Miguel Castanho

Miguel Augusto Rico Botas Castanho
macastanho@medicina.ulisboa.pt

>

Interação Química com

Maria José Lourenço

mjlourenco@ciencias.ulisboa.pt

Esta Interação Química pretende esclarecer a nossa comunidade científica sobre alguns aspetos da Química envolvidos na atual pandemia e contribuir para uma divulgação mais elucidativa, menos mediática e ausente de pressões políticas e/ou comerciais. O convite realizado ao nosso sócio Professor Miguel Castanho, especialista na área da Biofísica Molecular, contribuirá certamente para uma divulgação mais esclarecedora ao público em geral e permitirá ao investigador apresentar a importância dos seus estudos e conhecimentos ao serviço da sociedade.

Estarão as autoridades nacionais a envolver com responsabilidade os cientistas portugueses no plano de ação para a mitigação da COVID-19? Que conhecimentos já existem que podem conduzir a medidas menos proibitivas e mais organizacionais? Que consequências poderão resultar dos excessos de higiene praticados desde março de 2020? Estas e outras questões serão aqui apresentadas, discutidas sobre um inimigo invisível que nos perturba, as armas químicas que temos disponíveis para nos proteger, além de viajar pelo percurso académico e científico do nosso prestigiado investigador.

Miguel Castanho é Licenciado em Bioquímica pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (1990) e Doutoramento em Biofísica Molecular pela Universidade Técnica de Lisboa desde 1993. Foi Vice-Presidente da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P. Desde 2007 é Professor Catedrático e Diretor do Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Dirige o seu grupo de Investigação no Instituto de Medicina Molecular, denominado MCastanho Lab - *Physical Biochemistry of Drugs and Targets*. Investiga na área de desenvolvimento de

novos fármacos para combate à dor, à doença de Alzheimer, a alguns tumores, e a vírus como o HIV e o Dengue. Recentemente, coordena um consórcio europeu para desenvolver fármacos que protejam o sistema nervoso central da ação de vários vírus, incluindo o SARS-CoV-2. Participa regularmente em ações de divulgação científica para públicos não especializados quer em iniciativas públicas presenciais (nas escolas, por exemplo), quer através dos media. É o sócio n.º 2297 da SPQ e foi editor-adjunto do Boletim “Química” no período compreendido entre 1997 e 1998.

Gostava que caracterizasses o teu percurso académico e científico.

Decidi tirar o curso de Bioquímica porque me pareceu muito eclético e próximo da investigação científica. Em particular, o curso de Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (CIÊNCIAS ULisboa) tinha uma grande componente de Química, Física e Matemática, o que me agradou. Algumas disciplinas do curso foram marcantes, por darem uma perspetiva muito Química-Física da natureza. Na altura de fazer o estágio, juntei-me ao grupo do Professor Manuel Prieto, no Instituto Superior Técnico (IST), vincando ainda mais o ecletismo e a abordagem Biofísica. No IST aprendi muito sobre análise instrumental espectroscópica. A partir daí, desenvolvi sempre a minha atividade cruzando o rigor de uma abordagem instrumental própria da Biofísica com temas relacionados com o desenvolvimento de fármacos, em particular fármacos cujo modo de ação envolve a intervenção de membranas biológicas.

Em 2004 foste distinguido com a Medalha Vicente de Seabra, atribuição pela Sociedade Portuguesa de Química, “by the contribution to the Development of Chemistry and early career” e foi com toda a certeza um momento muito importante para a tua carreira.

Muito importante, sim. Foi o primeiro prémio que não distinguiu apenas um trabalho específico e concreto. Ao invés, tratou-se do reconhecimento de um corpo de trabalho. No início de carreira isto é muito importante. Fui reconhecido pelos pares pelo caminho trilhado, não apenas por ter cruzado uma meta. Como se faz caminho ao andar, é importante que se olhe para a rota, além dos destinos. O prémio deu-me entusiasmo e força para o caminho. São prémios importantes porque, mais do que reconhecimento pelo passado, dão entusiasmo para o futuro; e ganhar o futuro é sempre o valor mais alto.

Que importância tem este prémio e todos os outros para ti, para o Instituto de Medicina Molecular (iMM) e para a ULisboa, em especial para a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa onde estás inserido?

Para mim, são importantes porque são provas de reconhecimento e são “caféina” que estimulam a atividade seguinte. Alguns prémios ainda financiam um pouco a nossa atividade de investigação e, em certa altura, tiveram um papel muito importante nesta vertente. Para as organizações que integro (a Faculdade de Medicina da ULisboa e o iMM) o efeito será semelhante. As organizações académicas enquadram

e alimentam-se do trabalho dos seus investigadores/docentes e partilham, por isso, por extensão, o mérito das distinções dadas aos grupos de investigação.

Quantas pessoas constituem atualmente o teu grupo?

Nunca gostei muito de grupos grandes, hierarquizados e subdivididos. O meu grupo tem cerca de 15 pessoas atualmente; antes da pandemia era um número muito flutuante, entre os que saíam para estadias curtas em laboratórios estrangeiros e os visitantes que chegavam de laboratórios estrangeiros. Temos de procurar um equilíbrio entre conseguir avançar para concretizar as ideias que temos e a responsabilidade de encontrar financiamento e tempo para dedicar a todas as pessoas e todos os projetos. Não vale a pena ter um grupo muito grande se não houver sustentabilidade de financiamento e não conseguirmos prestar atenção ao trabalho desenvolvido. O nosso trabalho laboratorial é muito diverso, desde as interações moleculares até ao efeito macroscópico no comportamento animal, por exemplo. São condições muito exigentes em multidisciplinaridade e financiamento para conseguir manter um grupo com estas características e acompanhar o ritmo de evolução do estado da arte.

Miguel Castanho em plena análise de resultados com o doutorando Diogo Mendonça.

Fala-nos da tua experiência como Vice-Presidente da FCT.

A Bioquímica é uma ciência experimental: aprende-se fazendo. A Gestão de Ciência também! Só vivendo por dentro do mundo da gestão e administração das instituições científicas sabemos a verdadeira dimensão do que é a Investigação Científica como

“

A atual situação de pandemia veio trazer muitos olhares e holofotes sobre a Ciência. Há uma aproximação sem precedentes entre jornalistas e cientistas. Esperemos que este impulso não se perca por completo e crie raízes.

setor de atividade em Portugal. A passagem pela Vice-Presidência da FCT foi enriquecedora e intensa. Ajudou-me a entender as forças e fraquezas do sistema, e os seus males endémicos, que vão muito além do subfinanciamento crónico.

Como caracterizas o acesso ao financiamento na área que escolheste para desenvolver a tua investigação?

Minguante! As taxas de sucesso em concursos nacionais competitivos para financiamento de projetos de Investigação Científica falam por si.

Que análise fazes sobre a cultura científica em Portugal?

Portugal não tem qualquer tradição de cultura científica, tal como tem pouquíssima tradição de participação de cidadania na vida pública. A vida pública tem pouca intervenção de organizações da sociedade civil, incluindo das próprias universidades. Mas é um caminho que está a ser feito, apesar do eclipse da Agência Ciência Viva, por exemplo. As instituições académicas têm feito muito trabalho de promoção da cultura científica, apesar das dificuldades. A atual situação de pandemia veio trazer muitos olhares e holofotes sobre a Ciência. Há uma aproximação sem precedentes entre jornalistas e cientistas. Esperemos que este impulso não se perca por completo e crie raízes.

Que mensagem gostarias de deixar aos jovens investigadores portugueses que estão a realizar os seus trabalhos de doutoramento e ambicionam prosseguir uma carreira de investigação de alto nível?

A primeira mensagem é de distinção entre doutoramento e carreira de investigação; o doutoramento é formação avançada que é útil a muitas carreiras e, sobretudo, à formação de cada um, com o aperfeiçoamento de algumas capacidades humanas, como a maturidade para melhor analisar e melhor decidir. É um passo essencial para uma carreira de investigação, mas não é um passo da carreira de investigação em si. Segunda mensagem: como outras carreiras profissionais em setores criativos, como as artes, vive muito de entrega, convicção, paixão e entusiasmo. Dito de outra forma, vive muito de vocação. Terceira mensagem: embora uma carreira científica exija vocação, é um erro pensar que vive de intuição e inovação permanente. Existem muitos períodos de frustração e trabalho repetitivo e insistente, pouco apelativo. Não é uma tulipa; é uma rosa com espinhos.

O que consideras que pode mudar tendo em conta o período conturbado que o país atravessa?

Como disse antes, espero que o mundo da Comunicação de Ciência tenha um impulso e o mundo dos jornalistas e dos cientistas se sobreponha muito mais do que antes da pandemia. Espero ainda que as doenças infetocontagiosas voltem a constar das agendas das agências de financiamento de Investigação Científica, de onde tinham saído já há muito tempo. O sucesso de vacinas e de antibióticos ao longo do século XX fez-nos esquecer dos microrganismos. Vírus, bactérias e fungos têm evoluído mais rapidamente que as nossas terapêuticas. A pandemia da COVID-19 lembrou-nos desta realidade da pior forma, mas as bactérias super-resistentes já deram muitos alertas também.

Numa entrevista ao jornal semanário regional Correio do Ribatejo referes que “a sensibilidade das entidades oficiais responsáveis pela Ciência para as doenças infetocontagiosas é muito baixa. Basta dizer que em 2018 decorreu o primeiro centenário da passagem da Gripe Espanhola e não houve qualquer ato oficial de mínimo relevo”. Que motivos justificaram o abandono ao estudo profundo desta gripe?

A amnésia global sobre uma tragédia da dimensão da Gripe Espanhola, que vitimou mortalmente cerca de 2,5% da população mundial, matando mais gente em 24 semanas do que a SIDA em 24 anos, é intrigante. Como pudemos esquecer? Uma das explicações possíveis é o facto desta tragédia ter coexistido com outra, a I Grande Guerra, e antecedido outra ainda, a II Grande Guerra. A sucessão de devastações fez esquecer a primeira. No entanto, creio que existe ainda

outra explicação: o facto de se ter criado a sensação de que as doenças infetocontagiosas eram coisas do passado, levou a que deixássemos de sentir um elo de ligação ao que se passou em 1918-1919.

Como se originou a atual pandemia? Há informações seguras vindas da China?

Não se sabe exatamente. Sabe-se que o primeiro grande surto desencadeador do resto da pandemia foi na China, mas a origem exata do vírus ainda está por estabelecer. Existem dados que apontam para a circulação do vírus antes do surto. Esta situação é típica em todas as pandemias.

Como atua este vírus SARS-CoV-2?

SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, o que quer dizer que tem um determinado potencial mutagénico. O RNA é quimicamente instável devido a reações intramoleculares. Não é por acaso que as nossas células guardam a informação genética sob a forma de DNA, muito mais estável quimicamente. A mutabilidade não é tão elevada como para o HIV ou *influenza* mas é apreciável. Uma das proteínas da sua superfície, a proteína S (S de *Spike*), consegue ligar-se especificamente a uma proteína que existe na superfície de algumas células e o processo de infeção segue-se a partir daí. Dá-se o caso dessas células serem sobretudo do sistema respiratório e, por consequência, a doença tem as características que sabemos.

E há uma explicação para que o SARS-CoV-2 não se transmita de forma efetiva através do contacto com as superfícies...

Um vírus não tem metabolismo próprio nem se multiplica por si só – para isso precisa de uma célula. As moléculas que compõem os vírus e a sua organização são relativamente instáveis, do ponto de vista químico e físico. Dentro do organismo do hospedeiro as condições são ideais para os vírus: a temperatura é constante, o pH é tamponado e o ambiente redox é controlado. Contudo, quando está fora de um organismo vivo, estas condições alteram-se e crescem reações fotoquímicas se houver exposição à radiação. Temos ainda de considerar que existem perdas de quantidade viral no percurso superfície-mão-cara-vias respiratórias. No global, considerando todos os fatores combinados, seriam necessárias grandes quantidades de vírus para tornar esta via um perigo considerável. Na maior parte das situações quotidianas, estas quantidades não estão presentes.

Que riscos corremos ao desinfetar muito e muitas vezes as superfícies?

A obsessão da desinfecção de tudo no ambiente que nos rodeia pode levar ao desenvolvimento de bactérias super-resistentes, além de fazer chegar ao ambiente grandes quantidades de desinfetantes.

■ MCastanho Lab - *Physical Biochemistry of Drugs and Targets*. O grupo de investigação estuda sobretudo a interação de péptidos (oligómeros poliamidas de aminoácidos naturais) com membranas lipídicas biológicas. Não só estas interações são importantes para entender a bioquímica de muitos processos celulares como oferece grandes oportunidades para desenvolver fármacos em vários domínios.

“

A Ciência deveria informar a política e esta decidir em consequência da prova estabelecida. Numa situação como a atual, exigir-se-ia que houvesse uma participação real dos investigadores no processo de identificação e implementação de soluções.

Vacina para a COVID-19. Sim? Não? Talvez...

Sim, como sempre, desde que se consiga uma vacina segura e minimamente eficaz. O calcanhar de Aquiles das vacinas cujo desenvolvimento está mais avançado é que todas estão dependentes de detalhes estruturais da proteína S. Mutações nesta proteína podem tornar as vacinas obsoletas. É preciso investigar e desenvolver novas vacinas, não dependentes da proteína S, antecipando mutações futuras do vírus.

Não há uma vacina para a gripe e todos os anos temos uma vacina sazonal. Porquê?

Persegue-se há muito uma vacina universal para a gripe. Tem sido impossível devido às mutações rápidas do vírus, resultado da instabilidade química do RNA. Desenvolvem-se vacinas atualizadas em cada ano, que se tornam obsoletas no ano seguinte.

Como se pode encarar a logística associada à distribuição de uma vacina a nível mundial?

Existem estratégias diferentes para contrariar a instabilidade do RNA, sendo as mais importantes o uso de baixas temperaturas e o uso de encapsulação em nanoagregados de lípidos. As vacinas de RNA em si diferem na eficácia dos nanoagregados, o que quer dizer que requerem temperaturas diferentes para conservação e manuseio. As temperaturas de operação, por sua vez, determinam a logística associada. É curioso ver como o detalhe microscópico do adjuvante da molécula principal vai determinar a macroscopia da logística do transporte aéreo, por exemplo. É o efeito borboleta ao vivo, mesmo em frente dos nossos olhos.

Para Robert Samuel Langer não há impossíveis. A grande sinergia de conhecimentos proveniente da Química, Engenharia Química, Ciência dos Materiais e Medicina será o suporte da compreensão destes fenómenos difíceis de descobrir. Com formação de Engenheiro Químico e forte experiência na área farmacêutica será que os ensaios da empresa Moderna ganharão prioridade, ou serão os testes clínicos que controlarão o processo de resposta humana?

O processo de criação é sempre o mais importante. É aí que se joga todo o avanço. A vantagem de uma empresa sobre outra pode jogar-se num detalhe “acessório” para o fenómeno biológico em si. Os testes clínicos convencionais vêm confirmar, ou não, segurança e eficácia, mas são apenas o que o nome indica: testes. A criação e a inovação estão a montante e exigem pensamento à escala molecular. Desenvolver fármacos e vacinas é manipular interações moleculares; é algo intrinsecamente químico.

O que é que já aprendemos com esta pandemia?

O valor da colaboração científica à escala global, a revalorização da Ciência como bem da Humanidade e a consciência que não deixámos de fazer parte da Natureza.

Como é que a Ciência em Portugal deveria ter um papel de destaque na atual pandemia?

A Ciência deveria informar a política e esta decidir em consequência da prova estabelecida. Numa situação como a atual, exigir-se-ia que houvesse uma participação real dos investigadores no processo de identificação e implementação de soluções. Em vez disso, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (MCTES) não tem qualquer protagonismo e ninguém do mundo da investigação assume o papel de ser o rosto da responsabilidade das medidas que estão a ser tomadas a nível político. O papel da Ciência em Portugal resume-se ao auxílio a órgãos de comunicação social, descodificando informação científica e estabelecendo a ponte entre Ciência e Sociedade.

Logotipo do projeto NOVIRUSES2BRAIN, coordenado por Miguel Castanho e financiado pelo European Innovation Council com cerca de 4M€. O consórcio abrange três equipas europeias.

“

A SPQ tem grande impacto no mundo da Educação em Química em Portugal. É preciso apoiar quem ensina para que os professores constituam uma “linha da frente” contra a iliteracia científica e o desinteresse.

Num curto espaço de tempo celebrámos dois anos internacionais dedicados à área da Química; em 2011 o Ano Internacional da Química e em 2019 o Ano Internacional da Tabela Periódica. Estarão os portugueses cientes que a Química contribui decisivamente para a satisfação das necessidades da sociedade moderna? Será que a sociedade já se esqueceu dos problemas que existiam no planeta em dezembro de 2019?

Não se esqueceu, mas colocou outra prioridade à frente. Os problemas de saúde são normalmente percecionados como prioritários, ofuscando outros, mesmo os muito importantes para o futuro da Humanidade. Digamos que a combinação da natureza do problema (Saúde Humana) com a sua urgência foi uma combinação fatal para o destaque aos problemas ambientais. É urgente relembrar que os problemas se somam, não se excluem entre si. A pandemia somou-se aos problemas ambientais, não os substituiu. A comunidade científica tem de relembrar a sociedade desta realidade. Os Químicos estão bem posicionados para o fazer por serem peças-chave das soluções, quer no domínio da Saúde Humana, quer do Ambiente.

Como é que a SPQ pode interferir? Será necessário fabricar mais álcool gel? Estarão reunidas as condições para que a QUÍMICA seja uma das protagonistas desta pandemia?

Não é necessário mais álcool gel; é preciso mais e melhor informação sobre o papel da Ciência na resolução de problemas no mundo de hoje. A SPQ tem grande impacto no mundo da Educação em Química em Portugal. É uma agente privilegiada para advogar

pela construção científica através dos professores. É preciso apoiar quem ensina para que os professores constituam uma “linha da frente” contra a iliteracia científica e o desinteresse.

Para além do trabalho de investigação e docente, estás envolvido noutras vertentes. Gostarias de referir-te sumariamente a essas atividades e a satisfação pessoal que retiras de cada uma delas?

Retiro grande prazer da poesia, da arte em vidro e cristal, e da pesca. São formas alternativas à Ciência para abordar a Natureza: a poesia tem a criatividade de interrogar e elaborar respostas, como a Investigação Científica; a arte em vidro e cristal tem a beleza e magia da interação radiação-matéria, como a espectroscopia; e a pesca encaixa-nos no puzzle da Natureza como uma peça. Também gostaria de fazer cinema: a criatividade de interrogar, a magia da luz e a concertação de mundos estão todas lá.

Por agora a nossa interação terminou. À data de hoje sabemos mais e o conhecimento adquirido permite que enfrentemos o futuro com segurança convictos que a Química e as suas áreas afins podem resolver problemas da Humanidade.

Miguel, foi um gosto a tua entrevista e muito obrigada pelo tempo disponibilizado.

Obrigado pelo convite e um grande abraço para o *Química*.

(realizada a 4 dezembro de 2020)