

CRODOWALDO PAVAN E A GENÉTICA NO BRASIL

André Luiz Paranhos Perondini

O professor Crodowaldo Pavan faleceu há pouco mais de um ano, em abril de 2009, e deixou uma lacuna perene na comunidade científica por ter sido um dos mais importantes e prestigiados homens das ciências, principalmente para a biologia, em particular a genética em nosso país. A história da genética no Brasil, especialmente a de animais, está amalgamada com a história de vida do professor Pavan. Aspectos sobre sua carreira acadêmica e atividades em prol da ciência já foram abordados em numerosos escritos em sua homenagem e assim, deixo de comentá-los nesta breve apreciação sobre a contribuição de Pavan para a genética, não apenas no Brasil, mas também em âmbito internacional.

Em um artigo sobre o professor Pavan (1), Luiz Edmundo de Magalhães comenta que Pavan teve muita sorte durante sua carreira científica, mas complementa que ele trabalhou muito para isso. A oportunidade realmente ocorreu, mas encontrou em Pavan o indivíduo certo para uma resposta contundente, segura e arrojada, que marcou a história da genética no Brasil. E assim foi durante o longo e profícuo caminho das múltiplas atividades que desempenhou. Pavan se envolveu em um número enorme de atividades, o que torna a tarefa de resumí-las, neste curto ensaio, um desafio por certo impossível de ser vencido. Assim, ressaltarei apenas algumas de suas contribuições mais significativas à biologia.

O despertar de Pavan com relação à ciência, como ele mesmo comentava, ocorreu depois

Arquivo família Pavan



Pavan no Dep. de Biologia Geral (FFCL-USP), 1958

de assistir a um filme sobre a vida de Pasteur (2), quando decidiu "fazer ciência como Pasteur fazia". Após assistir a uma palestra e conversar com o professor André Dreyfus (1897-1952), em 1938 ingressou no curso de história natural, na então recém organizada Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo (USP). Ao terminar o curso, em 1941, ele foi convidado por Dreyfus para trabalhar no Departamento de Biologia Geral (hoje Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências da USP), que então dirigia. André Dreyfus, médico, professor e cito-histologista, que já havia se tornado um entusiasta pela, então, nova disciplina da genética, sugeriu a Pavan que, como tese de doutorado, estudasse o caso dos bagres-cegos das

cavernas de Iporanga (SP). Entre 1941 e 1943, Pavan investigou o problema e demonstrou que os bagres-cegos não eram uma espécie distinta daquela que habitava o riacho fora das cavernas. Na realidade, eram uma linhagem adaptada à vida na escuridão das cavernas. A tese de doutorado de Pavan, "Os peixes cegos das cavernas de Iporanga e a evolução", defendida em 1944, foi o primeiro trabalho de genética evolutiva animal feito no Brasil.

Pavan deveria estar terminando sua tese, quando ocorreu uma reviravolta nas pesquisas do Departamento de Biologia Geral, causada pela vinda do professor Theodosius Dobzhansky (1900-1975) que, patrocinado pela Fundação Rockefeller em acordo com Dreyfus, veio ao Brasil por seis meses para pesquisar as moscas drosófilas de florestas tropicais. Nesse período, de março a agosto de 1943, o trabalho teve como objetivos principalmente a coleta e descrição de espécies de *Drosophila* e a seleção de espécies para trabalhos de laboratório, não apenas em São Paulo e arredores, mas também de longas viagens de coleta na Amazônia, objetivo inicial de Dobzhansky. Com as técnicas de análise de cromossomos politênicos (3) e de manutenção de drosófilas no laboratório trazidas por Dobzhansky, aliadas à metodologia tradicional de taxonomia, foram publicados inúmeros trabalhos. A descrição de 21 novas espécies em apenas um dos trabalhos, de 1943 (4), exemplifica a dimensão do volume dos resultados obtidos naquele período.

Como continuação dessas pesquisas, Pavan

viaja aos Estados Unidos para um pós-doutorado no laboratório de Dobzhansky, na Universidade de Columbia, em Nova York, permanecendo de janeiro de 1945 a agosto de 1946.

Dada a relevância dos resultados até então obtidos e também devido ao desempenho e entusiasmo de Pavan, foi estabelecido um projeto a longo prazo entre o laboratório de Dobzhansky e o Departamento de Biologia Geral de Dreyfus, com o apoio da Fundação Rockefeller. Esse projeto, coordenado por Pavan entre 1948 e 1956, objetivava a continuação e incremento das pesquisas em genética de drosófilas, com a inclusão de pesquisadores de outros laboratórios brasileiros, da América Latina e de outros países. Durante esse período, Dobzhansky volta ao Brasil por mais cinco vezes e, juntamente com Pavan, docentes do Departamento de Biologia Geral e outros pesquisadores, desenvolve uma enorme e significativa série de experimentos, cujos resultados foram não apenas de grande importância para a compreensão da genética de populações, mas que marcaram, também, o início da utilização de numerosas espécies de drosófilas tropicais, por exemplo a *Drosophila willistoni*, como organismos-modelo para análises genéticas.

Pavan foi autor ou coautor de um grande número de artigos que, além das descrições taxonômicas de várias espécies de drosófilas, relatam análises sobre a variabilidade genética e cromossômica, comportamento, distribuição geográfica, aspectos ecológicos significativos, papel evolutivo de inversões cromossômicas e estudo populacional de genes letais. Um relato minucioso dessas pesquisas encontra-se nos artigos de Cunha (5) e Pavan & Cunha (6). Estiveram associados a esses projetos vários pesquisadores brasileiros e da América Latina que, após voltarem aos seus laboratórios de origem, seguiram a pesquisa com as drosófilas ou migraram para a pesquisa em genética de outros organismos. Assim, entre 1948 e 1956, estiveram na USP, Antonio Lagden Cavalcanti e

Arquivo família Pavan



Pavan em laboratório do Dep. Biologia Geral no qual atuava como docente (1958)

Chana Malogolowkin (Rio de Janeiro), Antonio Cordeiro (Porto Alegre), Newton Freire-Maia (Curitiba), Francisco M. Salzano (Porto Alegre), Cora Pedreira (Bahia), além de pesquisadores de outros países como Marta Wedel (Argentina), Danko Brncic (Chile), Hans Burla (Suíça), A. El-Tabey Shehata (Egito), Hampton Carson (EUA), Bruno Battaglia (Italia), Ove Frydenberg (Dinamarca) e L.C. Birch (Austrália).

Em 1958, quando Pavan era presidente da recém-fundada Sociedade Brasileira de Genética, foi proposto a ele pelo representante da Fundação Rockefeller no Brasil, Harry Miller Jr., o desenvolvimento de estudos de genética humana no Brasil, área em recente progresso no exterior. Pavan aceita a ideia e consegue três bolsas da fundação para os pesquisadores brasileiros Francisco M. Salzano, Pedro H. Saldanha e Newton Freire-Maia, que já estavam interessados ou trabalhando isoladamente nessa área. Após a volta desses pesquisadores e de Oswaldo Frota Pessoa, que esteve independentemente nos EUA, Pavan os indica para uma comissão com a incumbência de organizar a pesquisa em genética humana, dando, assim, o impulso necessário para o desenvolvimento dessa área de pesquisa no Brasil.

Ao final dos anos 1940, Pavan encontra outro díptero, do gênero *Rhynchosciara*, em uma de suas viagens de coleta de drosófila nos bananais da Praia Grande, em Mongaguá, litoral de São Paulo. A descoberta foi casual, certamente um caso de serendipidade. Depois de "um chute em uma bananeira caída", como contava a lenda nos bastidores do Departamento de Biologia Geral, Pavan encontrou um "bolo" de pequenos vermes. Uma vez entendido que aqueles "vermes" eram, na realidade, larvas de um díptero, dada a sua curiosidade natural, Pavan deve ter feito uma preparação dos cromossomos politênicos dessas larvas, que vinham sendo exaustivamente utilizados nas pesquisas com as drosófilas. Assim, acostumado com os cromossomos das drosófilas, podemos imaginar o espanto que ele deve ter tido ao deparar com os enormes e magníficos cromossomos politênicos desse inseto! Esses fatos marcam o início de uma nova etapa das pesquisas e contribuições de Pavan para a genética animal.

Nessa fase inicial de seus trabalhos, podemos destacar algumas contribuições de maior importância para a biologia. Após descrever a espécie, *Rhynchosciara angelae* (7) e seu ciclo de vida (8), Pavan, em parceria com Marta E. Breuer, na época técnica no Departamento de Biologia, analisou os cromossomos da *Rhynchosciara* e mostrou que o padrão de faixas transversais desses cromossomos era idêntico em vários tecidos das larvas, mas o padrão dos pufes (9) variava entre tecidos e em diferentes etapas da vida da larva. Os autores concluíram, em trabalhos que se tornaram de expressão internacional, que as faixas deveriam conter os genes e que os pufes deveriam ser a manifestação da atividade desses genes (10,11,12). Esses fatos foram, independentemente demonstrados na mesma época por W. Beermann, na Alemanha, analisando os cromossomos de outro díptero, o *Chironomus thummi*.

Pela análise de alguns cadernos de anotações sobre os cromossomos de *Rhynchosciara*

feitas por Pavan e Breuer (disponíveis no acervo do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, IB-USP), é possível acompanhar o desenvolvimento das observações que fizeram sobre os pufes, entre 1952 e 1954, onde assinalam aspectos inusitados do desenvolvimento dessas estruturas e que geraram, em 1955, a publicação de dois trabalhos. Em um deles, eles mostram que durante a formação de alguns pufes dos cromossomos da glândula salivar da *Rhynchosciara*, havia o acúmulo de material picnótico (visualização do teor de determinada substância que se torna conspícua após coloração específica), que se demonstrou ser DNA, através de coloração com corante específico para esse ácido nucléico, técnica disponível na época (13). Os autores concluíram que nesses sítios dos cromossomos havia um acúmulo adicional de DNA além da simples duplicação do filamento cromossômico e que isto não ocorria nas faixas vizinhas do cromossomo onde não ocorriam os pufes. Estava descoberto o fenômeno da amplificação gênica, que, a partir da década de 1960, demonstrou-se ocorrer em outros organismos. Essa foi a maior contribuição científica de Pavan e como muitos concordam, uma das maiores e mais significativas contribuições de cientistas brasileiros para o conhecimento biológico. Esse novo conceito em biologia sobre o aumento desproporcional do DNA em locos específicos não foi aceito de imediato, pois vigorava na época a "lei da constância do DNA", que postulava que a quantidade de DNA era invariável em todas as células de um determinado organismo. Em um segundo trabalho (14), Pavan e Breuer, através de métodos citoquímicos, mostram que nos pufes ocorre a síntese (ou acúmulo) de RNA contribuindo para as discussões, que ocorriam na comunidade científica internacional, sobre o papel e as relações entre DNA e RNA nos núcleos das células.

A busca de Pavan, nos anos seguintes, foi a de demonstrar que a síntese adicional de DNA realmente existia em alguns sítios dos cromossomos politênicos da *Rhynchosciara*. Para tanto, introduziu, com a colaboração de Adriane Ficq, a técnica da autorradiografia que, através da incorporação de isótopos radiativos, permite visualizar a localização de molé-

culas dentro das células. Apesar de demonstrar que o material acumulado nos pufes da *Rhynchosciara* era realmente DNA (15), as objeções continuaram mesmo após inúmeras apresentações de Pavan em congressos internacionais e das medidas do teor de DNA nesses pufes, feitas nos EUA por G.T. Rudkin e S.L. Corlette que mostraram um excesso de DNA em relação às outras faixas do cromossomo. Na década de 1960 a 1970, vários trabalhos com medidas precisas do teor de DNA feitas por novos métodos de citofotometria em outras espécies de sciarídeos (família de dípteros a que pertence a *Rhynchosciara*), finalmente corroboraram a existência da amplificação nos cromossomos. Apesar desses trabalhos, na literatura científica, a descoberta da amplificação gênica não é comumente creditada à Pavan e Breuer e nem mesmo citada em algumas revisões e análises feitas sobre esse fenômeno, inclusive por autores brasileiros.

Durante essa fase da carreira de Pavan, ele também se envolveu com estudos sobre os efeitos das radiações ionizantes, utilizando as drosófilas e a *Rhynchosciara* como material de estudo. Vários trabalhos foram publicados (5) e, por esses resultados, Pavan foi indicado como o representante brasileiro no Comitê Científico para Estudos dos Efeitos das Radiações Atômicas da Organização das Nações Unidas (ONU), papel que exerceu de 1956 a 1965.

Sempre envolvido com a *Rhynchosciara*, Pavan e seus colaboradores fazem outra descoberta no início dos anos 1960: microrganismos infecciosos causam efeitos surpreendentes nas células e nos cromossomos politênicos desse inseto. Mostram, nos anos seguintes, que o vírus da poliedrose (16) e de protistas como os microsporídeos (17) e uma gregarina (18) induzem, nas células infectadas, uma alteração no controle da duplicação dos cromossomos que passam a duplicar-se muito além do que ocorre em células normais, não infectadas. Com a infecção por microsporídeos, por exemplo, os cromossomos politênicos da *Rhynchosciara*, que normalmente são muito grandes (estimados em conter cerca de 4 mil filamentos), após a infecção chegam a contar com um aumento de 32 vezes, ou seja, passam a ter cerca de 130 mil filamen-

PAVAN FOI UM
EXCELENTE
DIDATA,
CATIVANDO
OS SEUS
ALUNOS NAS
DISCIPLINAS
QUE
MINISTROU
NAS TRÊS
UNIVERSIDADES
QUE
TRABALHOU

tos! Por esses trabalhos, Pavan foi convidado para estabelecer um laboratório para estudo da radiação, dos pufes e das infecções em *Rhynchosciara* no Oak Ridge National Laboratories, no Tennessee, EUA, onde permaneceu entre 1965 e 1967. Os trabalhos feitos com os pufes e com as infecções em *Rhynchosciara* estão detalhadamente descritos por Pavan & Cunha (19; 20) e por Cunha (5).

Pavan volta ao Brasil, mas pouco tempo depois é convidado para montar um laboratório de estudos com a *Rhynchosciara* na Universidade do Texas, em Austin, Texas, EUA. Pavan, como professor titular vitalício, ficou naquela universidade de 1968 até 1975 tendo produzido uma série de trabalhos com a *Rhynchosciara* e outros organismos.

Após seu retorno ao Brasil na década de 1970, ele continuou os trabalhos com a *Rhynchosciara*, mas consciente dos problemas brasileiros, propôs a geneticistas que utilizassem, em seus trabalhos, organismos de interesse médico-sanitário ou que causam distúrbios na produção agrícola. Associado a essa proposta, Pavan idealizou o Plano Integrado de Genética (PIG), financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) de 1975 a 1986. Pavan coordenou esse grande projeto, que chegou a reunir cerca de mil pesquisadores de 70 laboratórios no Brasil. Em 1978, Pavan se aposenta da USP e se transfere para a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), onde desenvolveu, segundo sua própria proposta, trabalhos com as moscas causadoras das miíases (21) e com as cigarrinhas das pastagens que causam prejuízos à agropecuária, até sua aposentadoria compulsória em 1989.

Após sua atuação como presidente do CNPq, entre 1986 a 1990, Pavan se associa ao Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, pois estava preocupado com outro problema biológico,

a fixação de nitrogênio pelos vegetais. Assim, dedicou-se a estudos de bactérias até seus últimos meses de vida. Embora tenha publicado, em colaboração com outros pesquisadores, trabalhos com bactérias, não houve tempo para que pudesse entender os aspectos que mais lhe despertavam a curiosidade: a existência e o possível efeito de bactérias em folhas e frutos de diferentes vegetais e em ovos de algumas aves (galinha e codorna). Felizmente, ele pode, pelo menos, constatar que as bactérias estavam presentes nos ovos desses animais.

Pavan foi um excelente didata, cavando os seus alunos nas disciplinas que ministrou nas três universidades onde trabalhou – a USP, Unicamp e Universidade do Texas. Orientou doutoramentos, tanto no Brasil quanto nos EUA, supervisionou estágios de pós-doutorados, publicou mais de uma centena de trabalhos científicos e foi autor e coordenador de vários livros. Oswaldo Frota Pessoa (1917-2010) em um discurso (22) em homenagem à Pavan qualificou o homenageado com as seguintes palavras: "Pavan sempre foi leal, sincero, seguro, direto, enfático, polêmico, solidário e otimista. Nunca temeu competição; em parte porque sempre aprendeu a vencer, sem vaidade, mas também porque cultivou espontaneamente o gosto em ajudar colegas e discípulos". Poderíamos, talvez, acrescentar algo mais dizendo que Crodowaldo Pavan foi um guerreiro, um incansável lutador pela ciência em nosso país.

André Luiz Paranhos Perondini é professor colaborador do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (USP)

Notas e referências bibliográficas

1. Magalhães, Luiz Edmundo de. "Reminiscências do tempo das drosófilas". *Pesquisa Fapesp*, Vol.168, pp.76-79. 2010.
2. *A história de Louis Pasteur* (The story of Louis Pasteur, EUA, 1935). Diretor: William Dieterle. Com Paul Muni, Josephine Hutchinson e outros.
3. Cromossomos politênicos são formados pelo emparelhamento de cromossomos homólogos (pares) e se tornam gigantes pelas repetidas duplicações dos filamentos cromossômicos que ficam unidos, lado

a lado, como em um cabo telefônico, sem que haja divisão do núcleo.

4. Dobzhansky, Theodosius & Crodowaldo Pavan. "Studies on Brazilian species of *Drosophila*". *Boletim da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras*, Vol. 36, *Biologia Geral*, Vol. 4, pp.1-72. 1943.
5. Cunha, Antonio Brito da. "Setenta anos de C. Pavan e a ciência". *Revista Brasileira de Genética*, Vol.12, pp.683-705. 1989.
6. Pavan, Crodowaldo & Cunha, Antonio Brito da. "Theodosius Dobzhansky and the development of genetics in Brazil". *Genetics and Molecular Biology*, Vol.26, pp.387-395. 2003.
7. Nonato, Edmundo & Crodowaldo Pavan. "A new species of *Rhynchosciara* Rubssamen 1894 (Diptera, Mycetophilidae)". *Revista Brasileira de Biologia*, Vol.11, pp.435-437. 1951
8. Dreyfus, André; Nonato, Edmundo; Breuer, Marta E.; Pavan, Crodowaldo. "Cromossomos politênicos em vários órgãos de *Rhynchosciara angelae*". *Revista Brasileira de Biologia*, Vol.11, pp.439-450. 1951.
9. Em momentos específicos, os filamentos do cromossomo politênico se desenrolam e se separam formando um entumescimento – os pufes – que correspondem às regiões geneticamente ativas desses cromossomos.
10. Pavan, Crodowaldo & Breuer, Marta E.. "Polytene chromosomes in different tissues of *Rhynchosciara*". *Journal of Heredity*, Vol. 43, pp.150-157. 1952.
11. Breuer, Marta E. & Pavan, Crodowaldo. "Gens na diferenciação". *Ciência e Cultura*, Vol. 4, p.41. 1952.
12. Breuer, Marta E. & Pavan, Crodowaldo. "Salivary chromosomes and differentiation". *Proc. IX International Congress of Genetics, Cariologia* Vol.6 (supl.), p.778. 1954.
13. Breuer, Marta E. & Pavan, Crodowaldo. "Behavior of polytene chromosomes of *Rhynchosciara angelae* at different stages of larval development". *Chromosoma*, Vol.7, pp.371-386. 1955.
14. Pavan, Crodowaldo & Breuer, Marta E., "Differences in nucleic acid content of the loci in polytene chromosomes of *Rhynchosciara angelae* according to tissue and larval stages". In: Schreiber, Giorgio (Ed.). *Symposium on Cell Secretion*. Belo Horizonte, pp.90-99. 1955.
15. Ficq, Adriane & Pavan, Crodowaldo. "Autoradiography of polytene chromosomes of *Rhynchosciara angelae* at different stages of larval development". *Nature*, Vol.180, pp.983-984. 1957.
16. Vírus da poliedrose infectam insetos e produzem cristais de diferentes formas nas células infectadas.
17. Microsporídeos são protozoários intracelulares que infectam o homem e animais causando uma série de afecções, tais como desenteria, conjuntivite e sinusite.
18. Gregarinas são protozoários que habitam o intestino de numerosos invertebrados.
19. Pavan, Crodowaldo & Cunha, Antonio Brito da. "Chromosomal activities in *Rhynchosciara* and other Sciaridae". *Annual Review of Genetics*, Vol.3, pp.425-449. 1969.
20. Pavan, Crodowaldo; Cunha, Antonio Brito da; Sanders, Patrícia F.. "The biology of *Rhynchosciara*". In: King, RC (Ed.). *Handbook of genetics*, Vol.3 Plenum Press, NY, pp.207-256. 1975.
21. Miíases são dermatoses causadas em humanos e animais pela invasão de larvas de várias espécies de moscas, como a berne e a bicheira.
22. Frota Pessoa, Oswaldo. "Vida grandiosa". Excerto citada por Paulo Marques. "O exemplo de Pavan, descobridor incansável". *Revista Adusp*, pp.34-39. Março 2000.