.

Medawar decidiu repetir esses experimentos em camundongos, dos quais já se dispunha de linhagens isogênicas, ou seja, geneticamente homogêneas, e transplantes de pele dentro da mesma linhagem não eram rejeitados. Injetou camundongos de uma dada linhagem ainda no útero, às vésperas do nascimento, com uma suspensão de células de outra linhagem. Vários camundongos nasceram e cresceram como se fossem normais e, quando adultos, mostraram-se capazes de aceitar sem rejeitar um transplante de pele da linhagem doadora, embora rejeitassem no tempo usual um transplante de pele de uma terceira linhagem, não relacionada (Figura 12).

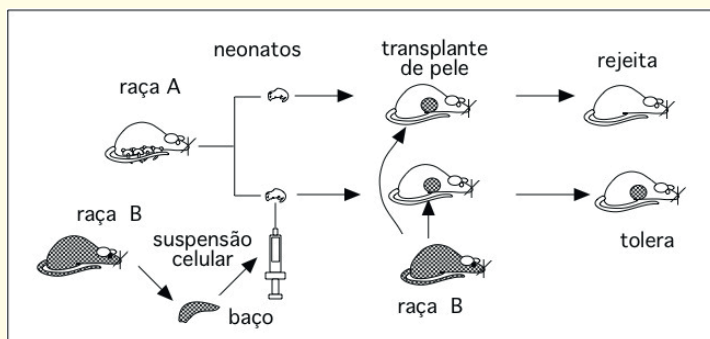


Figura 12 – Experimento de Billingham, Brent & Medawar, 1953.

Em outros experimentos, Medawar e colaboradores mostraram que essa capacidade de aceitar sem rejeitar – eles criaram o termo “tolerar” – um transplante alogênico (de outra linhagem) devia-se à ausência de tipos específicos de linfócitos, como se o tratamento perinatal houvesse destruído alguns linfócitos e, com isso, tornado os animais especificamente “tolerantes” a certos tipos de transplante.

O conceito de tolerância imunológica duplica as dimensões da problemática imunológica, pois o organismo não só pode ser “imunizado” contra alguma coisa, isto é, aumentar sua reatividade específica a um dado material, como pode também ser tornado “tolerante” a esse material, ou seja, comportar-se de forma oposta à imunização, diminuir sua capacidade de resposta específica. E, desse modo, estava criada uma dicotomia entre imunizar e “tolerizar”, semelhante a tantas outras que nos trouxeram pseudoproblemas

para a Biologia, como já discutido em ensaios anteriores. Essa dicotomia a mais não faz sentido e, na verdade, ela complica algo que deveria ser tratado com muita naturalidade – a estabilidade de processos imunológicos. Suponha que decidíssemos descrever lesões autoinfligidas durante convulsões, tais como mordidas na língua, como “autoagressões psicomotoras”. Suponha que, além disso, disséssemos que o mecanismo fisiológico da mastigação, que evita que a língua seja mordida, envolve a inibição permanente de convulsões, isto é, de “autoagressões psicomotoras”. Mais ainda, que chamássemos esses mecanismos neurológicos de preservação da integridade da língua de “neurotolerância”, significando que o organismo escolhe não morder sua língua como se fosse comida, de forma que ela pode permanecer na boca sem ser mastigada. Essa forma absurda de falar é exatamente a maneira pela qual os imunologistas explicam por que o sistema imune “tolera” a presença dos componentes do organismo, sem destruí-los. Mais adiante, pretendo mostrar um linguajar que julgo ser mais simples sobre esses fenômenos.

Um segundo grande passo na história de Imunologia ocorre dois anos depois, em 1955, quando Niels Jerne propõe a primeira teoria “seletiva” da Imunologia, intitulada Teoria da Seleção Natural da Produção dos Anticorpos, que adota explicitamente uma visão neodarwinista para explicar a atividade imunológica. Ele sugere que o organismo forma espontaneamente, na ausência de antígenos, uma grande variedade de “anticorpos naturais”, de tal forma que qualquer material estranho que penetre o corpo tenha uma grande probabilidade de reagir com alguns desses anticorpos; e, de uma forma que Jerne não explicita bem, esses tipos de anticorpos têm, então, sua produção amplificada. Isso explicaria a imunização e a memória imunológica. Nessa visão de Jerne, as imunoglobulinas naturais preexistem à chegada do antígeno e não podem, portanto, ser chamadas de “anticorpos”, pois só mereceriam esse nome depois de serem amplificadas pelo contato antigênico. Jerne não se deteve em explicar longamente a tolerância imunológica recém-descrita por Medawar, mas sua hipótese se opõe às teorias imunológicas então vigentes, que tinham um caráter “instrutivo”, como se o antígeno atuasse como um “molde” para produção de anticorpos específicos.

Dois anos mais tarde, em 1957, na Austrália, Burnet, um virologista, compreende que o problema não está exatamente nos



“anticorpos naturais” sugeridos por Jerne, mas sim em sua origem celular. Familiar com leucemias linfoides de camundongo, nas quais cada tumor é um clone, ou seja, um conjunto de células geneticamente idênticas, Burnet propõe que os linfócitos normais, não neoplásicos, também são geneticamente (nucleicamente) distintos entre si e podem se expandir e formar clones. Além disso, expõe que cada linfócito forma apenas um tipo, ou uns poucos tipos de anticorpos; e que aquilo que o antígeno seleciona ao penetrar o corpo não são simplesmente anticorpos, mas sim as células que os produzem. Estava criada a primeira versão da Teoria de Seleção Clonal, que, até o presente, com várias modificações, é a teoria dominante na Imunologia (Figura 13).

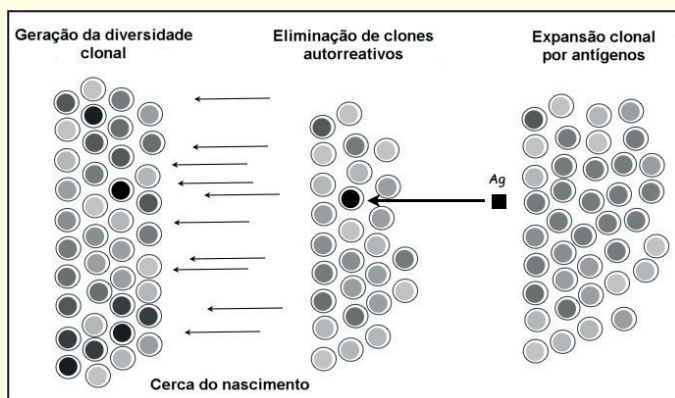


Figura 13 – Teoria de Seleção Clonal (BURNET, 1959). Linfócitos gerados ao acaso, cada um com um receptor (anticorpo) específico, são destruídos se encontram seu antígeno na fase imatura do organismo; assim, são destruídos os autorreativos. Subsequentemente, o encontro eventual com o antígeno leva à ativação e multiplicação do linfócito (expansão clonal) criando respostas imunes.

Com o lema “uma célula – um anticorpo”, a Teoria de Seleção Clonal explica a imunização e a memória imunológicas, frutos de uma expansão clonal, mas também detalha a tolerância imunológica, fruto de uma inibição clonal. Burnet faz, todavia, algo mais: redefine um conceito criado por Paul Ehrlich, no início do século XX, denominado horror autotóxico, segundo o qual o corpo impede a produção de anticorpos contra seus próprios componentes, e diz que linfócitos autorreativos, capazes de se expandir e lesar o organismo, são “clones proibidos” e devem ser inibidos ou destruídos em organismos imaturos antes que o sistema imune comece a funcionar. Com isso, ele cria a



ideia de “tolerância natural” ou “autotolerância”, segundo a qual os linfócitos ignoram os componentes do organismo.

Com essas ideias, a Teoria de Seleção Clonal cria a noção de “doenças autoimunes”, que surgiriam quando alguns clones proibidos de linfócitos escapam de sua proibição. O conceito foi rapidamente aceito pela Medicina, vários estados clínicos foram classificados como “autoimunes” e muitos modelos experimentais de indução de agressões autoimunes foram criados em animais. Hoje em dia, isso se expandiu de tal maneira, que mesmo a aterosclerose, que é uma doença muito comum em humanos, deixou de resultar do depósito de placas de gordura na parede vascular, para ser uma doença autoimune, porque há linfócitos T infiltrando as placas ateroscleróticas, e acredita-se que eles sejam importantes em sua formação.

Mas, na visão de Burnet, os linfócitos não podem reagir ao próprio corpo; portanto, não podem também interagir com outros linfócitos. E, como cada linfócito forma um só tipo de anticorpo, o sistema imune não pode formar, verdadeiramente, um sistema: fica reduzido a um conjunto de clones isolados uns dos outros e também do organismo do qual fazem parte; eles, por assim dizer, habitam o organismo e o defendem de invasores estranhos, mas não estão, de fato, nele, mas em uma terceira posição a partir da qual podem separar o que é próprio (*self*) do que é estranho (*nonself*) (TAUBER, 1994).

### A proibição de modelos histórico-sistêmicos

Assim, a Teoria de Seleção Clonal e o modo de ver que ela inaugura são impedimentos a uma visão histórico-sistêmica da atividade imunológica. A concepção não pode ser histórica, ou seja, descrita como uma sequência de modificações estruturais de natureza global, porque os componentes do sistema – os clones linfocitários – assim como os produtos específicos da ativação desses clones, como os anticorpos, são gerados em processos considerados aleatórios. O acaso governaria a emergência de clones após um rearranjo aleatório de segmentos gênicos; de novo, o acaso guiaria a ativação desses clones através de encontros fortuitos com materiais estranhos. Não se pode contar a história de eventos ao acaso e não se espera, portanto, encontrar nenhuma regularidade, nenhuma característica conservada na atividade imunológica do organismo, exceto a “memória” que

dispara a expansão clonal progressiva, conseguida, por exemplo, por vacinação. A visão não pode ser sistêmica, pois a autorreatividade é considerada patogênica, e isso proíbe o contato entre linfócitos e também de linfócitos com o organismo do qual eles fazem parte. Assim como na Biologia, nessa Imunologia tradicional também não pode haver sistemas e histórias, isto é, esses se tornam ocultos pela maneira usual de fazer perguntas na Imunologia burnetiana.

É importante notar que a proposta da Teoria de Seleção Clonal, em sua forma plena original (BURNET, 1959), antecedeu a caracterização dos linfócitos T (MILLER, 1961) e a compreensão de que eles são elementos cruciais na atividade imunológica (MITCHISON, 1959; CLAYTON, 2006). E que ela precedeu também, por um quarto de século, a compreensão de que a ativação de linfócitos T, da qual depende a ativação de outros linfócitos, está sujeita à sua interação com peptídeos conjugados com produtos do MHC em “células apresentadoras” (LANZAVECCHIA, 1985). Em resumo, a teoria clonal foi proposta antes do reconhecimento de que a atividade imunológica é uma expressão do resultado de interações entre linfócitos – por exemplo, entre linfócitos T e B – e entre linfócitos e outros componentes celulares do organismo, como, por exemplo, células dendríticas que operam como “apresentadoras”. Linfócitos, portanto, agem integrados uns aos outros e ao organismo ao qual pertencem. Estranho é pensar que eles tenham sido concebidos de outra forma.

Mas a Imunologia não só válida, como é validada pelo neodarwinismo. E mudar a teoria imunológica implica em antagonizar o neodarwinismo. A seleção clonal é usada, muitas vezes, como exemplo de evolução por competição: a seleção dos linfócitos “mais aptos” pelo antígeno mostraria a evolução em ação durante a vida de um único organismo. Então, mudar a maneira de ver a Imunologia não é fácil, porque isso envolve confrontar as ideias neodarwinistas, e essas são as mais poderosas da Biologia.

Há ainda que se encararem os problemas trazidos pela visão médica de “defesa” imunológica, com suas metáforas “cognitivas” (reconhecimento, memória, etc.) que não chegam sequer a ser examinadas como tal. A “defesa” imunológica é um comentário legítimo que podemos fazer sobre o resultado de interações do organismo com agentes infecciosos, mas, como tal, ela pertence a nossa descrição, e não ao mecanismo operante no organismo observado. Em suas aulas, Jorge Mpodozis certamente tem chamado a atenção para a

grande importância de não confundir mecanismos com o resultado da operação desses mecanismos, porque a consequência dessa operação é algo que está no futuro, ainda não aconteceu; e, como tal, não pode servir de guia para o que se passa no presente. E é isso o que inadvertidamente fazemos quando pensamos na “defesa” imunológica como um mecanismo.

Uma terceira opção: nem “estranhamento”, nem acaso

Se realmente vivêssemos ao sabor do acaso, como propõem as teorias evolutivas e imunológicas mais aceitas atualmente, seria impossível encontrar regularidades, constâncias na atividade imunológica; elementos conservados, que surgem *de novo* de forma previsível sempre que se repetirem as condições que lhes deram origem. A busca dessas evidências de conservação na atividade imunológica constitui uma terceira opção, que evita se apoiar na ideia de “estranhamento” e também evita invocar a noção de eventos ao acaso. Essa opção coloca, no centro das atenções, as interações de linfócitos entre si e de linfócitos com o organismo. Se vamos ver o sistema imune como um sistema, que é parte dessa coisa maior que é o organismo, o meio no qual o sistema imune opera é o organismo do qual ele é componente. O meio onde o organismo opera é um metameio que permanece inacessível ao sistema imune. Por outro lado, o sistema imune está sempre em contato com o organismo, mesmo quando ele é penetrado por materiais que não lhe pertencem, como moléculas de alimentos. Não cabe ao sistema imune, entretanto, decidir se a origem dos materiais que ele contata está dentro ou fora do organismo; se sempre estiveram ali, ou se surgiram agora.

Vamos, portanto, insistir em evidências de que o sistema imune forma uma rede coesa de interações, dinamicamente estável, que tem elementos conservados, e características invariantes, mas que, por outro lado, é incapaz de ações inteligentes. A inteligência ou intencionalidade que atribuímos ao sistema imune, na realidade, está em quem percebe essas qualidades: está nos imunologistas, nas observações imunológicas. A atividade imunológica não é simplesmente mecânica porque tem uma história, na qual vamos introduzir esses elementos sistêmicos para descrever o que acontece; não é, também, sobrenatural porque são seres humanos que a descrevem.

Então, as respostas imunes específicas, a tolerância imunológica, tudo aquilo que deriva desse modelo estímulo/resposta/regulação vai ser substituído por uma rede de estabilidade robusta, que atravessa perturbações e a elas faz compensações. Perturbações não são estímulos e compensações não são respostas, porque falamos de algo (um sistema) que se perturba, e vemos esse sistema como capaz de ações compensatórias, enquanto, na visão anterior (estímulo-resposta), podemos nos limitar a estudar os agentes estimulantes e os componentes que surgem em resposta a eles (antígenos e anticorpos). A noção de “regulação” pode, também, ser um falso atalho, pois é passível de ser vista como “respostas regulatórias”; isso nos levaria a um sem-fim de respostas, sem um modelo teórico capaz de acomodá-las. Afinal, quem regula o regulador? Ao contrário, a análise de perturbações e compensações remete ao estudo de sistemas determinados em sua estrutura, algo semelhante ao peixe que Mpodozis explicava em sua aula (Figura 2, p. 37).

Uma forma radical de perceber as diferenças entre esses dois modos de ver é distinguir entre dois termos que são usualmente encarados como sinônimos: imunoglobulinas e anticorpos específicos. Imunoglobulinas são componentes do sistema imune que aparecem espontaneamente na dinâmica do corpo, enquanto anticorpos específicos são entidades funcionais que surgem com uma finalidade (uma especificidade) em testes sorológicos projetados exatamente para caracterizar essas entidades. Quando “tipamos” hemácias com um “soro anti-A”, usualmente imaginamos que esse soro contenha moléculas especificamente capazes de reagir com hemácias humanas A-positivas; e isso está correto. Mas as imunoglobulinas que ali estão reagem com mel de abelha, baba de quiabo e *Shigella flexneri* – enfim, com uma série de coisas que têm carboidratos semelhantes aos presentes nas hemácias A-positivas. Não foram feitas para reagir com hemácias humanas A-positivas, não surgiram como resultado do contato prévio com essas hemácias. No organismo onde foram colhidas, essas imunoglobulinas – que são centenas, milhares de moléculas diferentes – reagem com outras moléculas, inclusive com outras imunoglobulinas. Mas o teste, a tipagem, funciona efetivamente: o teste é específico, porque utiliza imunoglobulinas *como se* elas fossem reagentes bioquímicos específicos; e, no teste, elas funcionam exatamente assim. Elas não são, evidentemente, reagentes bioquímicos específicos, mas criações do organismo, como parte da

rede que compõe o sistema imune. O estudo de anticorpos é uma atividade perfeitamente legítima, porém o estudo de imunoglobulinas naturais é outra coisa, pouco explorada até o momento. Jerne chegou a dizer que “a diferença entre globulinas naturais e anticorpos específicos existe apenas na mente de imunologistas” (SÖDERQVIST, 2003, p. 185).

Atentar para o que ocorre no “linguajar”<sup>1</sup> humano é outro aspecto importante dessa visão sistêmica. Infelizmente, não teremos tempo para abordar aqui a linguagem humana com mais detalhe, mas, ainda assim, sinto necessário tecer alguns comentários a esse respeito. A linguagem humana é também usualmente vista como a transmissão de informação simbólica; mas, na Biologia da Cognição e da Linguagem, o viver na linguagem (linguajar) transforma-se em um modo de viver tipicamente humano – o viver de forma recursiva em coordenações de coordenações de condutas consensuais. Também o linguajar em Maturana não é tratado em termos de uma biologia de informação. Esse não é um assunto de abordagem fácil. Na última reunião da SBPC, realizada na UFSC, participei de uma mesa-redonda cujo tema era “A origem do humano”, e tentei convencer meus colegas de que teríamos que atentar para o que ocorria quando conversávamos, porque era o conversar que nos fazia humanos; que os humanos surgiram quando se desenvolveu a conversação, o viver na linguagem. Não tive, contudo, muito sucesso. É muito difícil aceitar que falar e ouvir, ou melhor, coordenar ações consensuais e coordenar coordenações de ações, constituem um modo de viver e foi o que nos tornou e nos mantém sendo humanos, como um tipo particular de animal, um tipo particular de primata. A primazia do “fazer”, das ações, está explicitada no título de um livro recente de Maturana, resultado de uma longa entrevista com um jornalista alemão, que se chama *Do ser ao fazer* (MATURANA; POERKSEN, 2005).

Finalmente, quero apenas mencionar o conceito de Deriva Natural, que Jorge Mpodozis está explorando em suas aulas. Normalmente, pensamos que um barco à deriva no oceano vá para qualquer lugar, mas ele segue apenas uma única rota, que é determinada pelo seu tamanho e peso, pelo vento, ondas, correntes marinhas e marés. Eventualmente, essa deriva termina quando o

---

<sup>1</sup> Neologismo criado por Maturana para referir-se ao tema através de um verbo que suscite ações, no caso, um modo de viver tipicamente humano.

barco colide com um rochedo ou atinge uma praia. Mas esse ponto final nunca funcionou como referência para o movimento do barco, de forma que não podemos dizer que ele “se aproximou” do rochedo ou da praia. Seu movimento, sua deriva, foram criados instante a instante, e o presente não continha o futuro. Esse equívoco, de se explicar o futuro pelo presente, de confundir mecanismos com o resultado de sua operação está no cerne do pensamento biológico e imunológico atual, porque faz parte da ideia de “adaptação”, da concepção de que os seres vivos mudam “para” se tornarem outra coisa no futuro, e de que cada estrutura possui uma função.

Em resumo, quero tratar o sistema imune como um verdadeiro sistema, uma rede linfocitária, na qual intervir sobre um linfócito afeta os demais, e eventualmente todos os demais; que o meio onde o sistema imune opera é o organismo do qual ele é um componente. O “estranhamento”, a capacidade de discriminar, separar, distinguir entre materiais próprios e estranhos é um pseudoproblema, pois o sistema imune nunca faz isso, uma vez que está sempre em contato com o organismo e, como tal, nunca encontra componentes do meio em que o organismo habita, que é um metameio para o sistema imune. A inteligência do corpo imunológico está em nossas observações e não nos elementos que compõem o sistema.

Uma atenção concentrada em estímulos e respostas já dominou a Psicologia. O *Behaviorismo*, uma forma de pensar dominante na Psicologia dos anos 1950, foi rotulado pelos seus oponentes de *Stimulus-Response (S-R) Psychology* (Psicologia estímulo-resposta), porque, nessa forma de ver, o organismo fica reduzido ao “hífen” que liga o S ao R. Em seu período imunoquímico (1910-1960), a Imunologia foi behaviorista, ou seja, concentrou-se em estudar antígenos e anticorpos. O que fica de fora nessa visão é o estudo do organismo, das mudanças que o constituem, sua fisiologia; ou melhor, fica faltando uma distinção entre dois domínios que não se intersectam: entre aquilo que se passa *no* organismo e aquilo que se passa *com* o organismo. Os seres vivos são sistemas em mudança contínua, não estão prontos e só o ficam quando morrem; então, param as mudanças que caracterizavam o viver – e começam outras. Isso será abordado no curso de nossas conversas, pois, no modo de ver que preferimos, a saúde individual é um problema coletivo. Depende das situações que vivemos, ou seja, esse modo de ver modifica também o conceito de saúde.

E precisamos redobrar nossa atenção com as noções que vamos chamar de sistêmicas. Por um lado, a preocupação com problemas sistêmicos e cognitivos aumentou muito. O próprio MIT lançou, recentemente, uma publicação trimestral intitulada *Biological theory*, que traz o termo *Cognition* em seu subtítulo, ou seja, não só se fala mais de sistemas dinâmicos, como também se sente a necessidade de falar também do observador, do que se conhece. Na realidade, sugeri ao Jorge Mpodozis que, na reconstrução de seu laboratório de Epistemologia Experimental, recentemente destruído por um incêndio, ele adote um novo nome: *Observatório Epistemológico*. Somos todos observadores, e a observação passa a ser vista como um elemento-chave em nosso conhecer. Assim, por que chamá-lo de laboratório e não de observatório? Por que reservar isso aos astrônomos se todos trabalhamos em observatórios e somos observadores?

Dizer que o organismo é o meio onde opera o sistema imune tem sérias implicações. Parece muito difícil aplicar essa ideia a outros sistemas que operam dentro do organismo, como é o caso do sistema nervoso. Mas é exatamente isso o que Maturana e Mpodozis propõem. Mpodozis é um dos raros neurobiólogos do planeta que trata o sistema nervoso como uma rede neuronal fechada sobre si mesma, e não utiliza o conceito de informação – como ele mesmo já demandou aqui o direito a uma Biologia não informativa. O sistema nervoso, assim como o sistema imune, também pode ser visto como rede celular (neuronal) fechada, que sofre perturbações em seu contato com o organismo e modifica sua estrutura em compensações a essas perturbações. Outro dia, conversávamos sobre a propriocepção, sobre nossa capacidade de sentirmos onde estão as partes de nosso corpo – onde está o meu pé esquerdo – ou de reunir as pontas dos dedos indicadores à minha frente mantendo os olhos fechados. O professor Fernando Pimentel, que ensinava neurobiologia no ICB da UFMG, tinha vários aquários com pequenos peixes-elétricos da Amazônia, com os quais fazia demonstrações impressionantes da propriocepção desses animaizinhos – que, no caso desse tipo de peixe e dos ornitorrincos, adquirem dimensões externas ao corpo. O peixe-elétrico se move mais ou menos no centro de uma esfera eletromagnética que ele próprio gera, e ele utiliza deformações nessa esfera para se orientar na água turva onde nada – são praticamente cegos – e também para caçar. Seu campo elétrico detecta suas presas como outros campos elétricos, que deformam o seu próprio campo. As demonstrações que esse professor

fazia consistiam em pedir aos alunos que tomassem de bastões com um anel na extremidade e tentassem fazer com que o peixe passasse por dentro do anel. Isso era perfeitamente possível se o anel fosse de plástico, mas impossível se metálico; o animal sempre se esquivava. Talvez pudéssemos usar esse exemplo para sentir que estamos dentro de espaços, dimensões, que nós próprios geramos e a cujas perturbações realizamos compensações. E isso não se aplica apenas à dimensão imunológica.

## Referências

- BILLINGHAM, R. E.; BRENT, L.; MEDAWAR, P. B. Activity acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, n. 172, p. 603-606, 1953.
- BURNET, F. M. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science*, n. 20, p. 67-69, 1957.
- BURNET, F. M. *The Clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge: Cambridge University Press, 1959.
- CANNON, W. B. *The wisdom of the body*. New York: W. W. Norton, 1932.
- CLAYTON, J. Lymphocytes: not useless after all. *Journal of Experimental Medicine*, n. 203, p. 487, 2003.
- JERNE, N. K. The natural Selection theory of antibody formation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, n. 41, p. 849-857, 1955.
- LACROIX-DESMAZES, S. et al. Stability of natural self-reactive antibody repertoires during aging, *Journal of Clinical Immunology*, n. 19, p. 26-34, 1999.
- LANZAVECCHIA, A. Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature*, n. 314, p. 537-539, 1985.
- LETTVIN, J. Y. et al. What the frog's eye tells the frog's brain (1959). In: McCulloch, W. S. (Ed.). *Embodiments of Mind*. Cambridge: MIT Press, 1975. p. 230-256.
- MILLER, J. F. A. P. Immunological role of the thymus. *Lancet*, n. 2, p. 748-749, 1961.
- MITCHISON, N. A. Passive transfer of transplantation immunity. *Proceedings of Royal Society of London B*, n. 142, p. 72-75, 1954.



MATURANA, H. R.; URIBE, G.; FRENKE, S. A biological theory of relativistic color coding in the primate retina. *Archivos de Biología y Medicina Experimental*, n. 1, p. 1-30, 1968.

MATURANA, H. R.; VARELA, F. J. *The Tree of Knowledge. Biological Basis of Human Understanding*, Boston: New Science Library, 1987.

MATURANA, H.; POERKSEN, B. *From Being to Doing: The origins of Biology of Cognition*. Heidelberg: Carl-Auer, 2004.

SÖDERQVIST, T. The life and work of Niels K. Jerne as a source of ethical reflection. *Scandinavian Journal of Immunology*, n. 55, p. 539-545, 2002.

SÖDERQVIST, T. *Science as autobiography: the troubled life of Niels Jerne*. New Haven: Yale University Press, 2003.

TAUBER, A. I. *The immune self, theory or metaphor?* Cambridge: Cambridge University Press, 1994.

VAZ, N. M.; VARELA, F. J. Self and Nonsense: an organism centered approach to immunology. *Medical Hypothesis*, n. 4, p. 231-267, 1978.

## História nos linfócitos – Uma fisiologia conservadora para o sistema imunológico

NELSON MONTEIRO VAZ

Este trabalho que pretendo expor nas próximas linhas dependeu da colaboração de várias pessoas. Gustavo Ramos, que é meu colaborador já em vários textos; Vitor Pordeus, também coautor de várias atividades conosco, atualmente envolvido numa empreitada de reconciliação entre arte e ciência; Cláudia Carvalho, que é minha mulher, professora do Departamento de Morfologia da UFMG e colaboradora já há muitos anos; e Archimedes Júnior, que é um aluno de doutorado.

De saída, gostaria de manifestar minha satisfação com a oportunidade de poder tecer alguns comentários num ambiente de ricas reflexões biológicas gerais, como essas desenvolvidas pelo professor Mpodozis. Agora, vou me referir a um filete muito mais delgado do mundo biológico, mas que adquire uma grande importância porque a Imunologia é a área da biomedicina da qual a sociedade mais demanda resultados. Se uma emissora de televisão faz uma reportagem geral em uma universidade, tenho certeza de que os laboratórios de Imunologia serão visitados e perguntas sobre vacinas serão feitas. A

sociedade tem, entretanto, uma visão falsa, alterada sobre o que pode exigir da Imunologia e pede a ela um método seguro de transplantação de tecidos, uma vacina contra a Aids, a cura da alergia – uma série de coisas que hoje não estão disponíveis.

Muito influenciado pelas ideias de Mpodozis e Maturana, passei a entender a Imunologia de uma maneira não usual e, assim como Mpodozis coloca argumentos, a meu ver muito fortes e incompatíveis com a visão dominante na Biologia, a concepção genocêntrica, o que penso também é contrário à visão dominante na Imunologia. E o modo mais claro que tenho para colocar essa maneira de ver é falar de uma *fisiologia conservadora* para o sistema imune, porque é curioso que, ao contrário de outras manifestações da atividade biológica, a Imunologia não disponha de uma fisiologia. Os imunologistas não falam do que se passa com o sistema imune quando tudo vai bem, enquanto permanecemos normais; e os fisiologistas, usualmente, não vivem os problemas vividos nas fronteiras da Imunologia. Quero colocar essa história da operação normal do sistema imune fora de situações de crise.

A ideia de reconhecimento de materiais estranhos ao corpo revela duas coisas. Primeiro, que a Imunologia está repleta de metáforas de cunho cognitivo; pois reconhecer, discriminar, separar e manter a memória de algo são certamente atividades cognitivas. Segundo, na visão usual, o alvo desse “reconhecimento” está mal-entendido, pois a massa de materiais “estranhos” com os quais o corpo entra em contato diariamente vem de nossa dieta, do que ingerimos como alimento e da microbiota intestinal, não de micróbios perigosos. A presença de proteínas de alface, por exemplo, em nossa circulação, é algo muito estranho. Aprendemos, na escola, que todas as proteínas que engolimos são digeridas a aminoácidos, mas isso não é verdade. Se comermos um ovo e, em seguida colhermos um pouco de sangue venoso, veremos que, em cinco minutos, todas as proteínas do ovo serão detectáveis na circulação por métodos imunológicos. Em uma rata grávida, essas proteínas passam para a circulação fetal também em minutos. Enfim, não somos impermeáveis à penetração de quantidades de proteínas perfeitamente capazes de desencadear fenômenos imunológicos, que estão na faixa de nanogramas ou microgramas por mililitro. Assim, se vou para o Nordeste e como todos os peixes, crustáceos e moluscos que me são oferecidos, entra um jardim zoológico de proteínas estranhas em minha circulação. E o que acontece comigo? Engordo.

Essa normalidade da atividade imunológica passa ao largo da atenção dos imunologistas. A microbiota autóctone que carregamos no tubo digestivo é a outra grande fonte de materiais à qual estamos continuamente expostos. Recentemente, mostrou-se que a flora intestinal de pessoas obesas é diferente da de pessoas não obesas e que um regime para emagrecer modifica a microbiota intestinal (LEY et al., 2006). Há setecentas espécies diferentes de bactérias já caracterizadas na mucosa oral humana (CURTIS, 2003). Na microbiota intestinal, essa diversidade é centenas de vezes maior. E entendemos muito mal ainda as relações cotidianas desses microrganismos com o corpo.

Não é que eu seja pessimista, mas digo a estudantes que a Imunologia não é uma boa área para se iniciar uma carreira de pesquisa, pois, de certa forma, ela agoniza, ligada a metáforas criadas há 150 anos e que agora já não aguentam o peso dos paradoxos no discurso imunológico. Por um lado, há uma sofisticação metodológica tremenda; e, por outro, uma grande dificuldade em traduzir esse conhecimento em avanços clínicos. Se considerarmos a invenção de vacinas e de outras formas de intervenção terapêutica como medidas da eficácia dessa disciplina, a Imunologia seria um fracasso, por não cumprir a tarefa para a qual foi criada: não inventou as vacinas que se esperava que ela inventasse. A gente pensa que foi a Imunologia que criou as vacinas, mas foram elas que criaram a Imunologia. Quando foram inventadas as primeiras vacinas, toda uma área da Bacteriologia médica se dedicou a inventar novas vacinas. E, embora esse tema não seja do conhecimento público, na imensa maioria dos casos, isso não deu certo.

Isso está ilustrado na figura 14, que mostra os anos em que foram introduzidas vacinas na prática médica e, ao mesmo tempo, o número de páginas do *Journal of Immunology*, como medida do crescimento do conhecimento em Imunologia. É evidente que esse conhecimento não se traduziu em aplicações práticas, porque o número de vacinas inventadas não cresceu como seria esperado.

A meu ver, a área para começar a investigação biológica deveria ser essa geral a que Mpedozis se refere e que pergunta sobre os rumos que seguem o desenvolvimento. Esse é o grande horizonte aberto com toda a metodologia da genética molecular e da Biologia celular. A implantação dessa maneira de ver na Imunologia tem que dispor de um paralelo teórico; precisa, também, gerar ferramentas de argumentação e uma problemática de pesquisa similar à que ele nos ofereceu aqui

na palestra anterior. O que vou dizer talvez adiante muito pouco em relação ao que ele sugere, mas talvez ajude a simplificar alguns aspectos da pesquisa imunológica. Vejamos.

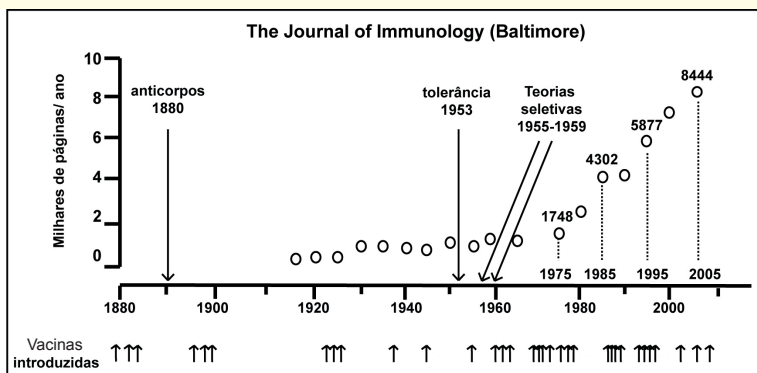


Figura 14 – Os anos em que foram introduzidas vacinas na prática médica e, ao mesmo tempo, o número de páginas do *Journal of Immunology*.

## Um modo de ver

Vou tecer, essencialmente, considerações acerca de um modo de ver. Se vamos descrever uma *fisiologia conservadora do sistema imune*, precisamos atentar bem para o significado dessas palavras, ou seja, daquilo que se *conserva* na atividade do sistema imune; do que chamamos de atividade *fisiológica* e do que definimos como um *sistema*. O termo “sistema imune” é trivial e corriqueiro na Imunologia e é mencionado por todos os imunologistas; mas o objeto de estudo desta disciplina, na realidade, é uma coleção de clones linfocitários dissociados uns dos outros, que não constitui de modo algum um sistema. Na descrição mais simples, um “sistema” é um conjunto de elementos conectados entre si de tal forma que, se mexermos com um desses elementos, isso afetará os demais. Isso não está claro na corrente dominante da Imunologia; pareceria que os linfócitos são independentes uns dos outros (“específicos”) e, também, independentes do organismo que eles habitam, do qual fazem parte (destituídos de “autorreatividade”). A meu ver, a situação teórica da Imunologia é, enfim, muito precária.

Conservação e fisiologia são palavras ligadas à normalidade do viver, ao viver sadio. Temos, portanto, que nos aproximar de uma

problemática na saúde, no que acontece enquanto não adoecemos. Vou tratar das imunoglobulinas que chamamos de “naturais”, que estão presentes em animais que não estiveram ou estão doentes, nem foram artificialmente imunizados, ou seja, não passaram pelas mãos de imunologistas. Essas imunoglobulinas têm propriedades bastante interessantes. Uma abordagem sistêmica à Imunologia requer uma definição clara e rigorosa de termos como estrutura e organização. A estrutura dos seres vivos, em geral, e a do sistema imune, em particular, é continuamente cambiável, envolve trocas celulares e moleculares incessantes, mas há aspectos dessa substituição que são conservados. Há relações entre células e entre moléculas que se conservam invariantes, e essa parcela *conservada* é que vai nos permitir definir como se constitui o sistema imune organização.

A visão tradicional admite que haja uma variedade ilimitada de antígenos aos quais o corpo pode responder de forma particular (específica, própria) para cada um deles; a aparente conciliação dessas duas propriedades antagônicas (versatilidade ilimitada e particularidade) foi o que atraiu para a Imunologia alguns pensadores notáveis dos séculos XIX e XX. O que vou dizer substitui essa ideia tradicional de que somos movidos por encontros fortuitos, ao acaso, com materiais estranhos, pela concepção de uma *organização invariante* no sistema imune. Além disso, vou defender o argumento de que o sistema imune também vive uma *deriva*, exatamente como um barco à deriva, como parte da Deriva Natural Ontogenética e Filogenética proposta por Maturana e Mpodozis (2000). Os sistemas vivos e os subsistemas que compõem um ser vivo vivem um presente continuamente cambiante, como um barco à deriva, isto é, sem um ponto futuro, atuando como referência em seu devir histórico. Vamos, enfim, opor à ideia de acaso, de variação aleatória, ao conceito de uma *deriva natural do sistema imune*. Porque uma deriva é criada momento a momento, contingente a vários parâmetros, mas de uma forma perfeitamente determinada pela história de encontros que um sistema determinado por sua estrutura estabelece com o meio em que opera.

Os exemplos de conservação da atividade imunológica, isso que quero colocar como *fisiologia*, são muito variados, mas vou escolher dois exemplos com os quais tenho familiaridade experimental. Um tem a ver com o contato com os materiais antigênicos da dieta, que acontecem com todos os animais o tempo todo, que está acontecendo conosco agora – o café da manhã está ainda sendo processado. E um

outro aspecto que tem a ver com as imunoglobulinas naturais, as que são produzidas “espontaneamente”.

## A tolerância oral

A “tolerância oral”, como é usualmente definido isso que ocorre na Imunologia de nossa relação com o que comemos, não é exatamente o que os imunologistas chamam de uma “tolerância”, ou seja, uma negação protelada. Não é uma inibição, ou apagamento da reatividade imunológica específica; não é sequer oral, pois pode ser conseguida por via nasal; não ocorre em neonatos, não se realiza em um organismo imaturo, como a tolerância a transplantes de pele de outro animal. A noção de “tolerância imunológica” está muito presa aos experimentos pioneiros que caracterizaram a tolerância a transplantes de pele alogênica (de outro organismo da mesma espécie), porque esses experimentos, feitos na Inglaterra em 1953 (BRENT, 1997), acabaram por dar origem à Teoria de Seleção Clonal, na Austrália, em 1957, e essa ainda é a teoria dominante na Imunologia.

A indução da tolerância a enxertos de pele alogênica (de outra linhagem, geneticamente distinta) requer camundongos neonatos, com até 24h de nascidos; a suscetibilidade à indução de tolerância é evanescente, pois desaparece totalmente aos três dias de idade. Ao contrário, a tolerância a alimentos (a “tolerância oral”) requer animais jovens já competentes para a atividade imunológica. Ela não é uma subtração, como se acreditava que fosse a tolerância a aloenxertos, porque, quando se transferem (adotivamente) linfócitos de animais tolerantes orais, eles levam consigo essa tolerância para animais normais. A tolerância é, portanto, mais uma adição, um acréscimo, que uma subtração na reatividade. Há uma revisão muito boa da história da “tolerância oral” na literatura (BRANDTZAEG, 1999), assim como revisões curtas (VAZ et al., 1996) e longas (FARIA; WEINER, 2006) de sua fenomenologia.

Essa fenomenologia se revela de forma muito simples: se um animal ingeriu ou recebeu por uma sonda gástrica (por gavagem) um antígeno que ele não havia contatado antes, ele responderá com menos intensidade à imunização (subcutânea, intraperitoneal, etc.) subsequente com o mesmo antígeno (em adjuvantes), que animais-controle que não ingeriram o antígeno. Em condições máximas, essa ingestão chega a

virtualmente abolir todas as manifestações da reatividade específica ao antígeno *in vivo* e *in vitro*, ou seja, o animal tolerante forma muito menos anticorpos ou reage com muito menos inflamação a injeções do antígeno; seus linfócitos T se expandem de forma muito menos intensa se expostos ao antígeno *in vitro* (Figura 15).

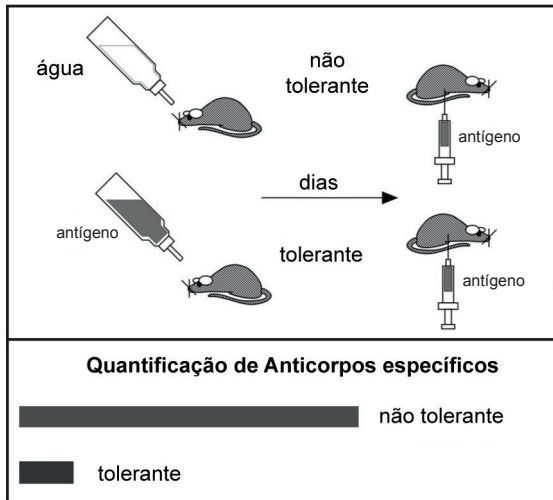


Figura 15 – A “tolerância oral”. Animais jovens que ingeriram uma dada proteína podem desenvolver refratariedade à formação de anticorpos, se subsequentemente forem imunizados com a mesma proteína por via parenteral (por ex., intraperitoneal com adjuvantes). A tolerância pode ser transferida adotivamente para animais normais pela transferência de linfócitos T.

Essa é uma transformação dramática da reatividade, que se estabelece rapidamente (menos de 24h) após a exposição a doses relativamente pequenas de proteína. Uma única dose de 20mg de ovoalbumina (Ova), que representa menos de um por cento da ingestão diária de proteínas por um camundongo adulto, é capaz de reduzir muito significativamente as respostas anti-Ova do animal durante o resto de sua vida (FARIA et al., 1998).

Isso que representa muito pouco do ponto de vista nutricional, significa muito do ponto de vista imunológico. A ingestão de 20mg de Ova coloca um total de 2-10µg de Ova na circulação nos minutos que se seguem à ingestão; mas a injeção diretamente na veia de 20µg de Ova, embora reduza a cerca de um terço a reatividade específica



subsequente, é muitíssimo menos eficiente que a ingestão do antígeno na indução de tolerância (Tabela 1).

Tabela 1 – Efeito da injeção endovenosa prévia ou da ingestão de ovoalbumina (Ova) sobre a resposta imune secundária subsequente a Ova + adjuvante (ip).

Dia -7	Dia 0	Dia 35
nada	0 ± 0	469 ± 123 <sup>a</sup>
20 µg Ova (iv)	7 ± 1	151 ± 48
20 mg Ova (gavagem)	0 ± 0	1 ± 1

Camundongos B6D2F1 de 8 semanas imunizados (ip) nos dias 0 e 21 com 1µg Ova + 1 mg Al(OH)<sub>3</sub>; a µg Ova ligada/ml soro (ABC-33)

Isso provavelmente ocorre porque a grande massa dos linfócitos envolvidos nesses fenômenos está na mucosa do duodeno e do jejuno proximal; oito em cada dez células secretoras de imunoglobulinas do organismo estão no intestino delgado, um órgão importantíssimo na atividade imunológica.

Investigamos se a tolerância oral ocorre com as proteínas presentes na ração do biotério, que os animais ingerem normalmente, e a resposta é sim. Camundongos de laboratório são tolerantes, por exemplo, à zeína, uma proteína componente do milho contido na ração alimentar, e também aos antígenos de sua microbiota intestinal. É espantoso e, ao mesmo tempo, compreensível que isso não esteja explicitado com ênfase nos livros-texto de Imunologia, porque esse fenômeno vai na contramão de tudo o que é ensinado em termos de “defesa” contra materiais estranhos ao corpo. A tolerância oral levanta uma série de problemas, os quais os imunologistas não parecem muito dispostos a enfrentar, ou colocam em uma “gaveta” especial e tratam de uma forma dissociada dos problemas gerais da atividade imunológica.

À medida que envelhecem, camundongos perdem a suscetibilidade à tolerância oral. Expor camundongos senis, com um ano e meio de idade, a 20mg de Ova já não os torna tolerantes. Curiosamente, se esses animais senis recebem células de baço de adultos jovens, eles readquirem sua suscetibilidade à tolerância e, reciprocamente, os adultos jovens se tornam menos suscetíveis se receberem células de animais senis (LAHMANN et al., 1992).

## Patamares de estabilidade

Há um fenômeno sobre o qual gostaria de ser particularmente claro: refere-se ao que se passa em camundongos que se tornam “parcialmente” tolerantes. Na verdade, isso acontece em todas as situações experimentais, ou seja, os animais que ingerem o antígeno nunca perdem totalmente sua reatividade específica, embora ela se reduza na razão inversa da dose ingerida de antígeno, para a indução da tolerância; se essa dose é grande, o animal parece perder totalmente a reatividade; mas, se ela é menor, permanece uma reatividade residual. O que ocorre de notável com essa atividade residual é que o nível de anticorpos ainda formados, em resposta a uma injeção secundária do antígeno, estabiliza-se em um patamar que não pode ser rompido por várias injeções subsequentes do mesmo antígeno (Figura 16). Em outras palavras, na dependência da dose ingerida de antígeno, o animal estabelece patamares de reatividade que, daí em diante, permanecem estáveis (VERDOLIN et al., 2001).

Esse fenômeno, de aparência simples, pode mudar totalmente a maneira de ver a tolerância oral e também vários outros fenômenos imunológicos – aquilo que pensamos sobre a alergia, as doenças autoimunes e a Imunologia, em geral, ou seja, *o processo*, não apenas o evento, que se instala nesses animais, é algo que merece ser analisado. Esse processo que se instala nos animais parcialmente tolerantes não é uma inibição da resposta, mas sim uma estabilização dinâmica de níveis de reatividade. A tolerância oral adquiriu esse rótulo de fenômeno inibitório porque, quando esse patamar se estabelece em valores muito baixos, ele realmente surge como uma inibição. Mas essa é uma situação extrema; há patamares intermediários, nos quais o animal nem poderia ser propriamente chamado de “tolerante”, pois está a formar taxas bastante significativas de anticorpos específicos, nem manifesta uma reatividade de tipo “secundário” ao antígeno. Não tem, portanto, “memória” de contatos prévios com esse antígeno, ou seja, não exibe uma reatividade progressiva aos antígenos. Esse animal não está nem “imunizado”, nem “tolerante”.

Precisamos de outros termos, outros conceitos para falar desse fenômeno. Estabelece-se aqui uma *estabilidade dinâmica*, em vez de uma reatividade progressiva, que é o que tradicionalmente se imagina acontecer com a reatividade imunológica. Uma reatividade progressiva

é o que se imagina acontecer na proteção conferida pelas vacinas anti-infecciosas e, devido à enorme importância do conceito de vacinação, essa ideia se espalha por toda a Imunologia.

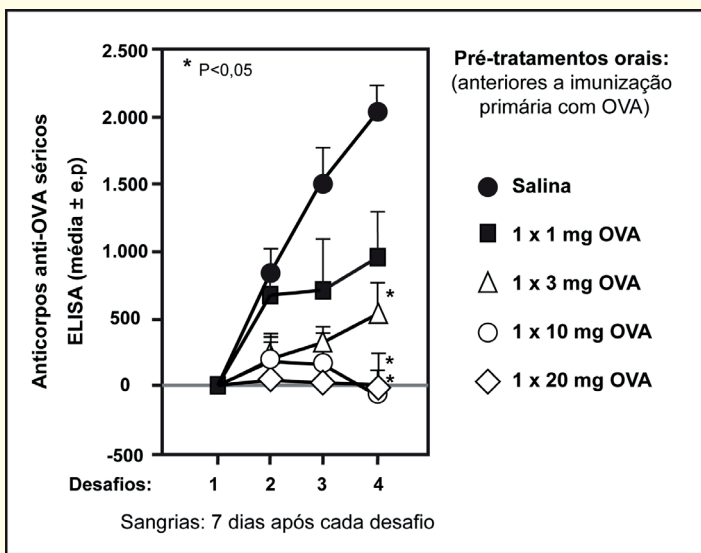


Figura 16 – Patamares de estabilidade da produção de imunoglobulinas reativas ao antígeno tolerado. Camundongos receberam uma única administração oral, por gavagem, de solução salina contendo diferentes doses de Ova (conforme indicado nas legendas), e subsequentemente foram imunizados com o mesmo antígeno (i.p.). Ao contrário de animais que antes nunca tinham entrado em contato com o antígeno através da via oral, os animais tolerantes não exibem uma reatividade progressiva (memória imunológica) a cada novo encontro com o antígeno tolerado. Esta estabilidade pode ser mantida em diferentes patamares, de acordo com a quantidade de antígeno previamente ingerido. Adaptado de Verdolin et al. (2001).

Algo similar se passa na sensibilidade alérgica e nas doenças autoimunes. Indivíduos não alérgicos, que não manifestam nenhuma sensibilidade clínica a alérgenos ambientais, formam pequenas quantidades de anticorpos sensibilizantes (IgE) para os alérgenos mais comuns. A principal diferença entre esses indivíduos e os alérgicos é que essa sensibilidade subclínica é mantida estável. Ela não aumenta em encontros sucessivos com os alérgenos, enquanto a sensibilidade dos alérgicos é instável e progressiva, exacerbada a cada novo encontro com os alérgenos. O mesmo raciocínio se aplica às doenças autoimunes. Se procurarmos anticorpos contra antígenos da retina humana em

indivíduos normais, teremos a surpresa de constatar que eles existem. Da mesma forma, se procurarmos linfócitos T ativados reativos com o pâncreas humano, lá estarão eles. Mas, no indivíduo normal, ao contrário da pessoa com lesões de retina, ou do diabético tipo-I, esses anticorpos e esses linfócitos não estão aumentando progressivamente sua reatividade em sucessivos episódios patogênicos; são estáveis.

O que ocorre nas doenças alérgicas e autoimunes é uma quebra dessa estabilidade que nos caracteriza como indivíduos normais. O organismo exibe uma autorreatividade estável e reage, também, de forma estável a alérgenos com os quais entra em contato.

## Um tônus imunológico

Há um outro aspecto dessa estabilidade dinâmica do sistema imune que também investigamos em nosso grupo. Se nossa afirmação de que os contatos com proteínas da dieta são mesmo importantes na fisiologia imunológica, uma dieta sem proteínas, mas nutricionalmente balanceada com aminoácidos, deveria ter consequências sérias na atividade imunológica. Testamos isso em nosso laboratório nos últimos anos e, realmente, camundongos mantidos desde o desmame em uma dieta assim, mesmo em gaiolas abertas, contendo uma microbiota supostamente normal, são imunologicamente anormais do ponto de vista funcional e morfológico. Como esperado, há uma grande redução no tecido linfoide associado ao intestino, mas o tecido linfoide pulmonar também se reduz. Há alterações nos linfonodos periféricos e no próprio timo, e uma grande redução das concentrações de IgG e IgA, mas não de IgM, na circulação – isso é importante, como veremos depois. Os animais crescem normalmente, parecem normais. Todavia, a histologia de um linfonodo assemelha-se a de camundongos com graves síndromes de imunodeficiência (MENEZES et al., 2003). Nossos dados mostram que animais privados de uma dieta proteica apresentaram uma grande redução no volume das placas de Peyer e, também, no número de linfócitos intraepiteliais.

Isso sugere que exista um tônus imunológico para o qual o contato com proteínas da dieta contribui de forma importante. Portanto, a dieta proteica é importante não apenas do ponto de vista nutricional, mas também para nossa saúde imunológica, principalmente na infância. Possivelmente, isso é também importante para pacientes que, por

várias razões médicas, são alimentados por via venosa durante períodos prolongados.

Efeitos sistêmicos do contato parenteral com o antígeno tolerado

Outro aspecto importante nessa área tem sido investigado por Cláudia Carvalho e consiste em entender o que se passa na injeção de antígenos tolerados em animais tolerantes. Por que investigar isso? Porque sabemos que se pode transferir “adotivamente” a “tolerância oral” de um animal a outro com linfócitos. Portanto, algo abrangente se passa no organismo tolerante quando esses linfócitos entram em contato com o antígeno. Constatamos que, quando um animal “tolerante oral” por ingestão prévia de uma proteína (por exemplo, Ova) é injetado com essa mesma proteína em mistura com uma outra (por exemplo: hemocianina), respostas iniciais (primárias) a essa segunda proteína não relacionada são também fortemente inibidas (CARVALHO et al., 2002). Assim, uma única injeção de pequenas doses (10 µg) de ovoalbumina (Ova), aplicada em animais que ingeriram previamente essa proteína e se tornaram “tolerantes orais” a ela, é capaz de inibir dramaticamente outros processos imunes/inflamatórios, como a formação de granulomas ao redor de ovos de *Schistosoma mansoni* injetados endovenosamente em animais não infectados (CARVALHO et al., 2002). Essa é uma bela demonstração da interconectividade linfocitária, ainda inexplorada como recurso terapêutico (Figura 17).

Esse caráter sistêmico do fenômeno da tolerância oral é suficiente para impedir a morte de camundongos B6D2F1 injetados como linfócitos da linhagem parental (C57BL/6) que provocam uma reação conhecida como GvH (*Graft versus Host*) ou “transplante-contrá-hospedeiro”, que é a principal complicação dos transplantes de medula óssea humana, responsável pela morte de uma porcentagem significativa dos pacientes transplantados. Mostramos que, quando animais B6D2F1 tolerantes à Ova recebem a injeção de uma pequena dose (10 µg) de Ova junto com a transfusão letal de células parentais, eles sobrevivem por um prazo muito mais longo, ou não chegam a morrer; o mesmo não ocorre com animais B6D2F1 não tornados tolerantes à Ova.

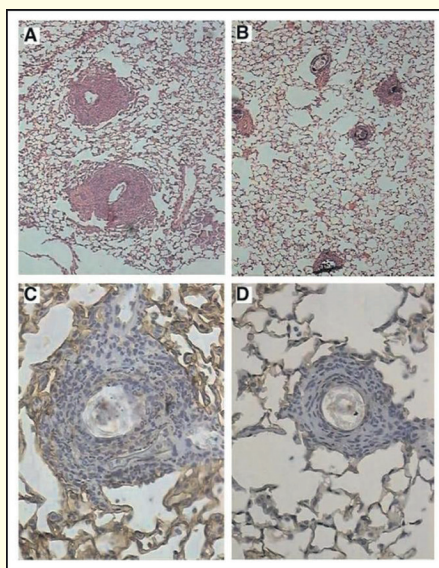


Figura 17 – Granulomas pulmonares após a injeção i.v. de ovos de *S. mansoni* em camundongos não tolerantes, que receberam apenas os ovos (A, C), ou tolerantes a Ova que receberam ovos concomitante à imunização com Ova (B, D). Os cortes foram corados com Hematoxilina e Eosina, aumento de 100x (A, B), ou submetidos a imunohistoquímica para ICAM-1, aumento de 400x (C, D). Extraído de Carvalho et al. (2002).

## As imunoglobulinas naturais

Quando eu era menino, meu pai me levava ao Cineac Trianon, na Avenida Rio Branco, no Rio de Janeiro, um cinema dedicado a desenhos animados e pequenos documentários, cujo lema era hospitaleiro: “O espetáculo começa quando você chega”. Realmente, como os filmes apresentados eram todos relativamente curtos, algo sempre começava como se fosse sob medida para nossa chegada. Ali ficávamos por pouco mais de uma hora, quando então se repetia o que havíamos visto e sabíamos que era hora de ir. Mas a ideia de que nossa chegada governava o espetáculo era ilusória.

Algo similar se passa com a atividade imunológica. A primeira tendência para explicá-la é pensar que os antígenos induzem as respostas imunes, ou melhor, que os anticorpos são feitos sob medida para eles

(são “específicos”), surgem em resposta a seu estímulo. Há quem pense, inclusive, em uma correspondência biunívoca, ou seja, um anticorpo específico para cada antígeno. Mas isso é uma ilusão: há muitas demonstrações de que a produção de imunoglobulinas se passa de maneira totalmente diferente. E o meu segundo argumento, em defesa de uma *fisiologia conservadora* do sistema imune, tem a ver com as *imunoglobulinas naturais*, isto é, aquelas formadas espontaneamente, sem a intervenção humana. Dito de outra maneira, sem estímulos antigênicos.

O método que descreverei foi desenvolvido por Alberto Nóbrega (atualmente na UFRJ), Mathias Haury e Alf Grandien, no Instituto Pasteur, em Paris, na década de 1990, e consiste em uma forma modificada de *immunoblot* para analisar a reação das IgM ou IgG presentes no soro sanguíneo, com misturas complexas de proteínas – extratos de órgãos (cérebro, músculos, etc.) ou culturas bacterianas inteiras – previamente separadas por eletroforese em poliacrilamida (NÓBREGA et al., 1993; HAURY et al., 1994).

Como se poderia antecipar, a reação do soro com tais misturas produz um grande número de reações, que se manifestam como uma floresta de picos de reatividade, quando medidos por densitometria. Transferida para um computador, esses dados são analisados por um *software* especialmente desenvolvido para isso. Essa é uma maneira de apreciar o perfil global de reatividade das imunoglobulinas, ao invés de quantificar a produção de um anticorpo específico. Observou-se que esses perfis de reatividade se estabelecem cedo na ontogênese e, particularmente, o perfil de reatividade das IgM tem três características importantes: (a) é de uma robustez impressionante, ou seja, permanece invariante durante todo o viver sadio (LACROIX-DESMAZES et al., 1999); (b) não parece ser influenciado pelo contato com proteínas da flora intestinal ou da dieta, pois permanece invariável em animais livres de antígenos (HAURY et al., 1996); e (c) é influenciado por genes importantes na atividade imunológica, como os do MHC, ou seja, não se estabelece ao acaso (VASCONCELLOS et al., 1998). Os perfis de reatividade das IgG com extratos de órgãos são, também, muito estáveis, embora os de reatividade com bactérias variem um pouco com o envelhecimento (LACROIX-DESMAZES et al., 1999).

A estabilidade desses perfis de reatividade, principalmente das IgM, é outro fenômeno que vai na contramão das expectativas geradas pela Imunologia, que sugerem mudanças constantes de reatividade em um sistema imune continuamente cambiável. Um camundongo



normal substitui praticamente todos os seus linfócitos por outros em algumas semanas. Como podem esses padrões manterem-se estáveis? A ideia de que a reatividade do sistema imune é criada por encontros com antígenos ambientais e que as imunoglobulinas naturais resultam de respostas imunes de baixa intensidade a esses antígenos é, portanto, falsa; tais perfis de reatividade não mudam em animais privados do contato com germes e antígenos da dieta (*germfree* e *antigen-free*). Formamos nossas imunoglobulinas, as IgM certamente, e uma boa parte das IgG, da mesma forma que construímos nossos órgãos e tecidos; esse é um processo interno ao organismo, modificado, é certo, por interações com o ambiente, mas que tem uma origem essencialmente interna ao corpo.

Muito recentemente, McCoy e colaboradores (2006) estudaram a IgE presente em organismos normais, não alérgicos, não infectados com helmintos. Surpreendentemente, essa “IgE natural”, que existe em baixas quantidades em todos nós, difere significativamente da IgE usualmente estudada experimentalmente, específica para alérgenos e vermes. A “IgE natural” se eleva em animais *germfree*, e também em todos os estados de imunodeficiência T (em camundongos *nudes*, por exemplo), nos centros germinativos nos folículos linfóides onde se dão mutações somáticas que não são necessárias à síntese da “IgE natural”; as células Treg CD25+ que são importantes na inibição da IgE experimentalmente induzida não afetam a “IgE natural”; os estados alérgicos são mais frequentes em organismos jovens, enquanto essa “IgE natural” se eleva em organismos idosos (MCCOY et al., 2006). Enfim, ainda sabemos pouquíssimo sobre o significado biológico da IgE.

Pesquisadores que estudam a IgA estão chegando a conclusões semelhantes. Pergunte a qualquer imunologista para que serve a IgA e ele ou ela lhe dirá que serve para a proteção das mucosas. Bem, é verdade que, praticamente, todas as bactérias intestinais são encontradas recobertas de IgA. Quando um animal *germfree*, que forma muito pouca IgA, é colonizado com uma ou duas espécies de bactérias intestinais, ocorre uma verdadeira explosão na síntese de IgA, mas apenas cerca 1-2% dessa IgA reage com as bactérias utilizadas (BOS et al., 1999). Não entendemos, portanto, a IgA também.



## Padrões de IgG característicos em doenças

Grupos de pesquisa parisienses, como os de Coutinho e de Kazatchkine, haviam mostrado que, em várias doenças autoimunes humanas, assim como em modelos experimentais de autoimunidade em animais, surgiam variações características no perfil de reatividade das IgG (SUNBLAD et al., 1997). É importante salientar, novamente, que essa reatividade era testada contra extratos de órgãos ou bacterianos, que em nada se assemelham a antígenos supostamente envolvidos nas doenças autoimunes. Isso sugeriria, portanto, que durante doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso, a miastenia gravis, etc., ocorram variações padronizadas e previsíveis que transparecem em “estados clínicos diferentes” – uma observação de enorme importância para o entendimento da dinâmica desses estados patológicos.

Em nosso laboratório, testamos soros humanos e de camundongos portadores de parasitoses nos quais tem sido alegado que fatores “autoimunes” desempenham papel importante na determinação de “estados clínicos”, com diferentes graus de severidade. Efetivamente, comprovamos que, na malária humana, na esquistossomose mansoni humana e de camundongos e na leishmaniose de camundongos, é possível caracterizar os “estados clínicos” – ou seja, as diversas formas de manifestação da doença – através de immunoblots de IgG contra *E. coli* ou extratos de órgãos. Isso reforça a afirmação anterior de que é possível caracterizar os diversos estados patológicos através de análises de modificações nos perfis da IgG circulante (FESEL et al., 2005).

Essa é uma fronteira que se abre, inesperadamente, na Imunologia, que não está baseada na análise “sorológica” tradicional, ou seja, não busca detectar e medir anticorpos específicos. O que ocorre no sistema imune, na doença, não são variações ao acaso, nem são apenas variações diretamente relacionadas a antígenos de um agente infeccioso, ou do órgão autólogo afetado em doenças autoimunes; são variações características ligadas a características genéticas e epigenéticas do organismo.

O significado desses fenômenos ainda é obscuro, mas creio que estamos em uma situação melhor do que estávamos com a caracterização de anticorpos específicos. Assim, no modo de ver tradicional,

baseado na reatividade imune específica, o que podemos dizer em relação às modificações patogênicas? Ou a reatividade é insuficiente, e falamos de imunodeficiências, ou ela é excessiva, e falamos de alergias quando há uma hiper-reatividade desnecessária a antígenos inócuos; ou de autoimunidade patogênica, quando essa reatividade se desvia e passa a afetar órgãos e tecidos internos. Podemos pensar em solucionar as imunodeficiências com várias formas de reforçar as respostas imunes e de resolver as alergias e as doenças autoimunes pela invenção de métodos de induzir tolerância imunológica.

Mas tudo isso passa ao largo do entendimento de qual seja a fisiologia da atividade imunológica. Ignoramos o que se passa durante o viver sadio e temos dificuldades em entender, portanto, os desvios patológicos desses mecanismos. E o que desencadeia a patologia imunológica? Precisamos imaginar mecanismos imanentes à própria operação do sistema, que nos permitam ver a patologia brotar de desvios de uma atividade fisiológica normal. Se a fisiologia constitui uma pluralidade adequada entre os componentes do sistema imune, uma interconectividade adequada, a patologia deve brotar quando essa conectividade se torna inadequada e essa anormalidade adquire características progressivas. Muito provavelmente, uma larga avenida de entrada nessa problemática se abrirá com o estudo da diversidade das populações linfocitárias envolvidas nesses eventos. Mas, sobre esse assunto, eu espero me aprofundar em um próximo ensaio. O que eu gostaria de fazer nesta oportunidade é devolver a história, ou melhor, uma fisiologia para a Imunologia, porque isso me parece central; porém, é algo virtualmente ausente da maneira de ver dos imunologistas. E, neste sentido, creio que identificar padrões estáveis e imunoglobulinas naturais inaugura outra maneira de ver, que não está mais voltada para anticorpos específicos e individualizados, mas sim para uma abordagem sistêmico/histórica da Imunologia.

## Referências

BOS, N. A.; JIANG, H. Q.; CEBRA, J. J. T. cell control of the gut IgA response against commensal bacteria. *Gut*, n. 48, p. 762-764, 2001.

BRANDTZAEG, P. History of oral tolerance and mucosal immunology. *Annals of the New York Academy of Science*, n. 778, p. 1-26, 1996.

BRENT, L. The discovery of immunological tolerance. *Human Immunology*, n. 52, p. 75-81, 1997.

CARVALHO, C. R. et al. Indirect effects of oral tolerance to ovalbumin interfere with the immune responses triggered by *Schistosoma mansoni* eggs. *Brazilian Journal of Biological and Medical Research*, n. 35, p. 1195-1199, 2002.

COUTINHO, A.; KAZATCHKINE, M. D.; AVRAMEAS, S. Natural autoantibodies. *Current Opinion Immunology*, n. 7, p. 812-818, 1995.

CURTIS, M. A. Summary: microbiological perspective. *Molecular Immunology*, n. 40, p. 477-479, 2003.

FARIA, A. M. et al. Aging affects oral tolerance induction but not its maintenance in mice. *Mechanisms of Ageing Development*, n. 102, p. 67-80, 1998.

FARIA, A. M.; WEINER, H. L. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clinical and Developmental Immunology*, n. 13, p. 143-157, 2006.

FESEL, C. et al. Increased polyclonal immunoglobulin reactivity toward human and bacterial proteins is associated with clinical protection in human *Plasmodium* infection. *Malaria Journal*, n. 4, p. 5-11, 2005.

HAURY, M. et al. Global analysis of antibody repertoires. 1. An immunoblot method for the quantitative screening of a large number of reactivities. *Scandinavian Journal of Immunology*, n. 39, p. 79-87, 1994.

LACROIX-DESMAZES, S. et al. Stability of natural self-reactive antibody repertoires during aging. *Journal of Clinical Immunology*, n. 19, p. 26-34, 1999.

LAHMANN, W. M et al. Influence of age on the induction of oral tolerance in mice and its adoptive transfer by spleen cells. *Brazilian Journal Biological and Medical Research*, n. 25, p. 813-821, 1992.

LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, n. 444, p. 1022-1023, 2006.

MATURANA, H. R.; MPODOZIS, J. The origin of species by means of natural drift, *Revista Chilena de Historia Natural*, n. 73, p. 261-310, 2000.

MCCOY, K. D. et al. Natural IgE production in the absence of MHC Class II cognate help. *Immunity*, n. 24, p. 329-339, 2006.

MENEZES, J. S. et al. Stimulation by food proteins plays critical role in the maturation of the immune system. *Internatinal Immunology*, n. 15, p. 447-455, 2003.

NÓBREGA, A. et al. Global analysis of antibody repertoires. II. Evidence for specificity, self-selection and the immunological “homunculus” of antibodies in normal serum. *European Journal of Immunology*, n. 23, p. 2851-2859, 1993.

SILVA NETO, A. F. *Desenvolvimento ontogenético do repertório de anticorpos no modelo equino*. 2000. 78 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Imunologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.

SUNDBLAD, A. et al. Characteristic generated alterations of autoantibody patterns in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Autoimmunity*, n. 10, p. 193-201, 1997.

TALHAM, G. L. et al. Segmented filamentous bacteria are potent stimuli of a physiologically normal state of the murine gut mucosal immune system. *Infection and Immunity*, n. 67, p. 1992-2000, 1997.

VASCONCELLOS, R. et al. Genetic control of natural antibody repertoires: I. IgH, MHC and TCR beta loci. *European Journal of Immunology*, n. 28, p. 1104-1115, 1998.

VAZ, N. M. et al. Immaturity, ageing and oral tolerance. *Scandinavian Journal of Immunology*, n. 46, p. 225-229, 1997.

VERDOLIN, B. A. et al. Stabilization of serum antibody responses triggered by initial mucosal contact with the antigen independently of oral tolerance induction. *Brazilian Journal of Biological and Medical Research*, n. 34, p. 211-219, 2001.



## Imunopatogênese por desconexão

NELSON MONTEIRO VAZ

### Das caixas-pretas à autoconduta

De uma maneira sinceramente despretensiosa, vou apresentar uma teoria sobre imunopatogênese que tem nexos com o que se colocou aqui, até agora, ou seja, coerente com essa visão “histórico-sistêmica” da Biologia. Vou propor que uma quebra na integridade do sistema imune, de tal forma a permitir que uma parte do sistema adquira uma dinâmica estável, mas parcial, mais ou menos independentemente do sistema global – uma independência meio espúria – é um mecanismo gerador de imunopatologia.

Inicialmente, vamos transitar de uma visão estímulo/resposta até a ideia de autoconduta (“conduta-Eigen”, *Eingen-behavior*), proposta por Jerne (1974), na teoria da Rede Idiotípica. A maneira tradicional de pensar na Imunologia trabalha com entradas e saídas (*inputs* e *outputs*, estímulos e respostas), ou seja, imagina uma “caixa-preta” na qual entram estímulos antigênicos e saem respostas imunes específicas. Uma caixa-preta é um auxílio à imaginação criadora. Se você pedir a uma criança de 7 anos que desenhe uma máquina de

descascar batatas, ela desenhará uma caixa com um tubo de entrada para as batatas com casca e um de saída para as batatas descascadas; lá dentro, ela imagina um mecanismo qualquer, a ser descrito, que descasca as batatas. Ao projetar uma represa ou algo igualmente complexo, um engenheiro pode desejar que, em certo ponto, entre uma corrente elétrica contínua de alta voltagem e saia uma corrente alternada de baixa voltagem. Ele desenha uma caixa-preta estipulando isso; mais tarde, ele detalhará o seu interior de forma adequada. O problema, como lembrou Gregory Bateson, surge quando esquecemos que a caixa-preta foi inventada por nós, e pensamos que ela pertence à natureza, aos mecanismos naturais. Na Imunologia, incorremos nesse erro, e pensamos no organismo como uma caixa-preta, na qual introduzimos antígenos e da qual saem anticorpos específicos.

Esse é um equívoco que devemos corrigir. Na verdade, queremos um mecanismo que não esteja “dentro” do organismo, mas sim que seja parte dele, em relação direta com seu operar, mas nos confundimos porque colocamos esse mecanismo em relação com coisas de fora do organismo. De acordo com a dupla visão desenvolvida várias vezes nos textos que antecedem a este, devemos manter claro que há dois domínios de descrição que são separados: um no qual descrevemos a fisiologia de um subsistema imunológico que é parte do organismo; outro domínio que descreve as interações desse sistema, dessa entidade global com seu meio. Quando deixamos de ver que o “meio” em que o sistema imunológico opera é o organismo do qual ele faz parte, confundimo-nos. O sistema imune está em interação com vários outros subsistemas do corpo, como os sistemas nervoso, endócrino e vascular, mas não está em interação com o meio em que o organismo vive, que é um metameio, que permanece inacessível ao sistema imune (Figura 18).

Esse equívoco poderia ter sido corrigido quando Jerne propôs a existência de antianticorpos, que criavam um entrelaçamento entre as imunoglobulinas e nos obrigavam a buscar certa organização para essa rede de relações. Em geral, os imunologistas não aceitaram, ou não entenderam os aspectos fundamentais da proposta de Jerne. Um deles é a questão dos autoestados (*Eigen-states*), a ideia de que o sistema, ao operar, não rola como uma esfera perfeita, mas aos trancos, como rolaria um poliedro multifacetado que só pode se deslocar em certas direções; ou como um *mobile* que tem muitos estados possíveis, mas que obedece a várias restrições de mudança, que canalizam seus deslocamentos.

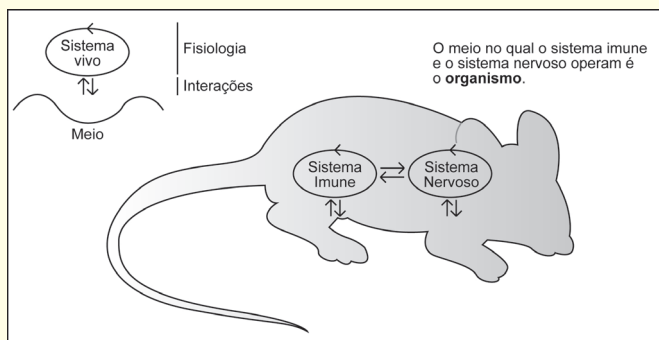


Figura 18 – O sistema imune como parte do organismo.

Heinz von Foerster, que foi um físico muito interessante, preocupado com a autonomia dos sistemas, exemplificou a ideia de autoestados com “frases autorreferenciais” (Figura 19). Ele pede que a linha pontilhada na frase, a seguir, seja preenchida com palavras que tornem a frase verdadeira. Se fizermos isso, empiricamente, verificaremos que, nesse exemplo, adaptado para o português, o preenchimento da lacuna com as palavras “trinta e dois” ou “trinta e quatro” torna a frase verdadeira, ou seja, com o uso de “trinta e dois”, a frase passa a ter, efetivamente, trinta e duas letras. Além disso, com “trinta e quatro”, ela tem trinta e quatro letras; mas as palavras “trinta” ou “trinta e um” não dão certo. Então, esse pequeno sistema tem dois autoestados; outros podem ser construídos de modo que tenham apenas um, nenhum, ou vários *Eigen-states*. São regras locais que satisfazem a si mesmas. O sistema imune deve conter uma enorme variedade de autoestados, todos definidos pela dinâmica estrutural do próprio sistema.

A proposta de que existem anticorpos tem consequências que podem não ser imediatamente evidentes. Ao propor que todos os anticorpos são autoanticorpos porque todos reagem com outros anticorpos, Jerne (1974) invalidou, talvez inadvertidamente, toda a classe dos autoanticorpos. Assim, se todos os anticorpos pertencem a essa classe, ela deixa de ser uma classe especial de anticorpos; o prefixo “auto” se torna supérfluo. Se todos os anticorpos são autoanticorpos, então, nenhum anticorpo é um autoanticorpo. Não existem mais autoanticorpos!



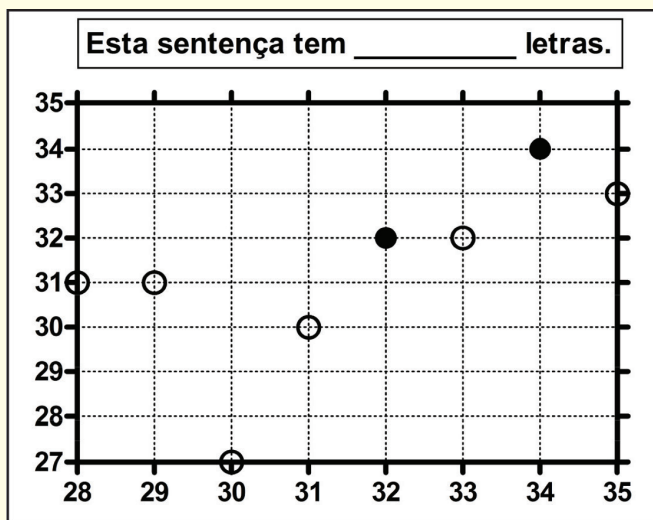


Figura 19 – Uma proposição autorreferencial com dois “autoestados” (*Eigen-states*), adaptado de von Foerster, 1984.

Além disso, se existem antianticorpos, há também antian-tianticorpos e assim por diante, criando uma regressão infinita. O sistema não seria estável se não existisse um “fechamento”, uma “clausura”, uma restrição dessas reações pelas quais ele, por assim dizer, morde o próprio rabo. Jerne não expandiu essas noções, mas nós o fizemos em um texto publicado pouco depois da proposta apresentada por ele. Nosso texto, entretanto, permaneceu perfeitamente ignorado (VAZ; VARELA, 1978). A ideia de autoanticorpos, enfim, implica a noção de clausura operacional.

Apesar dessa falha, Jerne tinha uma intuição notável e previa coisas fora de sua época. Em um texto de 1984, ele previu o que estou a propor agora; ele disse que: “camundongos podem não expressar o horror autotóxico, mas certamente expressam – com perdão da palavra – um horror monoclonicus” (JERNE, 1984), ou seja, uma afirmação em defesa da *diversidade* clonal. Ele previu que havia algo de patológico em reduzir a diversidade da atividade imunológica, algo de que nem todos os imunologistas se aperceberam ainda, mas que é muito importante. Dessa maneira, com base em tudo o que discutimos até aqui sobre a fisiologia de um verdadeiro *sistema* imunológico – mais ainda, com base nessa importância que atribuo à estabilidade e constância da reatividade de imunoglobulinas naturais –, minha hipótese é de que a

patologia imunológica emerge quando a estabilidade das relações entre o sistema imune e o organismo é quebrada. Isso acontece por uma perda da riqueza de conexões, uma *incompletude* que aparece no sistema. E uma maneira comum pela qual essa incompletude se desenvolve, no jargão imunológico, é através de expansões “oligoclonais” de linfócitos T, ou seja, pelo estabelecimento de uma diversidade clonal subótima entre os linfócitos. Isso é o que proponho como fonte comum de imunopatogênese.

## Imunopatologia e oligoclonalidade

É, de certa forma, irônico que os imunologistas tenham se dedicado intensamente ao estudo da quantidade de anticorpos específicos (ou de linfócitos T ativados) formados em cada situação, e também ao estudo de sua afinidade (avidez) pelo antígeno específico, mas tenham deixado totalmente de lado a diversidade dos linfócitos envolvidos em cada uma dessas situações. No modo de ver tradicional, pareceria que ter muitos linfócitos, cada um dos quais ativado moderadamente, seria equivalente a ter uns poucos intensamente ativados. No entanto, a primeira situação, uma grande diversidade de células moderadamente ativadas, provavelmente corresponda a situações fisiológicas, enquanto a segunda, poucas células muito ativadas, pode muito bem estar envolvida em uma grande variedade de situações patológicas. Expansões oligoclonais de linfócitos T estão na fonte, tanto de uma série de lesões imunológicas experimentais, alérgicas e autoimunes, assim como na de inúmeras situações clínicas, incluindo anormalidades congênitas. O que estou dizendo é que a imunopatologia pode derivar da operação fisiológica do sistema imune e não ser imposta de fora para dentro. Vou dar alguns exemplos concretos em que isso acontece.

O primeiro exemplo é um quadro de imunodeficiência primária congênita humana, chamada síndrome de Omenn, para a qual foram, recentemente, desenvolvidos modelos em camundongos (LEAVY, 2007). Essa síndrome depende de mutações em Rag-1 ou Rag-2, que impedem as recombinações necessárias à geração dos receptores linfocitários (BCR e TCR); a criança nasce linfopênica e com uma oligoclonalidade T, nível muito alto de IgE e uma intensa eosinofilia. Enquanto o termo linfopenia se refere a uma redução no número de

linfócitos, o termo oligoclonalidade está relacionado a uma redução na diversidade clonal desses linfócitos. Esses poucos linfócitos restantes se expandem muito, e a patologia é um resultado dessa expansão anormal.

Há centenas de exemplos na literatura, tanto clínicos quanto experimentais, que associam a imunopatologia a expansões oligoclonais de linfócitos T. Isso ocorre nas transferências de linfócitos para organismos linfopênicos, como, por exemplo, nos transplantes de medula óssea humana; é mais acentuado ainda nas reações transplante-contrá-hospedeiro, que podem complicar esses transplantes; em muitas doenças autoimunes, na aterosclerose e em doenças do fígado e da pele; na Aids e no câncer; e, significativamente, no envelhecimento normal. Há evidência para grandes expansões oligoclonais de linfócitos T, principalmente CD8, durante o envelhecimento, tanto em humanos quanto em outros animais, e há também indícios de que essas expansões estejam relacionadas a infecções virais, tais como pelo vírus respiratório-sincicial (RSV) e influenza. Essas expansões clonais podem ser parte da perda de flexibilidade imunológica de organismos senis.

A timentomia de camundongos recém-natos, como se aprendeu na história da Imunologia, gera animais imunodeficientes. Isso ocorre porque o camundongo nasce em um estado ainda muito imaturo. A mesma operação realizada uma semana mais tarde já não tem esses efeitos, porque o timo já semeou a periferia do organismo com uma grande diversidade de linfócitos. Se, no entanto, a timentomia é realizada três dias após o nascimento, muitos animais desenvolvem distúrbios autoimunes, como investigado repetidamente por Sakaguchi e colaboradores (SAKAGUCHI, 2006). Esses distúrbios ocorrem quando se expandem linfócitos com uma diversidade subótima de linfócitos, que foi exportada para a periferia durante os três primeiros dias de vida. É um outro modelo experimental do que se passa na síndrome de Omenn humana. Esse fenômeno ficou conhecido como “linfopoiense estimulada por linfopenia” e se diz que os linfócitos, nessas condições, exibem uma “proliferação homeostática”.

Há, provavelmente, vários mecanismos pelos quais essa situação pode se estabelecer, mas queria dar um exemplo importante: situações nas quais os linfócitos são ativados sem necessidade do processamento/apresentação de peptídeos. Isso ocorre quando, fortuitamente, linfócitos T e B passam a interagir por ligação direta entre seus receptores, ou seja, quando os BCRs (imunoglobulinas)

nos linfócitos B interagem diretamente com os TCRs nos linfócitos T (TITE et al., 1986). Em condições usuais, os linfócitos B interagem com epitopos que são detalhes conformacionais da superfície de moléculas antigênicas. Esses determinantes são destruídos tão logo a molécula começa a ser cortada em vesículas intracelulares. Os linfócitos T, por sua vez, interagem com peptídeos gerados nesse processamento, que podem não ser expressos nas moléculas em sua forma nativa. Embora alguns peptídeos possam ser “imunodominantes”, muitos peptídeos distintos são simultaneamente apresentados após conjugação com produtos do MHC. Em outras palavras, o processamento/apresentação de peptídeos pluraliza as interações linfocitárias possíveis. Isso, porém, não se dá quando ocorre a interação direta T-B e os linfócitos T podem se expandir de forma oligoclonal (VAZ; FARIA, 1990).

Muitos imunologistas construiriam modelos experimentais, nos quais camundongos transgênicos foram fabricados para conter apenas um clone linfocitário, e quero me referir a experimentos do grupo de Juan Lafaille, nos quais foi criado um camundongo que possui apenas dois clones: um clone de linfócitos B e um de linfócitos T, com reatividades conhecidas. Injetados com um conjugado das duas proteínas às quais esses linfócitos reagem, esses animais formam uma quantidade de IgE centenas de vezes superior a camundongos normais, ou seja, uma oligoclonalidade extrema se associa a uma síntese de IgE de extrema intensidade. Significativamente, a transferência adotiva de linfócitos T normais, *policlonais*, para esses animais, diminuía proporcionalmente a síntese de IgE (DE LAFAILLE et al., 2001).

Essa é uma evidência experimental muito forte do que estou dizendo. Mas podemos dizer que isso ocorre em situações naturais? Aparentemente, sim. Na doença de Chagas, por exemplo, cerca de 80% dos pacientes têm a forma indeterminada e 20% a forma grave, com manifestações cardíacas e digestivas. Testados contra extratos de epimastigotos em *immunoblots*, os soros desses dois tipos de pacientes parecem reagir com os mesmos antígenos. No entanto, quando esses soros são testados sobre culturas de linfócitos dos próprios pacientes, ou pacientes do mesmo grupo, nota-se que soros dos pacientes com a forma grave (cardíacos) estimulam muito mais fortemente a proliferação de linfócitos T. Mais ainda, essa proliferação ocorre mesmo em condições de cultura nas quais o processamento e a apresentação de peptídeos é bloqueada (por colchicina), ou seja, trata-se de uma interação direta dos anticorpos com linfócitos T (GAZZINELLI et al., 1988a).

Na esquistossomose, é o contrário: são os pacientes com a forma indeterminada (intestinal) que formam anticorpos capazes de estimular seus próprios linfócitos T (GAZZINELLI et al., 1988b). É difícil comparar a patogênese na esquistossomose, que depende essencialmente da formação de granulomas ao redor de ovos do parasita retidos no pulmão e no fígado, com a patogênese da doença de Chagas, que está relacionada, por exemplo, a fenômenos inflamatórios no miocárdio. Esses exemplos são, todavia, suficientes para apontar mecanismos comuns de interferência com a atividade imunológica normal. Em ambos os casos, a patogênese depende de formas defeituosas de conectividade entre linfócitos. Mas a estimulação direta de linfócitos T por linfócitos B não é patogênica em si mesma; outros fatores parecem necessários à patogênese.

É, perfeitamente, possível conciliar resultados recentes sobre a dinâmica imunológica com a hipótese sobre a relevância da oligoclonalidade patogênica. Sabemos, por exemplo, hoje, que as formas graves de esquistossomose em camundongos dependem, fundamentalmente, da reatividade ao peptídeo 234-246, gerado a partir de uma proteína presente nas secreções dos ovos de *S. mansoni*, que é capaz de provocar uma enorme expansão clonal em linfócitos T que exibem TCRs com tipos restritos de cadeias alfa e beta (FINGER et al., 2005).

Na realidade, a situação é bem mais complexa do que parece. Camundongos fêmeas infectadas por *S. mansoni* se tornam inférteis: geram poucos filhotes e matam os poucos que nascem, e a transferência de anticorpos antiantígeno solúvel de ovo de *S. mansoni* para camundongos fêmeas normais reduz significativamente sua fertilidade (AMANO; FREEMANAND; COLLEY, 1990). Por quê? Não sabemos. Podemos deduzir, porém, que há interações fisiológicas nas quais se intrometem essas imunoglobulinas, que nós, como observadores humanos, rotulamos de “anticorpos anti-schistosoma” e que essas interferências resultam na infertilidade.

Afinal, essa é uma ideia que pertence aos tempos que estão chegando, e já despontam na literatura vários textos sugerindo a importância da oligoclonalidade linfocitária na patogênese imunológica (WU et al., 2004; BACCALA; THEOFILOPOULOS, 2005; KHORUTS; FRASER, 2005; KRUPICA; FRY; MACKALL, 2006). O número de dezembro de 2007 do *Journal of Autoimmunity* traz uma vasta coleção de artigos sobre a importância dos repertórios linfocitários na imunopatologia (AVRAMEAS et al., 2007). Resta, porém, conectar esse conhecimento especializado com

uma visão biológica mais ampla (VAZ, 2006; VAZ et al., 2006; RAMOS; VAZ; SAALFELD 2006).

Novas formas de terapia?

Isso tudo a que me referi como uma patologia imanente do sistema imunológico levanta, imediatamente, perguntas sobre como restaurar a conectividade perdida. Talvez a única forma nova de terapia imunológica introduzida nas últimas décadas, ainda empírica, como foram empíricas as vacinas inventadas até agora, mas sem efeitos colaterais graves, seja a injeção endovenosa de grandes doses de IgG, conhecida como IVIg (do inglês, *intravenous immunoglobulins*). A púrpura trombocitopênica idiopática, ou, em linguagem coloquial, uma queda do número de plaquetas que ocorre por motivos desconhecidos, é usualmente atribuída ao surgimento de anticorpos antiplaquetas, uma forma de autoimunidade patogênica. A injeção de grandes doses de IgG, colhidas de cerca de mil doadores normais tem sido capaz de melhorar, ou curar imediatamente esses pacientes. É possível que apenas uma diminuta parcela das IgG injetadas seja a responsável pelo restabelecimento da normalidade, mas até o momento não dispomos do conhecimento necessário para identificá-la.

Há, também, estudos bastante avançados no que se denominou “vacinas com células T”, ou seja, procedimentos que desencadeiam reações contra a ativação de linfócitos T autorreativos que estão exercendo uma atividade patogênica. Alguns modelos sugerem que esse método pode ter uma grande efetividade, mas, como na situação anterior, não conhecemos o suficiente sobre os mecanismos dessas variações.

Como agem as vacinas anti-infecciosas

Já que agora tocamos nesse assunto que trata de formas de terapia, penso ser apropriado mencionar um par de ideias sobre as vacinas. Acredita-se, atualmente, que a memória imunológica explique a eficácia de vacinas anti-infecciosas. Mas, se assim fosse, haveria vacinas contra todas as doenças infecciosas, porque é relativamente fácil estabelecer esta reatividade de tipo secundário. Todavia, a proteção imunológica desejada, raramente, associa-se a ela. Na realidade, essa

mudança para uma reatividade progressiva, muitas vezes, facilita reações patológicas. A proposta de que a imunopatologia, em geral, deriva de expansões oligoclonais, que rompem com o equilíbrio multiconectado do sistema imune, pode explicar a ação das vacinas de uma maneira inovadora.

Em termos muito simples, proponho que as vacinas funcionam por evitar as expansões oligoclonais. Sabe-se que apenas uma parcela, em geral diminuta, das pessoas infectadas com um dado agente patogênico efetivamente chega a adoecer. Minha hipótese é de que é exatamente essa minoria de indivíduos que, por uma conjunção de fatores circunstanciais, tanto genéticos quanto epigenéticos, reage de forma desequilibrada com expansões oligoclonais de linfócitos. O que a vacinação proporcionaria a esses sujeitos seria uma diversificação (pluralização) prévia de seu modo de reagir, evitando as expansões oligoclonais de linfócitos, ou seja, as vacinas não funcionam por exaltar a memória imunológica, proporcionando uma reatividade progressiva; muito ao contrário, elas diversificam, pluralizam as formas de reatividade do organismo e reforçam a estabilidade da atividade imunológica, isto é, o viver sadio. Seria simples assim. Há muitas maneiras de investigar a veracidade dessa proposta experimentalmente, e esse é o valor de teorias científicas.

### Um investimento em pesquisa básica

A única alternativa da qual dispomos ao atual “tiro ao alvo no escuro” é um investimento maciço em pesquisa básica, que permita a investigação de objetivos mais profundos e sem essa urgência que a medicina – e, o que é pior – as agências financiadoras demandam. Mas, para que esse investimento seja feito, deve haver antes uma mudança na maneira de ver a Imunologia, o surgimento de um modo que evidencie o organismo e coloque uma ênfase maior em métodos de análise mais “globais”, como esses que permitem a análise das imunoglobulinas todas ao mesmo tempo; ou dos receptores de populações de linfócitos T, como *spectratyping*, o *immunoscope* e técnicas ainda mais recentes – em vez de olhar a expansão de processos antígeno-específicos.

É possível desenvolver propostas muito gerais que podem acomodar também a maneira de ver tradicional da Imunologia, ou seja, não se trata de uma proposta que negue o que aí está, mas de

desenvolvimentos que aproximem a Imunologia dos importantes debates que estão em curso na Biologia, como na Biologia Evolutiva e do Desenvolvimento. Estou convencido de que o sistema imune não opera pela produção de anticorpos específicos contra materiais estranhos, nem aumentando sua memória de encontros antigênicos passados – embora tenha sido possível estudar a atividade imunológica segundo essa perspectiva tradicional. Estou convencido, também, de que essa “memória imunológica”, que permite grandes expansões oligoclonais, é muito mais parte da patologia do sistema imune do que de sua fisiologia.

Coda – No vão e no vinho

Creio que há um vão entre o sim e o não, e a possibilidade de um fazer científico sobre ele; entre o sim tecnológico triunfante com sua *hubris*, e o não do desânimo de que não há nada a fazer. Depois de aceita, a lógica sistêmica não é simplesmente aceitável: é óbvia. Creio, também, que há um quê de embriagador, um descortinar de possibilidades muito amplas em tratar a Imunologia por essa nova óptica, que desata o nó górdio com o neodarwinismo e denuncia o simplismo da causalidade médica. Temo, contudo, que o que surgirá daí não seja mais propriamente uma Imunologia de vacinas e anticorpos, alergias e doenças autoimunes, mas um aspecto da nova forma de tratar o organismo/pessoa que constituímos como unidade na biosfera. Por sua generalidade, essa abordagem não tem nome. Por sua particularidade, será adotada inicialmente por poucos.

## Referências

AMANO, T.; FREEMAN, G. L.; COLLEY, D. G. A reduced reproductive efficiency in mice with schistosomiasis mansoni & in uninfected pregnant mice injected with antibodies against *Schistosoma mansoni* soluble egg antigens. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, n. 43, p. 180-185, 1990.

AVRAMEAS, S. et al. Naturally occurring B-cell autoreactivity: a critical overview. *Journal of Autoimmunity*, n. 29, p. 213-218, 2007.

BACCALA, R.; THEOFILOPOULOS, A. N. The new paradigm of T-cell homeostatic proliferation-induced autoimmunity. *Trends in Immunology*, n. 26, p. 6-12, 2005.



BANDEIRA, A. et al. Transplantation tolerance correlates with high levels of T and B lymphocyte activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, n. 86, p. 272-276, 1989.

BURNET, F. M. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science*, n. 20, p. 67-69, 1957.

CARVALHO, C. R. et al. Indirect effects of oral tolerance to ovalbumin interfere with the immune responses triggered by *Schistosoma mansoni* eggs. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, n. 35, p. 1195-1199, 2002.

COHEN, I. R.; SERCARZ, W. Introduction: T cell degeneracy, *Molecular Immunology*, n. 40, p. 983, 2004.

DE LAFAILLE, M. A. et al. Hyper immunoglobulin E response in mice with monoclonal populations of B and T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*, n. 194, p. 1349-1359, 2004.

FINGER, E. et al. Expansion of CD4 T cells expressing a highly restricted TCR structure specific for a single parasite epitope correlates with high pathology in murine schistosomiasis. *European Journal of Immunology*, n. 35, p. 2659-2669, 2005.

FOERSTER, H. von. *Observing Systems*. Seaside: Intersystems Publications, 1981.

GAZZINELLI, R. T. et al. Idiotype stimulation of T lymphocytes from *Trypanosoma cruzi*-infected patients. *Journal of Immunology*, n. 140, p. 3167-3172, 1988a.

GAZZINELLI, R. T. et al. Idiotypic/anti-idiotypic interactions in schistosomiasis and Chagas' disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, n. 39, p. 288-294, 1988b.

JERNE, N. K. Towards a network theory of the immune system, *Annals of Immunology*, n. 125C, p. 373-392, 1974.

JERNE, N. K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunology Reviews*, n. 79, p. 1-14, 1984.

KHORUTS, A.; FRASER, J. M. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. *Immunological Letters*, n. 98, p. 23-31, 2005.

KRUPICA, T.; FRY, T. J.; MACKALL, C. L. Autoimmunity during lymphopenia: a two-hit model. *Clinical Immunology*, n. 120, p. 121-128, 2006.

LEAVY, O. Modelling Omenn syndrome. *Nature Reviews Immunology*, n. 7, p. 416-417, 2007.

NÓBREGA, A. et al. Regeneration of natural antibody repertoire after massive ablation of lymphoid system: robust selection mechanisms preserve antigen binding specificities. *Journal of Immunology*, n. 169, p. 971-978, 2002.

RAMOS, G. C.; VAZ, N. M.; SAAFELD, K. Wings for flying, lymphocytes for defence: Spandrels, exaptation and specific immunity. *Complexus*, n. 3, p. 211-216, 2006.

SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells: Meden Agan. *Immunological Reviews*, n. 212, p. 8-17, 2006.

TITE, J. P. et al. Direct interactions between B and T lymphocytes bearing complementary receptors. *Journal of Experimental Medicine*, n. 163, p. 189-202, 1986.

VAZ, N. M.; FARIA, A. M. C. The construction of immunological identity. *Ciência e Cultura*, n. 42, p. 430-444, 1990.

VAZ, N. M. et al. The conservative physiology of the immune system. A non-metaphoric approach to immunological activity. *Clinical and Developmental Immunology*, n. 113, p. 133-142, 2006.

VAZ, N. M. Evolution and conservation of immunological activity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, n. 39, p. 1521-1524, 2006.

WU, Z. et al. Homeostatic proliferation is a barrier to transplantation tolerance. *Nature Medicine*, n. 10, p. 87-92, 2004.



Posfácio

O modo de ouvir

JORGE MPODOZIS

Por meio destas palavras finais, proponho-me a tecer aqui uma conversa breve, ou nítida, sobre os conceitos sistêmicos que estão por trás das discussões aqui expostas: os conceitos sistêmicos mais profundos, talvez mais vitais e mais necessários em todo esse discurso da Biologia sistêmico-histórica. E aí há um conjunto de conceitos sobre os quais quero falar e, talvez, torná-los mais claros.

Com efeito, tem sido comum que uma pessoa ouça esses conceitos discutidos até aqui e, depois, pareça não conseguir entendê-los claramente. E isso se dá pela maneira de ouvir, não pelos conceitos em si. Quando discutimos, por exemplo, o conceito de *organização* e de *estrutura* e, depois, ouvimos o que as pessoas dizem a respeito disso, parece que habitamos mundos diferentes; o que as pessoas ouvem e leem como consequência de nossos encontros e aquilo que elas entendem quando mencionam esses termos – *organização* e *estrutura*, *devir*, *história* – têm significados tão diferentes que passamos a duvidar do que foi que dissemos ou escrevemos.

E isso tem muito a ver, não com os conceitos, mas com o *ouvir* – porque as pessoas ouvem essas coisas a partir de uma transfusão de entendimento que não é necessariamente aquele de quem faz a conversação. Então, essas coisas se cruzam ou se superpõem com o entendimento que cada um traz, que tem a ver com um transfundo que, muitas vezes, é implícito, e não explícito, e que simplesmente se formou durante o viver no cotidiano da vida cultural e biológica em que cada qual vive. Forma-se um arcabouço de entendimento que confere a cada um uma maneira particular de ouvir.

Assim, é necessário um esforço adicional no sentido de traçar um *modo de ouvir* e de entender que seja comum e que nos permita avançar. Creio haver muitas dificuldades criadas exatamente por essas distintas maneiras de ouvir. Acredito que, apesar de falarmos em coisas que parecem abstratas ou conceituais, *o pensar é sempre concreto*, refere-se sempre a operações, a ações que fazemos ou que podem ser feitas nas circunstâncias em que podem ocorrer.

Esse é o conteúdo do pensamento. Quando alguém mostra uma abstração ou propõe um conceito, e o declara em termos discursivos, parece estar se referindo a algo abstrato, que existe em termos conceituais, afastado de qualquer coisa que tenha a ver consigo. Não penso, todavia, que seja isso o que se passa. Se estudamos Biologia, estamos fazendo experimentos, e é nossa tentação falar da Biologia. Assim, estaremos metidos em um discurso que é *operacional*, que tem a ver com o que se faz e com o que se pode fazer, e não com elementos de outra natureza.

Então, esse conceito de *organização* que parece esotérico e tão central, na realidade, é muito antigo e substancial ao pensamento, porque tem a ver com “distinguir o que permanece naquilo que muda”. Claro, porque Aristóteles, por exemplo, dá-se conta de que temos muitas árvores e que elas são todas diferentes, de forma que posso dizer: “*Aqui está uma árvore*”? Desse modo, o que tenho são instâncias de realização de uma generalidade.

Dentro dessa generalidade, todas as árvores pertencem à mesma classe. Mas o que faz a classe árvore? O filósofo diria que é algo principal e anterior às árvores particulares, porque o geral é mais importante que o particular. E o cambiável é menos importante que o permanente. Isso disse Platão. No entanto, estamos falando de árvores; falemos de seres vivos.

Falemos dos animais porque eles se transformam de maneira muito incrível ao longo de sua história. O que permanece quando distingo um animal como membro de uma classe, digamos, um inseto que atravessa essas metamorfoses; o que estou distinguindo aí? Olhe este mamífero, este camundongo, este gato... O que estou distinguindo? *Uma forma de mudar*. O gato, ou melhor, o seu viver na “*gatidade*” é uma distinção que fazemos acerca de um modo dos gatos se transformarem no tempo.

Essa alusão ao modo de se conservar e de se transformar em seu viver é um ponto fundamental, porque, no caso dos animais, transformar-se faz parte de sua existência. Não posso me surpreender com as transformações históricas do organismo porque, no momento em que as impeço, ele morre. O que permanece é a forma de mudar. Como entender isso? Como entendê-lo concretamente, com as mãos, porque o pensamento muitas vezes se faz com as mãos, traduz-se em operações, coisas que se podem fazer ou não. Gostaria de explicar isso com as mãos: o que permanece é *a maneira como* muda. Posso dar-lhes um exemplo.

Noutro dia, pedi a um grupo de estudantes que fabricassem uma campainha que produzisse um único som metálico, como o de um sino. Mostrei a eles um modelo, como essas campainhas de recepção de hotéis, que acionamos com um apertar de botão para chamar um recepcionista, e lhes disse: produzam campainhas. E, alguns dias depois, meus alunos chegaram com duas campainhas construídas de maneira muito original. Uma delas, por exemplo, foi feita com um pregador de roupa que martela contra uma chapa de metal; outra foi construída com uma garrafa de refrigerante e uma chave dentro presa por um barbante que, quando se movimentam, promove o trinar da chave contra o vidro da garrafa.

Esse é um caso como o de Aristóteles, porque aqui estão esses dois objetos, duas instâncias de uma realização de certa entidade que não é em particular nenhuma dessas duas coisas. O que têm essas duas coisas em comum? O interessante, no caso desses objetos que estão aqui e de outros, é que, se os olharmos, veremos que, apesar de seus componentes e do modo como estão feitos serem diferentes, a *forma* – diria Aristóteles – é a mesma.

E qual é esta forma? Há algo que gera um pulso e uma superfície ressonante em ambos os exemplos feitos por meus alunos. Dá no mesmo, qual seja o pulsador e qual seja a superfície ressonante. A relação entre estas duas coisas é o que faz destes objetos o que são.

Então, o interessante disso está em que a organização é comum às duas campainhas (Aristóteles falava de forma). Qual é o segredo da organização? As relações, pois o segredo está na distinção de relações entre coisas.

Ah, é evidente que, para que certo objeto ou entidade possa converter-se em um membro da classe definida por essas relações, os materiais que formam esse objeto ou entidade não podem ser qualquer coisa. Quando tenho uma campainha, vou ter algo que sirva de ressonador. Quer dizer, a constituição de um desses objetos, como membros de uma dada classe, pressupõe haver *componentes* que materializam essas *relações*. E, a partir desse ponto de vista, nem todas as coisas podem ser *componentes* de um determinado *sistema*. É interessante isso.

Há algo que eu apontava a meus estudantes quando pedi que construíssem campainhas. Onde está o som? O som não está na campainha, não é um componente desse sistema. Qual é a função da campainha? Produzir o som, chamar a atenção. É, contudo, o som um componente dela? Isso parece trivial, mas é interessante. O que digo desse sistema em termos funcionais não me ajuda a saber como ele está feito. O ressonar, a produção do som, não toma parte nisto: resulta da operação disso, mas não é componente disso. Não ponho sons aqui: ponho arame, madeira, vidro. O som surge da interação de alguém que pode ouvir com o operar desse sistema.

A função não faz parte da estrutura. E é interessante, também, considerar a noção de organização – aquilo que permanece no que muda. Ah, todas as árvores são instâncias da “arvoridade”, como todas essas campainhas pertencem à mesma classe; portanto, têm em comum uma organização, e o que estou distinguindo são, pois, as relações. Interessante, porque a distinção das relações é também uma “coisa”. As relações distinguidas são tão “coisa” quanto as coisas que formam isso, os componentes.

É central entender isso quando estamos lidando com seres vivos por uma razão muito simples: porque eles estão em contínua transformação. São sistemas históricos. Então, a identidade do sistema não está em sua continuidade material, mas sim nas relações que o definem. As relações se dão entre os componentes no espaço, embora pudéssemos dizer, filosoficamente: as relações não ocupam lugar no espaço.

Posso mudar, por conseguinte, os componentes, como na história da espada de Bernardo Ohiggins – o pai da pátria chilena – que mantinha a espada em condições impecáveis, brilhante. E quando lhe perguntavam como a conservava, assim, em tão boas condições, ele respondia: “É que já troquei muitas vezes a empunhadura e a lâmina.” Então, a espada de Bernardo Ohiggins tem uma continuidade histórica.

Isso se passa no viver. O automóvel que usamos é levado ao mecânico para que se troquem peças. E certo senhor, também, teve o coração substituído por outro, e sua identidade não se alterou. E há muitas outras transformações estruturais que são possíveis sem que a identidade se perca. Isso é particularmente interessante quando temos um sistema dinâmico, contínuo, porque, se detivermos a dinâmica de transformações estruturais em que o sistema atravessa em seu operar, ele se desintegra. Posso tirar uma fotografia do sistema, ou, digamos, congelar uma célula. Uma célula congelada é uma célula? É algo que tem a potencialidade de ser uma célula caso a descongele; mas o contexto das relações que fazem disso uma célula não está presente.

Se eu detenho o fluxo estrutural, rompo o ser vivo, sua organização, porque a mudança estrutural contínua é constitutiva dos seres vivos como sistema. Menciono isso porque é muito interessante essa questão, e coloco imediatamente a história como o eixo central na Biologia. Isso não é nada maravilhoso, excepcional, não resulta de uma grande inspiração; não é algo que dizemos para chamar a atenção para algo raro, nem algo que se acentue na Biologia do Conhecer, do Dr. Maturana, que tem sua história. Dizemos isso porque não podemos dizer outra coisa. Quando estamos tratando de seres vivos, temos que ver sua biologia no que tem de transformações históricas.

E é constitutivo e inevitável exatamente por essa razão, porque, se o bicho está em contínua transformação estrutural e esse é seu modo de organização, o que vai se passar é que vai se transformar, do ponto de vista de sua estrutura. O que se conserva em uma linhagem de seres vivos? Tomemos a ontogênese: há um gato, e tem um filho, que é um gato. Ao distinguir um gato, distingo, na verdade, um modo de transformar-se na história. Não distingo um momento particular, ainda que, comparando os momentos particulares, possa encontrar o curso da transformação histórica à qual chamo “gato”. O interessante é que, quando vemos a transformação transgeracional, percebemos a conservação de um modo de transformar-se.



Mas isso se passa também nos insetos, com as transformações maravilhosas pelas quais eles passam. Não são apenas os momentos, mas o modo de transformar-se durante a história. A Biologia contemporânea é reducionista no sentido de que se fixa nos momentos, não na dinâmica de transformação e conservação. Não contempla *processos*, mas os resultados; diz que o gene contém a informação; o processo não está aí, não está respeitado.

Outra questão singular é que no viver há dois atores; há transformação estrutural, mas ela não se passa no vazio: dá-se em um espaço de interações. E, assim, também o modo de o organismo relacionar-se com o meio muda junto, porque essas relações são condições de existência para esse bicho. Se detivermos essa correspondência entre o organismo e suas circunstâncias, o ser vivo morre. Em qualquer momento em que se saia do âmbito de relações possíveis ou permitidas, a história se acaba. E o que é possível, legítimo ou permitido no viver “gato” é diferente do que é possível, legítimo ou permitido no viver “mosca”. Mesmo que a mosca e o gato estejam juntos, estão realizando dois modos de viver diferentes, nesse mesmo lugar, que a nós parece ser o mesmo, porque mosca e gato existem conosco, em nosso espaço de existência, como coisas equivalentes; mas, certamente, mosca e gato vivem mundos que não se cruzam, realmente. Digamos que, numa lousa, durante uma conferência científica, haja uma mosca muito erudita que aprecie palestras sobre Biologia. Os alunos ali presentes estão em uma conversação sobre Biologia; mas, e aí na lousa, onde está a mosca? Seguramente, não se encontra em uma conferência. Então, embora pareça ser o mesmo lugar, são lugares diferentes que têm a ver com cada bicho. Esse lugar, o seu meio, surge com o viver de cada bicho.

Voltando às campanhas, há outra questão que é relevante. Se aperto em um ponto específico, produz-se um ruído; se aperto outros lugares desse mesmo engenho, não há som algum. Mas não é esse meu dedo que determina o que se passa com a campanha, porque isso é um sistema, e tudo o que se passa com esse sistema são coisas permitidas por sua estrutura (e.g., o peixe em relação a seu mundo, representado na figura 2).

E, claro, no caso dos sistemas vivos, isso se dá numa história de transformações estruturais e com a conservação da organização. Agora, imaginem se essa campanha fosse sendo construída pela dinâmica interna, que vai substituindo as moléculas de celulose desse pedaço de madeira e mais adiante vai acrescentando pedacinhos de metal –

é complicado manter uma campanha assim! Seria preciso imaginar uma campanha transformando-se continuamente em sua estrutura, em circunstâncias em que o que não se pode passar é algo que faça com que ele perca sua relação de correspondência com o mundo. Quando a perde uma única vez, morre.

E como se passa isso, como pode não perder sua correspondência com o mundo sob as circunstâncias de que o que provém do mundo não lhe indica o que tem que ser? Porque não é o dedo que faz a campanha emitir um som. Meu dedo não pode dizer à campanha o que ela deve fazer. O mundo não pode dizer ao ser vivo o que ele tem que fazer; perturba-o, sim, mas não pode especificar qual é a natureza dessa perturbação. É a estrutura do sistema que determina de que natureza é essa perturbação.

A mesma perturbação em sistemas diferentes tem características diferentes; então não é ela que decide o que se passa no sistema. Então, torna-se suspeita essa noção de adaptação, de um bicho “adaptando-se” a um mundo e se diversificando conforme é submetido a filtros ambientais. Como poderia passar-se isso se o mundo não dirige, não pode dirigir a história. O ambiente externo não dita as mudanças que ocorrem no organismo, o mundo do bicho é o que se passa com ele. Seu nicho ontogenético é estabelecido por suas ações, interações que estabelece com seu meio.

E o ponto interessante, que serve como guia para nossas conclusões, são as perguntas. As perguntas que estamos fazendo aqui são diferentes das perguntas formais, as oficiais da Biologia contemporânea. Isso se deve ao fato de que essa Biologia contemporânea é reducionista, pois não considera a história como uma questão central. E também não considera os organismos como sistemas.

O que se passa, penso eu, é que temos uma Biologia herdada de Aristóteles e, para ele, a forma não era, de maneira alguma, relações entre componentes: a forma era uma relação externa, diferente disso, mas que vive aí e dá a isso suas propriedades. No entanto, que é, ao mesmo tempo, separável: a vida, a consciência, a mente – parecem separáveis das estruturas onde ocorrem. A mente vive aí dentro desse crânio, mas é separável; não é o resultado das operações que se passam no viver. A vida, a informação, vivem aí dentro do organismo, mas não têm a ver com relações entre componentes, são algo diferente.

Por que é assim? Aristóteles pode nos dizer, é um filósofo. Mas, quase 2.500 anos depois, um biólogo, que entende a questão

estrutural porque tudo o que faz é brincar com a estrutura dos seres vivos, continuar pensando da mesma maneira é algo injustificável. Neste caminho explicativo, um biólogo refere-se às questões centrais da Biologia como coisas abiológicas, coisas fora da Biologia: a vida, a mente, o espírito, a informação.

Os genes têm a informação? Que têm eles? Os genes são o veículo da informação? São a própria informação? Que conceito de informação é esse? Falar nos termos dessa metáfora é como dizer que o som é um componente do sistema campainha, ao passo que vimos que isso não é coerente. O que Aristóteles não nos disse é que a organização e a forma têm a ver com relações que são concretas, operacionais. Isso é o que Aristóteles não nos disse, porque não estava em seu mundo. E se Aristóteles não nos advertiu sobre isso há mais de 2.200 anos, isso segue não sendo destacado de forma veemente, ao menos na Biologia oficial, por assim dizer.

Apesar de as pessoas que refletem sobre essas coisas – porque se encontram com o problema – terem dito isso de muitas maneiras distintas, e em muitos âmbitos da Biologia, essas conversações só agora podem estar adquirindo relevância. Mas, como “ninguém é profeta em sua própria terra”, as coisas demoram a mudar. De qualquer modo, vou encerrando essas reflexões com o desejo de ter-me feito um pouco mais explícito acerca dessas noções de estrutura, de organização, de mudanças estruturais, de vir, conservação da organização, determinismo estrutural e a maneira pela qual essas coisas se conjugam.

Não apenas é legítimo abordar essas questões assim, mas inescapável. E, quando fazemos isso, encontramos-nos com perguntas novas, as quais temos a obrigação de tratar de responder. E creio que algo como isso é o que estamos tentando propor.

**Nelson Monteiro Vaz**, PhD, possui graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense (1963) e doutorado em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG, 1990). Aposentou-se como Professor titular de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG (2004). Membro titular da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Mineira de Medicina. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Imunologia e membro honorário da Sociedade Portuguesa de Imunologia. Publicou cerca de uma centena de trabalhos, quatro livros de imunologia e um de poesia. Interessa-se também por aspectos epistemológicos da Imunologia.

**Jorge Mpodozis**, PhD, é um neurobiólogo que não usa a metáfora “informação”; um dos únicos biólogos que abordam a evolução sem mencionar “seleção”. Professor do Departamento de Biologia da Universidad de Chile, atualmente dirige o laboratório de Biologia do Conhecer. Estuda fenômenos perceptuais e cognitivos em vertebrados e é reconhecido por desenvolver importantes reflexões epistemológicas acerca da natureza sistêmico/histórica dos organismos em seu viver. Em conjunto com Humberto Maturana, é coautor de uma abordagem evolutiva denominada Deriva Natural.

**Gustavo Ramos**, PhD, é bacharel em Ciências Biológicas (UFSC) e doutor em Farmacologia (UFSC). Dedicou-se à compreensão de fenômenos imunoinflamatórios a partir de uma perspectiva centrada no organismo. Em seu projeto de doutorado, procura contextualizar a inflamação (o regenerar da forma) ao lado de questões mais fundamentais, como o desenvolvimento animal (o gerar da forma) e o viver saudável (o conservar da forma gerada).

**João Francisco Botelho**, MSc, é bacharel em Ciências Biológicas (UFSC) e mestre em Filosofia da Ciência (UFSC). Atualmente, é aluno de doutorado da Universidad de Chile, onde desenvolve trabalhos teóricos e experimentais acerca da influência de mecanismos epigenéticos no desenvolvimento e evolução dos animais.

Este livro foi editorado com a fonte Chaparral Pro e Roboto, corpo 8-16. Miolo em papel pólen *soft* 80g; capa em cartão supremo 250g. Impresso na Gráfica e Editora Copiart em sistema de impressão *offset*.

*“Nada em evolução faz sentido a não ser à luz da Biologia”*. Ao deixar de lado as respostas para discutir novas perguntas, "Onde está o organismo?" vira ao avesso a visão da Biologia e da Imunologia e expressa já no título a maior preocupação e interesse dos autores: a ausência de uma abordagem unificada sobre o organismo e o viver.

