

Iª Jornada Fluminense sobre Cognição Imune e Neural

Os sistemas nervoso e imunitário não conhecem a “realidade externa”, mas constroem uma realidade própria auto-referencial

Henrique Leonel Lenzi

“Eu posso fechar meus olhos e, numa fração de segundos, pensar em estrelas coloridas cintilando num céu azul escuro. Estrelas que nem sequer sei se existem, e que talvez estejam a muitos anos-luz de distância. Eu posso imaginar uma vaca amarela ou então dizer que estou sentindo muito calor. Entretanto, se alguém pudesse abrir o meu cérebro e examiná-lo com o mais aperfeiçoado instrumento de observação de que a ciência dispõe, não veria estrelas coloridas nem uma vaca amarela. Veria apenas uma massa cinzenta, cheia de células ligadas entre si.”

João Fernandes Teixeira [1]

Rubens Alves, escritor com alma de poeta, após uma cirurgia de catarata, ouviu de um amigo seu a seguinte estória do escritor Aníbal Machado [2]:

“Um rico empresário corria o risco de ficar cego. A única alternativa era um transplante de olhos. Sei que ainda não se fazem transplantes de olhos, mas na literatura se fazem. Na literatura tudo é possível.

A operação se realizou com sucesso. Com os novos olhos, o empresário passou a ver como não via antes. Aí ele foi chamado pela direção de sua empresa para uma reunião urgente. Ele saiu do hospital para ir ao escritório. Mas – coisa estranha – o tempo passava e ele não chegava. Saíram então à sua busca. Foi encontrado num jardim olhando árvores, flores, fontes com uma cara de encantamento. Lembrado de seu compromisso com a empresa, ele se recusou. ‘Não irei. Vou ficar aqui neste jardim vendo coisas que nunca vi’. Os médicos, examinando o relatório de sua operação, viram que seus olhos tinham sido doação de um poeta...”

Esta estória irreal se aproxima bastante do experimento realizado por Roger Wolcott Sperry (1913-1994), que junto com David Hubel e Torsten Wiesel, foi agraciado com o Nobel em Fisiologia e Medicina de

FIOCRUZ, Instituto Oswaldo Cruz,
Departamento de Patologia, Labora-
tório de Patologia

Correspondência: Henrique Leo-
nel Lenzi, Instituto Oswaldo Cruz,
Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil
4365 Manguinhos 21045-900, Rio
de Janeiro RJ Tel: (21)2598-4350,
E-mail: hlenzi@ioc.fiocruz.br

1981, por pesquisas sobre a separação e identificação das funções dos hemisférios esquerdo e direito do cérebro (*split-brain*). A partir de um experimento surpreendente em salamandra, realizado em 1943, *Effect of 180 degree rotation of the retinal field on visual motor coordination*, [3], Sperry observou que a rotação de 180 graus do campo retiniano resultou numa inversão e reversão completa da percepção visual claramente manifesta em reações errôneas deliberadas e em várias execuções anormais diretamente correlacionadas com a rotação retiniana. As salamandras têm a capacidade de regeneração e de restituição tissular, que possibilita que um olho retirado e rotado volte a cicatrizar suas conexões com a órbita, com regeneração do nervo óptico, conectando-se novamente com o cérebro. O animal recupera a visão, não apresentando diferença entre um animal operado e um normal. Maturana reproduziu o experimento em 1955, quando era estudante na Inglaterra e se perguntou: “*Em que consiste o fenômeno da cognição? O que é que acontece nestas circunstâncias em que a salamandra normalmente lança sua língua quando há um bichinho em sua frente? O que é que acontece quando eu, observador, ou qualquer observador vejo um bichinho lá, fora da salamandra, e a salamandra lança sua língua e o captura? O que é isto de dizer que há um bichinho lá, no momento em que a salamandra lança sua língua?*” [4]. Maturana, em seu próprio depoimento, só veio a compreender o sentido desse experimento em 1968, portanto 13 anos após reproduzi-lo na Inglaterra [4,5]. Retirou disso a conclusão forte e definitiva de que a reação da salamandra não é determinada por algo externo, mas por sua estrutura interna. Em vez de apontar para algo externo, realiza “correlação interna” [6]. Ou seja, Maturana percebeu que desde o momento em que a salamandra joga sua língua para capturar um verme ou larva, estabelece uma correlação interna entre a atividade de uma parte da retina e a parte do sistema nervoso motor ou efetor, que gera o movimento de lançamento da língua. Segundo Maturana [5], “*para o operar do sistema nervoso da salamandra é indiferente que se tenha rotado ou não o olho depois que se restabelece a conexão retina-cérebro. É para o observador que a salamandra aparece apontando com um desvio de 180º, porém ela não aponta. A salamandra faz exatamente o mesmo que fazia antes: uma correlação sensorio-motora entre a atividade de uma área particular da retina e o sistema motor da língua e do corpo*”. Logo, segundo Maturana [5], o sistema nervoso opera fazendo correlações internas.

No artigo intitulado *What the frog's eye tells the frog's brain* [7], os autores demonstraram, com grande elegância, que o sistema visual da rã não representa a realidade, mas sim a constrói. Isto é “a rã fala com o cérebro numa linguagem já altamente organizada e interpretada em vez de transmitir cópia mais ou menos acurada da distribuição da luz sobre os receptores”. O que é verdadeiro para a rã devia, então, ser transportado também para os humanos, já que não havia razão para acreditar que o sistema nervoso humano fosse construído de forma peculiar para detectar o mundo como ele “realmente” é [8]. Humberto Maturana, naquele momento um jovem neurofisiologista chileno, também participou do referido artigo e passou a utilizá-lo como um trampolim para o desconhecido. Contrariando a objetividade científica tradicional, ele desenvolveu, de forma inovadora, uma nova forma de falar sobre a vida e sobre a função do observador em descrever sistemas vivos [8].

Tanto o sistema nervoso como o imunitário percebem o “quanto” e não o “quê”. Heinz von Foerster [9] chamou a isso de Princípio da codificação não diferenciada. Segundo ele: “*Na resposta de uma célula nervosa não é a natureza física [o quê] da causa da excitação que está codificada. Somente é codificada a quantidade [quanto] de intensidade da causa da excitação... Assim como para a retina, o mesmo é válido para todas as demais células sensoriais, como as papilas gustativas da língua, células táteis ou qualquer tipo dos demais receptores que estão relacionados com sensações tais como cheiro, calor e frio, som e outros. Todos são ‘cegos’ à qualidade da excitação e respondem unicamente à quantidade dela. Isto é assombroso, porém não deve surpreender-nos, já que ‘ali fora’ efetivamente não há luz, nem calor, somente existem ondas eletromagnéticas; tampouco há ‘ali fora’ som e música, somente existem flutuações periódicas da pressão do ar; ‘ali fora’ não há nem calor, nem frio, somente existem moléculas que se movem com maior ou menor energia cinética média. Finalmente, ‘ali fora’, com toda a certeza, não há dor.*”

Uma vez que a natureza física da excitação, isto é, sua qualidade, não intervém na atividade nervosa, apresenta-se a seguinte interrogação fundamental: como nosso cérebro evoca a assombrosa multiplicidade deste mundo multicolorido que experimentamos em todo o momento durante a vigília e, em ocasiões, também em sonhos? Aqui reside o ‘problema do conhecimento’, a busca da compreensão dos processos do conhecimento.”

Para Von Foerster [9], conhecer não é computar a realidade, nem computar descrições de uma realidade, mas sim computar descrições de descrições, eliminando a 'realidade'. Segundo ele, *“a realidade só se apresenta aqui implicitamente como a operação de descrições recursivas. Além disso, podemos aproveitar a noção de que computando descrições não significa nada mais que uma computação... Resumidamente, proponho considerar os processos do conhecimento como processos ilimitadamente recursivos de cálculo.”*

Na realidade, o sistema nervoso nunca entra em contato direto com o exterior. Todos os estímulos externos são percebidos por células sensoriais, localizadas estrategicamente em diferentes partes do corpo, que funcionam como detectores do ambiente [10]. Por exemplo, existem receptores sensoriais para vários tipos de estímulos, tais como os mecanorreceptores (sensíveis a estímulos mecânicos contínuos ou vibratórios: estiramento, vibração, pressão, toque), quimiorreceptores (sensíveis a estímulos químicos), termorreceptores (sensíveis a variações térmicas: calor, frio), fotorreceptores (sensíveis a estímulos luminosos) e nociceptores (sensíveis a diferentes formas de energia: dor) [11]. A função primordial dos sistemas sensoriais é traduzir a informação contida nos estímulos ambientais para a linguagem do sistema nervoso, e possibilitar ao indivíduo utilizar essa informação codificada nas operações perceptuais ou de controle funcional necessárias em cada momento [10]. Ainda segundo Lent [10], *“o mecanismo de tradução da 'linguagem do mundo' (as formas de energia contidas no ambiente) para 'a linguagem do cérebro' (os potenciais bioelétricos produzidos pelos neurônios) é semelhante em seus princípios básicos para todos os receptores, e consiste em duas etapas fundamentais: transdução e codificação. A transdução consiste na absorção da energia do estímulo seguida da gênese de um potencial bioelétrico lento (o potencial receptor ou potencial gerador). A codificação consiste na transformação do potencial receptor em potenciais de ação”*.

Para onde vão esses sinais sensoriais traduzidos para a linguagem do cérebro? Na realidade seguem caminhos determinados pela arquitetura cerebral, que não cabe aqui especificá-los, pois são detalhados nos livros de neurociência [10,12]. O importante é frisar que, a partir dessas sensações, o cérebro pode criar imagens e interpretar os sinais sob a forma de conceitos e classificá-los. *“Podemos adquirir estratégias para raciocinar e tomar deci-*

sões; e podemos selecionar uma resposta motora a partir do elenco disponível no cérebro ou formular uma resposta motora nova, que é uma composição desejada e deliberada de ações que pode ir desde uma expressão de cólera até abraçar uma criança, desde escrever uma carta para o editor até tocar uma sonata de Mozart ao piano” [13].

Com esses apetrechos sensoriais e cerebrais conseguimos lidar com a “realidade exterior” do mesocosmos, não percebendo, sem utensílios adequados, o que se passa no micro e macrocosmos. Os mundos dos bilhões de galáxias e das partículas quânticas não fazem sentido para o nosso mundo. Como consequência da existência de aproximadamente 20mg de potássio radioativo 40 em nosso organismo, emitimos cerca de 20 milhões de neutrinos por hora e, em direção oposta, somos atravessados, a cada segundo, por cerca de 50 bilhões dessas partículas, produzidas em fontes radioativas da Terra [14]. Mas nossos receptores desconhecem essa realidade subatômica. Não fazem parte do mundo que criamos no cérebro ao vivermos no mesocosmos. Então, criamos nosso mundo, que é individual para cada pessoa e para cada animal dotado de cérebro. Nosso mundo não constitui a imagem de nada: é uma construção, que emerge de uma realidade interna. Não é uma ilusão, pois não tem nada a ver com a “realidade externa”. Essa realidade existe independente de nós, por isso não cabe aqui a concepção de solepsismo. Admite-se um mundo ontológico que existe e existiu antes de nós o conhecermos. Mas esse mundo não é o nosso mundo. De fato, a “realidade”, que percebemos externamente a nós, é percebida como uma construção nossa. Ela é a nossa imagem e não o contrário. Nós somos os criadores e o mundo externo é a nossa imagem. Parece que nesse sentido a Bíblia tinha razão: o criado é a imagem do criador. Essa é uma visão construtivista do conhecimento. Segundo von Glasersfeld [15], Giambattista Vico foi o primeiro construtivista. Ele escreveu, no início do século XVIII, uma tese denominada *De Antiquíssima Italorum Sapientia*, que é o primeiro manifesto construtivista, já que, referindo-se ao mundo, ele disse bem claramente que os seres humanos somente podem conhecer o que eles mesmos tem criado. Ele cristalizou isso numa bela fórmula ao expressar que Deus é o “artífice do mundo” e o homem “o deus dos artefatos” [15]. O construtivismo não nega a realidade, mas sustenta que ninguém pode conhecer uma realidade independente. Portanto, o construtivismo não formula declarações ontológicas e separa bem a epistemologia da ontologia [15]. Convém destacar

mais uma vez a noção de “codificação indiferenciada” de von Foerster [9]: significa que se um neurônio da retina enviar um sinal “visual” ao córtex cerebral, esse sinal terá a mesma forma dos sinais que provém dos ouvidos, nariz (olfato), dos dedos das mãos ou dos pés ou de qualquer outra parte do organismo capaz de gerar sinais. Não há entre os sinais nenhuma distinção qualitativa; sua frequência e amplitude são variáveis, porém não existe nenhum indício qualitativo do que supostamente podem significar [15]. A essa observação desconcertante, segundo von Glasersfeld [15], colaborou ainda mais Humberto Maturana *et al.* [16], no campo da visão cromática, ao demonstrar que os receptores, que supostamente percebem a cor vermelha (que os físicos consideram o tipo de ondas luminosas que chamamos de “vermelho”), emitem sinais que não diferem em absoluto dos que são emitidos pelos receptores do verde. Se somos capazes de distinguir o vermelho do verde, essas distinções forçosamente têm que efetuar-se no córtex; porém não podem basear-se em meras diferenças qualitativas, porque essas diferenças não existem [16]. Segundo von Glasersfeld [15], vivemos enredados num paradoxo epistemológico: *“Não temos maneira de chegar ao mundo externo a não ser através de nossa experiência desse mesmo mundo; e, ao ter essa experiência, podemos cometer os mesmos erros; por mais que vissemos corretamente, não teríamos como saber que nossa visão é correta.”*

Os sistemas autopoéticos, que apresentam auto-organização e autorregulação, como os sistemas nervoso e imunitário, são sistemas fechados do ponto de vista da informação. Para explicar isso, segundo von Glasersfeld [15], devemos recordar o que Claude Shannon [17,18] expôs sobre os sinais e seus significados, em seu célebre artigo *“A teoria matemática da comunicação”* (1948): dois de seus pontos são suficientes para aclarar os mal-entendidos generalizados acerca do termo “informação”:

- 1) O significado não se translada do emissor ao receptor; somente se deslocam os sinais;
- 2) Os sinais somente são sinais quando alguém pode decodificá-los, e para decodificá-los necessita conhecer seu significado.

Porém, segundo von Glasersfeld [15], *“os sinais que recebemos de nossos sensores e que, segundo a concepção tradicional, provém do mundo externo, como podem ser decodificados? Não sabemos quem os codificou nesse hipotético mundo externo, nem o que foi codificado; nem sequer conhecemos o código. A única coisa que podemos fazer é contemplar os sinais desde nosso interior: isto é, desde o lado do*

receptor. Por isso que o termo ‘informação’ carece de sentido nesse contexto. Podemos falar de ‘informação’ relativa a nossas experiências, porém nunca com relação a algo que se supõe que exista mais além da nossa interface experiencial...o conhecimento é construção.” Portanto, a informação é sempre uma construção [19]. Como disse Varela [20], a informação não deve ser vista como uma ordem intrínseca das ‘coisas’, mas como uma ordem que emerge das próprias atividades cognitivas.

E como é o mundo do sistema imunitário? Cohen [21] considera o sistema imunitário como um sistema cognitivo. Segundo esse autor, a palavra ‘cognição’ deriva do Latim *cognoscere*, que significa conhecer. Cohen diz que os sistemas cognitivos diferem estrategicamente de outros sistemas por combinarem três propriedades:

- a) Podem exercer ou praticar opções; *decisões*;
- b) Contém dentro deles imagens dos seus ambientes; *imagens internas*.
- c) Usam a experiência para construir e atualizar suas estruturas internas e imagens; *auto-organização*.

Daniel-Ribeiro & Martins [22] exploraram, com profundidade a idéia de que o sistema imunitário conhece através de imagens internas.

Assim como o sistema nervoso [23,24], o sistema imunitário é um sistema fechado e não tem contato com o mundo externo. E o eventual contato que possa ocorrer é processado de uma forma peculiar, como veremos a seguir. Assim como o cérebro trabalha com sinais não qualitativos do mundo exterior, o sistema imunitário também opera com sinais não qualitativos sobre a complexidade do mundo molecular em que atua. Pode-se dizer que, em parte, as células processadoras de antígenos, operam para os linfócitos T como os receptores sensoriais para os neurônios. Imunogenicidade é a propriedade de porções moleculares ou supramoleculares induzirem uma resposta significativa do sistema imunitário. Essas porções moleculares podem corresponder à proteína, lipídeo, carboidrato ou alguma combinação deles. A porção supramolecular pode ser um vírus, bactéria ou protozoário. Um imunógeno - molécula exibindo imunogenicidade - é uma substância que pode desencadear uma resposta específica do sistema imunitário, enquanto um antígeno - a porção exibindo antigenicidade - é a substância reconhecida, numa resposta de memória (*recall response*), pela maquinaria existente da resposta imunitária adquirida (células T e anticorpos). Mas de fato, o sistema imunitário reconhece epítomos através de seus paratopos (região

de uma macromolécula, que reconhece um epítipo) [25]. Um epítipo para o linfócito B corresponde a uma região de uma proteína, ou outra macromolécula, reconhecida por anticorpos solúveis ou presos a membranas celulares. Podem ser epítipos lineares ou descontínuos (quando resíduos reconhecidos estão localizados em regiões distantes na seqüência de uma proteína e são aproximados pelo enovelamento tridimensional das proteínas). Um epítipo para linfócito T se caracteriza por peptídeos curtos presos, por sua vez, em moléculas de MHC (Major Histocompatibility Complex) e TCR (T Cell Receptor), formando complexos ternários. Muitos outros co-receptores e moléculas acessórias, além de moléculas de CD4 e CD8, estão também envolvidas no reconhecimento por células T. Esse processo de reconhecimento não é simples e permanece pobremente entendido.

Portanto, epítipos para células B ou T se caracterizam por seqüências curtas contínuas ou descontínuas ou fitas de amino-ácidos [25]. Conseqüentemente, o sistema imunitário não consegue “conhecer” o mundo real das moléculas ou das supramoléculas que apresentam imunogenicidade ou antigenicidade, pois opera com baixa qualidade de reconhecimento, necessitando também de determinada intensidade de estímulo para responder. Para que uma célula T seja ativada por uma APC (*antigen presenting cell*) requer pelo mínimo que 100 moléculas de MHC na célula apresentadora tenham um peptídeo para o qual a célula T responda [26,27]. Estudos têm demonstrado que aquelas partes do TCR que fazem contato com o complexo MHC-peptídeo sofrem acentuadas mudanças conformacionais durante a ligação e essa flexibilidade pode contribuir para explicar sua habilidade para se ligar a muitos peptídeos diferentes [28]. Foi demonstrado que as células T podem apresentar reações cruzadas com peptídeos que não mostram, virtualmente, homologias na seqüência [29-31]. De fato, um único receptor T pode responder a $1,5 \times 10^6$ peptídeos nonaméricos [32,33].

Então o sistema imunitário apresenta um sistema de reconhecimento profundamente degenerado. Porém essa degeneração, contrariamente ao que se pensa tradicionalmente na imunologia, pode ser considerada como um estratégia para otimizar as funções de negociação (*trade-off*) ou de balanceamento [34]. Por exemplo, assumindo que um camundongo tem uma resposta com especificidade muito restrita (*um-para-um*) dos receptores TCRs para seus ligantes, o peso das células T necessárias para realizar tal tarefa seria 70 vezes maior que o peso total do camundongo [32]. Por outro lado, sabe-se

que um número limitado de variantes de MHC tem a capacidade de se ligar a um conjunto de epítipos curtos derivados do repertório próprio, bem como do repertório de proteínas estranhas independentes de sua origem [35].

A maioria dos peptídeos apresentados na superfície celular origina-se de proteínas próprias [36] e uma célula apresentadora de antígeno pode expressar em torno de 5×10^5 moléculas de MHC ligadoras de peptídeos [37]. Esse quadro já complexo pode tornar-se ainda mais complexo quando se considera que o sistema imunitário não é um sistema linear, mas sim um sistema adaptativo complexo, como se fosse uma grande máquina, formada por muitos nós interconectados numa grande rede [38-40,22]. O linfócito B pode funcionar também como uma célula que processa e apresenta antígenos. E nesse processo, perde sua originalidade clonal ao apresentar, em sua superfície, uma coleção heterogênea de peptídeos [41].

Esses peptídeos, por sua vez, podem interagir com múltiplos clones de linfócitos T. Os idiotipos e paratopos das imunoglobulinas originais expressas na superfície de linfócitos B, que dependem da estrutura terciária das regiões V (variáveis), são destruídos durante o processamento. Como consequência, os peptídeos gerados pelo processamento e apresentação de regiões V não mantêm relação direta com paratopos e idiotopos [41].

Ainda segundo Vaz & Faria [41], “do ponto de vista conexional do sistema imunitário, a idéia de uma relação em rede entre os linfócitos e produtos linfocitários é um aspecto essencial do sistema e não um problema. E, deste ponto de vista, a noção de discriminação entre o próprio e o não próprio torna-se inútil. Conexões idiotípicas existem antes da penetração de qualquer material estranho. O sistema imunitário [como o sistema nervoso] é auto-referencial e o que ele refere em suas operações são os idiotipos nos receptores linfocitários e nas imunoglobulinas solúveis dispersas pelo corpo. A ligação de materiais antigênicos a elementos do sistema imunitário ocorre pela ‘confusão’ desses materiais com elementos (idiotipos) que o sistema já está utilizando naquele momento. Reconhecimento imune não é um reconhecimento do ‘estranho’, mas é o reconhecimento de similaridades” [42-45].

Em resumo, o sistema imunitário, assim como o sistema nervoso, não consegue “conhecer” uma realidade externa, mas constrói seu mundo.

Araújo Jorge [46] fala sobre a mudança de paradigma que ocorreu entre o século XIX e o século XX,

que vale também para o século atual: “*Há hoje certo acordo entre os pesquisadores para diagnosticarem como atrator privilegiado do pensamento científico e cultural do século XIX (e para não ir mais longe no passado) a noção de energia. Os processos químicos, físicos, biológicos e mesmo sociais exprimiriam, essencialmente, transformações e dissipações de energia. A técnica do tempo oferecia, aliás, a imagem adequada do mundo: a máquina a vapor.*”

A partir da Segunda Grande Guerra, contudo, a inspiração científica voltou-se dos watts para os bits e, em pouco tempo, o atrator emergente já não era mais a energia, passando a ser – no século vinte [e no nosso século] – a informação... Ao fazer-se da informação conhecimento, porque em parte, se faz da vida informação, desenha-se uma concepção dos sistemas vivos com um perfil quase humano. E basta abrir os livros de biologia molecular para vermos os biólogos usarem, com o maior à-vontade um vocabulário de índole cognitiva: Desde as funções cognitivas das enzimas, ao reconhecimento entre moléculas, à memória imunológica, à escola do timo, às bactérias que – como autênticos sujeitos – hesitam, tomam decisões, até ao desenvolvimento e à evolução tratados como processos cognitivos. Quase parece, e vou ironizar, que a biologia se tornou psicologia.”

Para finalizar, tanto o sistema nervoso, como o imunitário são sistemas fechados, que não operam com informações externas, mas só auto-referentes e na lida de acoplamento com o mundo exterior prescindem de uma representação ontológica externa. O que ambos os sistemas fazem, assim como os demais sistemas do organismo, é tornar a vida dos seres vivos viável e adequada aos seus propósitos, no ato do viver. Afirma von Glasersfeld [47]: “*Quem tem entendido isso naturalmente não considerará o construtivismo radical como representação ou descrição de uma realidade absoluta, senão que o conceberá como um possível modelo de conhecimento em seres vivos cognitivos, que são capazes, em virtude de sua própria experiência, de construir um mundo mais ou menos digno de confiança.*”

O importante é viver com olhos de poeta...

Referências

1. Teixeira JF. *Mente, cérebro e cognição*. Petrópolis; Vozes; 2000. 197 pp.
2. Alves R. *Desfiz 75 anos*. Campinas: Papirus; 2009. 158 pp.
3. Sperry RW. Effect of 180 degree rotation of the retinal field on visuomotor coordination. *J Exp Zoology* 1943;92:263-79.
4. Maturana H. *Cognição, ciência e vida cotidiana*. Belo Horizonte; UFMG; 2001. 203 pp.
5. Maturana H. *Transformación en la convivencia*. Santiago: JC Sáez; 2004. 283 pp.
6. Demo P. *Complexidade e aprendizagem*. São Paulo: Atlas; 2002. 195 pp.
7. Lettvin JY, Maturana HR, McCulloch WS, Pitts WH. What the frog's eye tells to the frog's brain. In: Corning WC & Balaban, eds. *The mind: biological approaches to its functions*, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 1968. pp. 233-58.
8. Hayles NK. *How we became posthuman – Virtual bodies in cybernetics, literature, and informatics*. Chicago: The University of Chicago Press; 1999. 350 pp.
9. von Foerster H. *Construyendo una realidad*. In: Watzlawick P: *La realidad inventada: Como sabemos lo que creemos saber?* Barcelona: Gedisa; 1981. p.38-56.
10. Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu; 2001. 698 pp.
11. Kierszenbaum AL. *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. St. Louis: Mosby; 2002. 619 pp.
12. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Neurociência cognitiva: a biologia da mente*. Porto Alegre: Artmed; 2006. 767 pp.
13. Damásio AR. *O erro de Descartes: emoção, razão e o cérebro humano*. São Paulo: Companhia das Letras; 1996. 330 pp.
14. Andreetta JP, Andreetta ML. *Quem se atreve a ter certeza? A realidade quântica e a filosofia*. São Paulo: Mercuryo; 2004. 236 pp.
15. von Glasersfeld E. *La construcción del conocimiento*. In: Schnitman DF, ed. *Nuevos paradigmas, cultura y subjetividad*. Buenos Aires: Paidós; 2004. p.115-28.
16. Maturana H, Uribe G, Frenk SG. *A biological theory of relativistic colour coding in the primate retina*. *Archivos de Biología y Medicina Experimentales* 1968(Suppl1):1-30.
17. Shannon CE. *The mathematical theory of communication*. *Bell System Technical Journal* 1948;27:379-423 e 623-656.
18. Shannon CE, Weaver W. *The mathematical theory of communication*. Chicago University of Illinois Press; 1963. 125 pp.
19. Fourez G. *A construção das ciências: as lógicas das invenções científicas*. Lisboa: Instituto Piaget; 2002. 405 pp.
20. Varela FJ. *Connaître: lês sciences cognitives, tendances et perspectives*. Paris: Seuil; 1989
21. Cohen IR. *Tending Adam's garden: evolving the cognitive immune system*. New York: Academic Press; 2000. 265 pp.
22. Daniel-Ribeiro CT, Martins YC. *Imagens internas e reconhecimento imune e neural de imagens externas: os caminhos e contextos das redes biológicas de cognição para a definição da identidade do indivíduo*. *Neurociências* 2008;4(3):117-48.
23. Maturana HR. *La realidad: objetiva o construída?* Santiago: Antropos; 1996. 286 pp.
24. Maturana H. *A ontologia da realidade*. Belo Horizonte; UFMG; 1997. 350 pp.

25. Taylor PD, Flower DR. Immunoinformatics and computational vaccinology: a brief introduction. In D Flower and J Timmis. *In silico immunology*. New York: Springer; 2007. p. 23-46.
26. Demotz S, Gray HM, Sette A. The minimal number of class II MHC-antigen complexes needed for T cell activation. *Science* 1990;249:1028-30.
27. Harding CV, Unanue ER. Quantitation of antigen-presenting cell MHC class II/peptide complexes necessary for T-cell stimulation. *Nature* 1990;346:574-6.
28. Garcia KC, Degano M, Pease L R, Huang M, Peterson P A, Teyton L, Wilson I A. Structural basis of plasticity in T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 1998;279:1166-72.
29. Hagerty DT, Allen PM. Intramolecular mimicry. Identification and analysis of two cross-reactive T cell epitopes within a single protein. *J Immunol* 1995;55:2993-3001.
30. Quarantino S, Thorpe CJ, Travers PJ, Londei M. Similar antigenic surfaces, rather than sequence homology, dictate T-cell epitope molecular mimicry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10398-402.
31. Kaliyaperumal A, Mohan C, Wu W, Datta SK. Nucleosomal peptide epitopes for nephritis-inducing T helper cells of murine lupus. *J Exp Med* 1996;183:2459-69.
32. Mason D. Antigen cross-reactivity: essential in the function of TCRs. *The Immunologist* 1998;6:220-2.
33. Mason D. A very high level of cross-reactivity is an essential feature of the T-cell receptor. *Immunol Today* 1998;19:395-404.
34. Tieri P, Castellani GC, Remondini D, Valensin S, Laroni J, Salvioli S, Franceschi C. Capturing degeneracy in the immune system. In: D Flower and J Timmis, *In silico immunology*. New York: Springer; 2007. p.109-18.
35. Mason D. Some quantitative aspects of T-cell repertoire selection: the requirement for regulatory T cells. *Immunol Rev* 2001;182:80-8.
36. Lund O, Nielsen M, Lundegaard C, Kesmir C, Brunak S. *Immunological bioinformatics*. Cambridge, MA: MIT Press; 2005. 296 pp.
37. Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 1985;161:526-46.
38. Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Paris)* 1974;125C:373-89.
39. Varela FJ 1989a. *Autonomie et connaissance: essai sur le vivant*. Paris: Seuil; 1989. 254 pp.
40. Vaz NM, Pordeus V. Visiting immunology. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:350-62.
41. Vaz N, Faria AMC. The construction of immunological identity. *Ciência e Cultura* 1990;42:430-44.
42. Vaz NM, Varela FJ. Self and nonsense: an organism-centered approach to immunology. *Immunol Rev* 1978;79:151-68.
43. Vaz N, Martinez CA, Coutinho A. The uniqueness and boundaries of the idiotypic self. In: H. Kohler, PA Cazenave, J Urbain, eds. *Idiotypy in biology and medicine*. New York: Academic Press; 1984. p. 44-63.
44. Varela F, Coutinho A, Dupire B, Vaz N 1988. Cognitive networks: immune, neural and otherwise. In: A Perelson, *Theoretical immunology*. New York: Addison-Wesley; 1988. vol II, p. 359-374.
45. Coutinho A, Forni L, Holmberg D, Ivars F, Vaz N. From an antigen-centered, clonal perspective of immune responses to an organism-centered, network perspective of autonomous activity in a self-referential immune system. *Immunol Rev* 1984;79:151-68.
46. Araújo Jorge MM. *Da epistemologia à biologia*. Lisboa: Instituto Piaget; 1994. 291 pp.
47. von Glasersfeld E. *Introducción al constructivismo radical*. In: Watzlawick P: *La realidad inventada: Como sabemos lo que creemos saber?* Barcelona: Gedisa; 1981. p.20-37.

O mosaico e a chave

Luiz Fernando de Souza Passos

Na medida em que os seres vivos evoluem em tamanho e em complexidade, torna-se patente a necessidade de estabelecer interação com o meio ambiente, para possibilitar percepção de sinais, ameaças e oportunidades, e produzir respostas de integração e adaptação. Emergem duas soluções para esse imperativo: uma forma de comunicação molécula a molécula, representada pelo sistema imune, e uma forma de comunicação por ativação de células excitáveis, representada pelo sistema neural.

Comunicação molecular é estratégia tão primitiva quanto a vida. Está presente nas ligações biológicas não covalentes, na interação de enzima com substrato, na ativação de receptor por ligante, na união das fitas de DNA, etc. Uma molécula molda-se a outra, com complementaridade de massa, átomo por átomo, e atração de cargas elétricas. É uma reação reversível, com afinidade variável. A solução, aplicada a moléculas endógenas nos exemplos acima, foi incorporada para moléculas exógenas no sistema imune. Eucariontes desenvolvem uma resposta inata em que reconhecem padrões moleculares exclusivos de procariontes, permitindo sua identificação como “exógenos” e uma resposta de defesa e adaptação, fortemente conservada na escala filogenética. Os vertebrados apresentam receptores reconhecedores de padrões moleculares (PRR – *Pattern Recognising Receptors*), tanto humorais (complemento) como ligados a células (TLRs [*tol-like receptors*], NODs, NALP3, dectinas). Os padrões reconhecidos (PAMPs – *pathogen associated molecular patterns*) incluem peptidoglicanos e lipopolissacarídeos (LPS) da membrana e do flagelo bacterianos, β -glucanas fúngicas, CpG-DNA e motivos de RNA virais. Aqui ocorre a única e real distinção entre o próprio e o não-próprio, e uma resposta de alarme contra a “invasão”, com a produção imediata de citocinas defensivas e pró-inflamatórias.

Outra face do aparelho imune de vertebrados é o sistema adaptativo. Avançado, propõe-se a reconhecer qualquer estrutura peptídica, própria ou não-própria. Tal premissa pressuporia um repertório impraticável de genes e células para albergar tamanha diversidade. A solução engenhosa encontrada foi o rearranjo de alguns de muitos pequenos genes variáveis para formar a área sensível do receptor, e a adoção do conceito de expansão clonal, pelo qual o linfócito, com seu receptor específico, só se multiplicará quando “achar” o peptídeo com o qual se encaixa e se complementa. Daí o termo imunidade “adaptativa”, pois deve ser estimulada especificamente, *ad hoc*, quando a oportunidade (encontro peptídeo-receptor) aparecer. Só então ocorrerá o milagre da

Professor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Mestrado em Patologia Tropical, Doutorado em Biotecnologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas, Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Autoimunidade do Mestrado em Imunologia, Manaus/AM

Correspondência: Parque Tropical, 11/c5, 69055-740 Manaus AM, Tel: (92)3584-0028, E-mail: passos26@hotmail.com

multiplicação dos linfócitos, com formação de um clone de especificidade comum, quantitativamente suficiente para o combate ao patógeno indutor. Está fora do escopo deste texto rever toda a fisiologia da imunidade adaptativa, mas vale destacar alguns aspectos relevantes ao tópico cognição molecular:

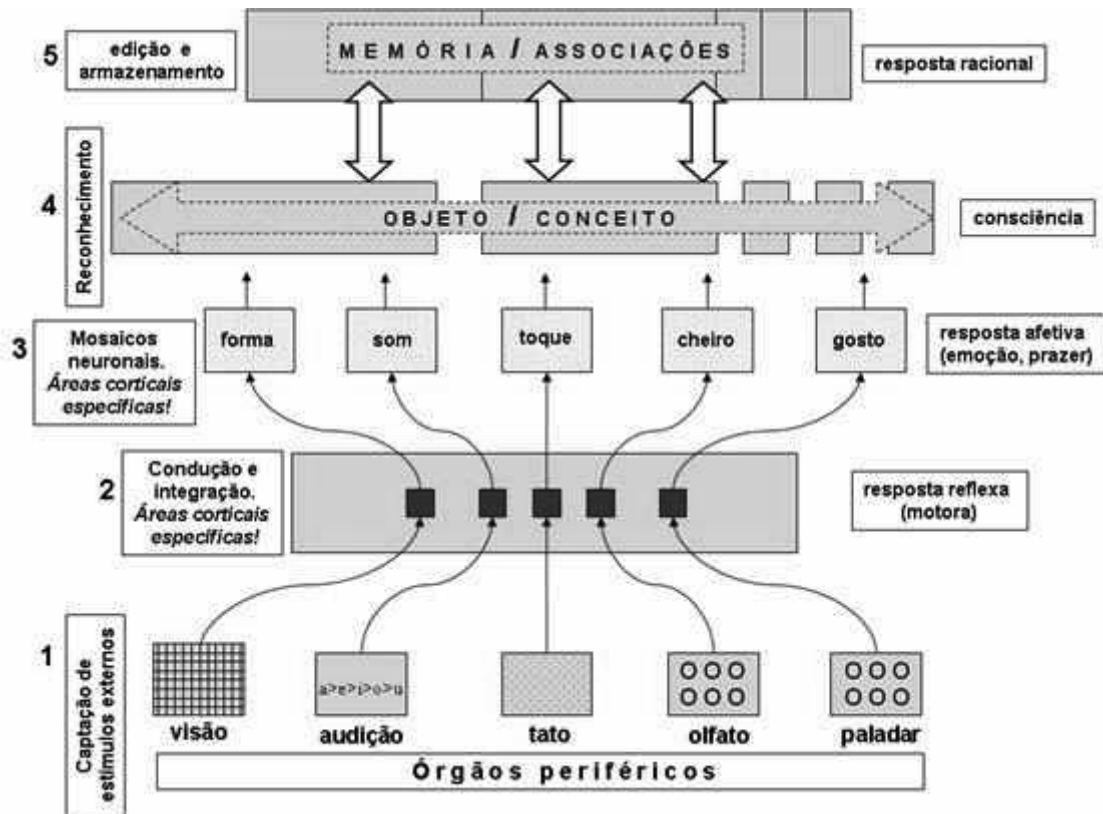
- Na resposta adaptativa há o risco inerente e iminente de autoimunidade. As células apresentadoras de antígeno vivem apresentando, cotidianamente, autoantígenos resultantes de processos como remodelamento e apoptose. Em solução igualmente engenhosa, linfócitos nascentes com alta afinidade por autoantígenos são anulados ou eliminados no timo. Mesmo assim “escapam” linfócitos autorreativos de média afinidade, mas que só serão ativados periféricamente se, além do estímulo peptídico específico, houver coestímulos deflagrados por ativação de receptores inatos (TLRs), alarme fornecido por padrões moleculares exógenos. Linfócitos que reconhecem autoantígenos em processos endógenos – que não ativam PRRs – ignoram o peptídeo apresentado sem coestímulo e permanecem anérgicos.
- O reconhecimento do peptídeo e eventual expansão clonal não são suficientes para definir, por si só, o tipo de resposta que advirá. Na linhagem de linfócitos maturados no timo, a resposta efetora pode privilegiar o combate a patógenos intracelulares (Th1), a produção de anticorpos (Th2), a convocação de polimorfonucleados (Th17) ou a manutenção/ restauração do estado quiescente basal (T-reg). Condicionantes pré-reconhecimento (o tipo de *toll-like receptor* acionado na reação de alarme) e pós-reconhecimento (o tipo de citocina produzido pela célula apresentadora de antígeno) determinarão o desenlace do processo. Nuances modulatórias são, portanto, elementos fundamentais na performance do sistema imune.

Voltando à cognição, em última análise o fenômeno básico no reconhecimento e identificação de elementos do meio externo é a interação de moléculas exógenas com moléculas receptoras do sistema inato ou adaptativo. Complementaridade de átomos (em termos de massa e carga elétrica) entre molécula identificadora e molécula identificada, com maior ou menor afinidade, garante o funcionamento e a especificidade do processo. É pertinente, portanto, a famigerada analogia do encontro da chave com a fechadura, em que perfis absolutamente complementares garantem a abertura da porta.

O linfócito, atrás de uma morfologia única, monótona, de mínimas nuances, esconde imensa diversidade funcional (células B, T, NK, Th1, Th2, Th17, Treg, T/B naives, T/B de memória, etc etc) e diversidade maior ainda em termos de especificidade clonal. Já a diversidade do neurônio, como célula individual, é paupérrima. Ele conhece apenas dois estados funcionais básicos: o não-excitado, ou de repouso, e o excitado, entendendo-se excitação como uma despolarização fugaz de membrana que se espalha em onda pelo corpo do neurônio e percorre axônios e dendritos. Ou tudo, ou nada. O que confere complexidade ao sistema neural é a capacidade de associação dos neurônios, determinando a formação de redes físicas em que milhares de células se interligam por seus prolongamentos filiformes, formando circuitos específicos que, quando ativados, garantem a riquíssima gama de percepções e a capacidade intelectual que é própria e distintiva do ser humano. Há dualidade também na forma em que a despolarização da membrana se inicia. Algumas células são excitáveis por fenômenos físicos, como luz, som, força mecânica, que atingindo um limiar quantitativo deflagram o movimento iônico através da membrana. Estão nos chamados “órgãos do sentido”, que constituem a verdadeira interface periférica do organismo com o meio externo. Outros neurônios, a grande maioria, são excitáveis em cadeia por neurotransmissores sinápticos. Forma-se uma estrutura orgânica, complexa, esquematizada na Figura 1.

Tomemos o exemplo da formação da visão na retina e sua percepção cerebral. Milhões de células fotorreceptoras atapetam a retina, sensíveis a intensidade e ao comprimento (cor) da onda eletromagnética. A imagem compõe-se espacialmente na retina pela excitação ou não de cada célula fotorreceptora como na composição de um mosaico. Segue-se a transmissão para áreas corticais responsáveis pela visão, onde cada célula fotorreceptora tem um neurônio correspondente reconstruindo o mosaico retiniano. Diferentes composições do mosaico – diferentes imagens ou fotografias do mundo – são entendidas como conceitos ou objetos em nível neuronal superior, materializando a percepção e gerando a consciência do fato. O mosaico visual depende de uma composição espacial pré-programada, o que explica os “erros” do camaleão que teve seu campo visual rodado experimentalmente em 180 graus, citado por Lenzi neste número da *Neurociências*. Na área auditiva, milhares de ruídos e fonemas formam um mosaico acústico, captados por células audiossensíveis no aparelho timpânico-coclear, e transmitidas a áreas corticais de audição. Mosaicos

Figura 1



(não-espaciais) de fonemas e sons são identificados a nível superior e lançados no consciente como palavra, entonação, fala, música, barulho, que não deixam de ser objetos ou conceitos. E assim o odor, o paladar e o tato. Em diversas espécies animais, alguns órgãos do sentido, e respectivos mosaicos corticais, são desenvolvidos em maior ou menor grau. É o caso do olfato nos cães, capazes de farejar inúmeros produtos químicos e antecipar a chegada do dono sem vê-lo ou ouvi-lo. É o caso da audição nos quirópteros. Uma caverna abriga uma colônia de morcegos e suas paredes estão cobertas de milhares de filhotes. As “mamães-morcego” saem para o repasto de insetos ou frutas, e ao voltarem para amamentar os “bebês” identificam com precisão onde estão exatamente os seus, através de ecos que mapeiam a caverna, num prodígio de orientação espacial.

Voltando aos humanos, a capacidade seguinte é armazenar conceitos-objetos, relacioná-los, associá-los, gerando memória – de fatos, relatos, histórias, visões – que poderão voltar à consciência, geralmente puxados por um mote comum. Nos vários níveis de percepção, há vários níveis de resposta, desde respostas primitivas como o arco-reflexo álgico e manifestações instintivas, até respostas elaboradas, aprendidas, racionais, com maior ou menor conteúdo de carga emocional.

Figura 2 - Georges Seurat, La tour Eiffel (1889)



A Figura 2 mostra um quadro de Geoges Seurat (1859-1891) mestre pontilhista do neo-impressionismo francês. A tela, formada por milhares de pontinhos coloridos, é um mosaico. Não importa cada ponto. Importa o conjunto, percebido como um objeto alto, afilado, em base quadrangular. Exemplifica o poder semiótico das múltiplas unidades – pontinhos – que formam um mosaico. Da leitura do mosaico, somos levados a conceitos: uma torre, a torre Eiffel e nossa memória histórica e afetiva de Paris.

Uma característica que diferencia o sistema cognitivo neural do imune é sua instantaneidade. A despolarização de um circuito constituído, por mais complexo que seja, é imediata, o que garante a interação em tempo real com o meio ambiente físico e social. A cobertura mielínica e a higidez dos canais iônicos permitem essa rapidez. Já o sistema imune demanda um lapso maior para responder (7 a 14 dias na resposta adaptativa, 6 a 12 horas na resposta inata, alguns minutos na resposta IgE). A construção anatômica é crucial nesse aspecto: os circuitos neurais são pré-formados e fixos, prontos para a fagulha; as células imunes são livres, flutuantes, migrantes, tendo que se encontrar nos linfonodos, voltar aos tecidos (*homing*), convocar adjuvantes, preparar o endotélio, e mais outras tarefas próprias da meta final que é a inflamação.

Em dois outros aspectos o sistema neural se assemelha ao imune – a capacidade e a necessidade de amadurecimento para formar o repertório de circuitos e de linfócitos; e a capacidade e a necessidade de moduladores internos para aumentar a diversidade das respostas.

O desenvolvimento de circuitos é tarefa árdua. É o aprendizado natural, psicomotor. É o aprendizado cultivado, social, educativo. São anos de desenvolvimento, até se atingir maturidade suficiente – neural e imune – que permite a eclosão da puberdade e a perpetuação da espécie. Nossa capacidade de formar circuitos e mosaicos – neuroplasticidade – é um processo fisiológico de capital importância, e a formação de circuitos com mínimas diferenças pode levar à geração de diferentes atitudes, aptidões, personalidades, e mesmo comportamentos considerados pa-

tológicos. Por que Bach compunha prelúdios e fugas sublimes? Por que Pelé fazia gols merecedores de placas nos estádios? Por que João tem um transtorno obsessivo-compulsivo? Por que José é autista? Quais os fatores de crescimento neurais que influenciam a neuroplasticidade? Qual a programação genética que determina a conexão primária e a migração de neurônios? Como a selagem e o descerramento de genes por processos epigenéticos, e portanto ambientais, podem alterar essa programação? Como experiências reais podem influenciar a formação de vias de conectividade e portanto dar base material a teorias psicanalíticas? Haverá possibilidade de reinventar a neuroplasticidade, através de terapias celulares para correção de doenças degenerativas e sequelas de neurotrauma?

Não há linearidade na resposta neural assim com na resposta imune. Influências locais parácrinas e autócrinas – citocinas, hormônios, neuropeptídeos, neurotransmissores – desviam a resposta funcional em sentidos muitas vezes opostos. Aqui a glia sai de uma tradicional obscuridade e ganha destaque como produtora de substâncias neuromodulatórias e participe maior no cenário neurofisiológico. E advém a importância de se conhecer cada sinapse, de cada circuito, seu agonista fisiológico, sua síntese, seu armazenamento, sua recaptura, seus antagonistas fisiológicos, e receptores de membrana paralelos que inibem ou facilitam a despolarização neuronal. Essa via conduz inapelavelmente à neurofarmacologia, abrindo espaço para intervenções que podem revolucionar a terapia de condições neurológicas e psiquiátricas.

Em conclusão, as duas faces da cognição em biologia neural e imune – os paradigmas do mosaico e da chave – são totalmente diferentes em sua essência, mas contém semelhanças circunstanciais que permitem extrapolar experiência de uma área para a outra, e semear idéias em neurocientistas e imunologistas, podendo aumentar nossa capacidade de compreensão e levar ao desenvolvimento de aplicabilidades que certamente terão alto impacto na saúde e no bem-estar da pessoa humana.

Comentário

Nelson Monteiro Vaz

Querido amigo Lenzi

Seu primeiro parágrafo (o transplante de olhos) me fez lembrar um sobrinho da Ana Caetano. Ainda menino, com uma miopia muito forte, ele foi recebendo óculos gradualmente mais fortes até que recebeu aqueles com o grau adequado à sua condição. Contam que nesse dia, o menino não dormiu: passou a noite toda andando pelo apartamento, vendo.

E agora, me lembro do poema de Augusto de Campos, com seus múltiplos sentidos:

não me vendo
 não se vende
 não se venda

Pelo que entendi de Maturana o “estalo” (quando ele escreveu no quadro negro: “Tudo é dito por um observador”) foi comunicado em um Congresso de Antropologia, publicado em 1969. O artigo com Letvin, de dez anos antes (1959) é sobre *feature detectors*, a idéia de que algum processamento de informação (computação, como você diz) ocorre já a nível dos órgãos sensoriais; o olho já determinaria o que pode ser visto.

O texto de 1959 não altera a noção de um mundo exterior, independente, objetivo. A Realidade,

com R gótico, rococó, ainda está lá fora, kantiana. A ruptura com essa Realidade surge em um

texto de 1968, escrito com Samy Frenk e Gloria Uribe, uma verdadeira “teoria da relatividade” biológica. Isso se passa justamente quando ele, de certa forma, nega as conclusões do trabalho com Letvin (no Congresso da SBPC (Campinas, 1984), ele bate no peito e exclama, teatral, “*mea culpa, mea maxima culpa*” quando alguém na platéia (Gavriewsky, da UFF) percebe a contradição entre as duas posições e pede esclarecimentos). No texto de 1968, ele desiste de mapear os receptores cromáticos na retina, como os havia mapeado no texto com Letvin. Diz que é impossível correlacionar a atividade elétrica da retina com o comprimento de onda da radiação que penetra o olho, mas que é perfeitamente possível correlacionar a atividade elétrica da retina com o nome dado à cor (“verde” passa a ser um estado do corpo). Isto é escandalosamente importante porque inclui de forma definitiva o observador na observação. Daí surge o conceito do linguajar humano

Médico, Doutor em Bioquímica e Imunologia, Professor aposentado de Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Correspondência: Departamento de Bioquímica e Imunologia, ICB-UFMG, Caixa Postal 486 Pampulha 30161-970 Belo Horizonte MG, Fax: (31) 3499-2640, E-mail: nvaz@icb.ufmg.br

como construtor das realidades de cada um de nós. Quase na mesma época surge a fusão das duas perguntas: a pergunta sobre a “percepção” e sobre a organização do que é vivo, a admissão que só se pode entender aquilo que denominamos percepção por um outro entendimento (*autopoietico*) do viver e a separação de dois domínios de descrição (que evita a falácia das interações instrutivas).

(Às vezes me pergunto o que seria esta pedra “objetiva”, em seu peso, sua frieza, sua cor e dureza; sem meus olhos, minha mão e meu braço. Essa pedra não é nada antes eu faça alguma coisa que a envolva - então, passa a ser a minha pedra, no meu mundo. Que mundo é esse “objetivo” em que eu me encontraria tão alienado, no qual minha própria mão seria o mais estranho dos objetos?)

(Numa aula em Florianópolis, em 2006, Jorge Mpodozis tirou do bolso uma chave e perguntou se faria sentido dizer que ela “contém a informação para abrir a porta do quarto no hotel”? Claro que não, porque se vê que estas ranhuras correspondem a detalhes da fechadura; uma estrutura realiza a façanha de abrir a porta. Mas - continuava ele - se eu tirasse do bolso este cartão magnético e dissesse a mesma coisa, vocês talvez concordassem que ele “contém a informação”, entendem? A gente invoca o conceito de “informação” quando não entende o que se passa!”).

“Irun Cohen (2000) propõe que consideremos o sistema imunitário como um sistema *cognitivo*.” Que eu entenda, não há nem nunca houve outra maneira de conceituar a atividade imunológica: ela sempre foi funcional e defensiva, portanto, cognitiva - tem

que “entender” o que faz. Mas o sistema imune e o sistema nervoso *não são* sistemas cognitivos, não entendem nada: apenas operam da maneira que operam porque têm a estrutura que têm. Cognitivos somos nós, imunologistas, que operamos na linguagem como seres humanos, apontando anticorpos e linfócitos para outros seres humanos.

“Em resumo, o sistema imunitário, assim como o sistema nervoso, não consegue “conhecer” uma realidade externa, mas constrói seu mundo.” Este mundo que o sistema imune constrói é estrutural? ou relacional? É um conjunto de células e moléculas? Ou é um conjunto de ações padronizadas, coerentes consigo mesmas e com sua história? O mundo do sistema imune é ele próprio? ou é o organismo do qual ele faz parte? Ou são (o conjunto das) as relações entre a estrutura do sistema e a estrutura do organismo? Sistema imune e organismo surgem juntos: só o organismo em seu meio faz sentido (*Self and non-sense*).

Referências

1. Lettvin JY, Maturana HR, McCulloch WS Pitts WH. (1959). What the frog's eye tells the frog's brain. In: McCulloch WS, ed. Embodiments of mind. Cambridge, Mass; MIT Press: 1975. p.230-56.
2. Maturana HR, Uribe G et al. A biological theory of relativistic color coding in the primate retina. Arch Biol y Med Exp 1968;1(Suppl1).
3. Maturana HR. Neurophysiology of Cognition. In: Garvin P, ed. Cognition: a multiple view. New York: Spartan Books; 1969. p.3-23.
4. Gilbert SF, Epel D. Ecological developmental biology: integrating epigenetics, medicine, and evolution. Sunderland MA: Sinauer; 2009. 496 pp.