

NOTA DO EDITOR

RITA LEVI-MONTALCINI, 30 ANOS DO PRÊMIO NOBEL

LEONARDO PALACIOS SÁNCHEZ MD.^{1*} XIMENA PALACIOS ESPINOSA MSc. PhD²

JUAN SEBASTIÁN BOTERO MENESES MD.³

Universidad del Rosario

Passaram-se trinta anos desde que a famosa neurobióloga italiana, Rita Levi-Montalcini, recebeu o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia. Sua carreira excepcional no campo da neurociência foi um exemplo para todos os cientistas e investigadores, mas, além disso, sua vida foi um exemplo para a humanidade. Esta notável mulher suportou uma quantidade impressionante de obstáculos para se tornar um médico e um cientista. Ela prevaleceu acima deles, e viveu uma vida de sucesso, sabedoria e princípios. Queremos honrar suas realizações e refletir sobre sua vida inspiradora.

Palavras-chave: História, Neurociência, Prêmio Nobel, Fator de Crescimento Neural (NGF)

Em 1986, a neurobióloga italiana Rita Levi-Montalcini recebeu o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia junto ao bioquímico Stanley Cohen, para sua descoberta de fatores de crescimento nervoso (1-3). Ela foi a quarta mulher a receber um prêmio Nobel. Sua vida e seu trabalho são um exemplo de ciência, humanismo, altruísmo e perseverança, apesar das muitas dificuldades que ela teve de suportar. Sua vida, muito considerada entre os cientistas, também é um exemplo de mulher justa e justa, que lutou muitos anos pela equidade de gênero e pela dignidade geral da humanidade (3). O objetivo deste trabalho é honrar e lembrar a vida deste notável cientista, no 30º aniversário do seu Nobel.

Alguns dados biográficos

Ela nasceu em Turim em 22 de abril de 1909, nasceu com uma irmã gêmea, Paola que era uma artista de renome no passado ano 2000. Sua mãe, Adele Montalcini foi uma pintora muito hábil própria (3). Rita narra em uma de suas autobiografias que ela tinha um vínculo muito forte com sua mãe e sempre se sentiu profundamente amada e educação por ela (3-11). Seu pai Adamo Levi, um engenheiro elétrico, a desencorajou de prosseguir estudos de faculdade e pós-graduação, pois era muito incomum naquela época para uma mulher aspirar educação superior formal que poderia distraí-la do seu trabalho em casa.

Rita opôs-se inequivocamente à maneira decimonônica estreita que sua família havia imposto às mulheres durante anos e decidiu categoricamente contra o casamento e 12,13). Entretanto, é muito possível que muitas dessas decisões e traços de caráter sejam um legado de seu pai, que desde muito jovem ensinou a Rita a importância de ser sua própria mulher e uma “mente livre” (11). Em 1929, sua querida governanta morreu de câncer gástrico diagnosticado. Isto plantou nas profundezas da mente de Rita a idéia de comprometer sua vida para a nobre profissão médica. Foi para a faculdade de medicina em sua cidade natal de Turim, obtendo um doutorado em Medicina e Cirurgia no ano de 1936 (1,2). Seu pai determinou que tanto ela como sua irmã gêmea Paola, iria se matricular em uma escola de todas as mulheres, onde eles poderiam aprender a ser mães e donas de casa adequadas. Quando Rita expressou sua intenção de frequentar a faculdade de medicina, ele se opôs. No entanto, depois de algum tempo ele cedeu e aceitou sua decisão (14,15).

Durante seus anos como estudante de medicina, Rita frequentou uma classe predominantemente masculina, juntamente com apenas seis outras mulheres (uma delas sua prima Eugenia). Ambas as meninas eram, mais frequentemente do que não, o assunto de menos-que comentários encantadores em relação a seus olhares, por palavra da esmagadora maioria masculina da sala de aula (11). O total de 300 alunos teve um total de 294 alunos.

Também faz alusão a seu professor de anatomia Giuseppe Levi, que, como é o caso de muitos professores em escolas de medicina, era um personagem em suas memórias. Um homem de severa expressão e temperamento explosivo, mas também dotado de um coração amável e espírito. Professor Levi se tornaria um mentor para Rita, que tomou o trabalho como seu assistente acadêmico depois de concluir seus estudos. Rita e Giuseppe trabalharam lado a lado até que Benito Mussolini e seu nefasto “Manifesto della razza” se interpusessem em seu caminho (11). A perseguição racial e política foi tão grave que Levi Montalcini foi forçado a passar algum tempo longe da Itália, trabalhando em um Instituto Neurológico na Bélgica. Aqui, ela publicou um artigo mostrando a relação anatômica e funcional entre centros neurais e caminhos em um embrião de pintinho (15).

Nove meses mais tarde, ela voltou para a Itália e se estabeleceu nos arredores de Florença. Com a ajuda de seus colegas, Rita preparou um laboratório em sua própria casa, usando o quarto e a cozinha como espaços de trabalho (1,3,13). Muitas vezes ela ia ao campo aberto para encontrar ovos em fazendas próximas, dizendo aos agricultores locais que ela precisava para alimentar seus filhos, e elogiou as qualidades nutritivas de seu rendimento (1).

Depois que seu pai passou em 1932, Levi-Montalcini tomou sua parte do dinheiro de herança e formou uma fundação com um único propósito. Garantir que as crianças fossem mestres do seu próprio futuro (13).

Graduou-se “Summa Cum Laude” (1) e entrou para um programa de residência em Psiquiatria e Neurologia, que realizaria e terminaria com cores voadoras. Em 1940, por recomendação de seu ex-professor Giuseppe Levi, leu um artigo escrito pelo Dr. Viktor Hamburger, considerado um dos pais da neurociência desenvolvendo. O artigo foi publicado em 1943. A leitura deste documento foi primordial para Rita e influenciaria grandemente sua futura investigação (1,15).

Para o fim da Segunda Guerra Mundial, Rita foi designada pelas forças aliadas para viajar ao norte da Itália, onde praticou medicina em favor de pessoas extremamente pobres e doentes, sofrendo do flagelo da cólera e da febre tifóide. Em 1945, quando a guerra terminou, Levi-Montalcini voltou a Turim e retomou suas várias atividades acadêmicas na Universidade.

Em 1935, o professor Viktor Hamburger tinha atingido uma trajetória de cerca de 50 anos na Universidade de Washington, em St. Louis, durante a qual passou 25 anos como presidente do departamento de Zoologia, mais tarde conhecido como Departamento de Biologia.

Hamburger estava trabalhando em padrões de crescimento e diferenciação de células nervosas, e considerou que esses processos tinham de ser mediados por algum tipo de agente indutor. Ele leu alguns dos trabalhos publicados por Levi-Montalcini durante a guerra e convidou ela e seus colegas de trabalho para seu laboratório em St. Louis para o semestre seguinte, para que pudessem reunir suas mentes e descobrir. O semestre, de 30 anos que Levi-Montalcini gastaria na Universidade de Washington, referia-se a estes anos como o mais feliz de toda a sua vida (1).

Na vida do Dr. Hamburger, Rita conheceu o Dr. Stanley Cohen, que tinha trabalhado como pesquisador associado desde 1953. Cohen mostrou grande interesse na biologia celular e desenvolvimento embriológico. Quando Levi-Montalcini e Cohen se conheceram, Rita já havia descoberto um fator de crescimento neural (NGF) em tumores encontrados em camundongos e tinha extenso trabalho no campo da embriologia experimental. (4) A molécula que Levi-Montalcini descobriu foi necessária para o crescimento de sistemas nervosos tanto somatossensitivos quanto simpáticos em espécies de vertebrados (1).

De um ponto de vista experimental, e para provar a existência ea função do fator de crescimento que ela descobriu, Rita, transplantou células tumorais de em embriões de pintos e observou que estes induziram o desenvolvimento do crescimento do nervo simpático. Ela também observou que a substância encontrada no tecido neoplásico produziu crescimento celular semelhante ao encontrado em culturas in vitro do sistema nervoso. Stanley Cohen foi capaz de isolar o referido fator de crescimento e estudar sua natureza proteica de perto (1).

Apenas um ano antes de sua morte, e em honra da medicina, Levi-Montalcini contribuiu em várias publicações de grande valor científico, em relação à sua descoberta inicial. Uma delas foi publicada com o apoio do Instituto Europeu de Pesquisa Cerebral, da Fundação Rita Levi-Montalcini, do Instituto de Neurobiologia e Medicina Molecular de Roma e da Escola Superior Normal de Pisa (6).

Neste artigo, o papel do Nerve Growth Factor na regulação neural e não-tecido neural desenvolvimento em organismos adultos é fortemente discutido. Entretanto, é o foco deste trabalho compreender o mecanismo usado pelo NGF nos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário. Conclui-se que uma ação ontogenética de NGF apoia e amplia a evidência do papel vital que esta molécula tem nas primeiras semanas de desenvolvimento e os processos neurobiológicos envolvidos.

A descoberta do NGF representa uma realização acadêmica essencial para a neurobiologia moderna e, da mesma forma, o terreno para a terapia clínica avançada usando fatores de crescimento para o tratamento de complicações de doenças neurodegenerativas; Por exemplo, reduzindo a perda de células retinianas ganglionares em pacientes com glaucoma (8). De fato, em 2009, com a ajuda de vários pesquisadores de renome, foram publicados resultados sobre os efeitos do NGF como agente neuroprotetor e inibidor apoptótico de células ganglionares na retina de animais com glaucoma. Três pacientes com glaucoma avançado, mostraram grande resposta ao tratamento com NGF aplicado topicamente, restaurando em grande parte, a acuidade visual. Estes resultados se tornaram uma promessa que motivou a investigação de novas perspectivas para o tratamento do glaucoma, reduzindo a morte das células nervosas, que, por sua vez, é o principal problema não resolvido em muitas entidades neurodegenerativas. (8) Antes destes achados, em 2005, um estudo usando o fator de crescimento nervoso recombinante (rNGF) mostrou-se promissor em ser um tratamento potencial para doenças neurológicas e auto-imunes (9). O facto de o NGF circular em quase todos os órgãos conferir um papel central a esta molécula na homeostase orgânica e é, portanto, de grande importância do ponto de vista neural, auto-imune e endocrinológico (9).

Em 1958, Levi-Montalcini foi nomeado em St. Louis como Chefe do Centro de Investigação Neurobiológica em Roma, bem como para o laboratório de Biologia Molecular de volta em Wash U, ela então não tinha escolha, mas dividindo o seu tempo entre Roma e St. Louis (5).

Como resultado do seu interesse em aplicações clínicas e terapêuticas para o NGF, fundou o Instituto Europeu de Investigação do Cérebro em Roma, em 2002, criando um local apropriado para explorar as possibilidades de doenças neurodegenerativas (7).

Ela continuou seu trabalho com Stanley Cohen e em 1986 eles foram premiados com o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia (1-5). Nas palavras da própria Rita “10 de Dezembro de 1986 marcou o fim da itinerância do NGF e é reconhecimento oficial pela comunidade científica” (10).

Levi-Montalcini foi a primeira ganhadora do Prêmio Nobel a completar 100 anos de idade, e até sua morte em 2012, ela foi a pessoa mais velha a levar a medalha do Nobel.

NGF foi um dos primeiros factores de crescimento que foram isolados e utilizados na investigação. Sabemos mais de uma centena deles hoje e seu papel na biologia é Paramount (1).

Levi-Montalcini aposentou-se de Washington U em 1977 e retornou a sua terra natal onde continuou a trabalhar por muitos anos (1,2).

Ela estava em sua casa quando recebeu a chamada, anunciando o prêmio concedido a Stanley e a si mesma. A decisão de deixar o Dr. Hamburger fora desta descoberta gerou uma grande controvérsia. Dois dos colaboradores de Hamburger declarariam mais tarde no jornal “Trends in Neuroscience” que as observações iniciais e o desenho experimental do Dr. Hamburger constituíram as bases do trabalho de Levi-Montalcini e Cohen usado para isolar o NGF (1).

Rita publicou uma autobiografia intitulada “Em louvor da imperfeição” em 1987. O livro afirma que a humanidade está longe da perfeição, assim como uma de suas criações mais elaboradas: Ciência (2).

Em 1994 ela fundou uma nova fundação, que presidiu a si mesma. Foi dedicado a oferecer ajuda às mulheres, principalmente na África, para que pudessem realizar uma educação de maior qualidade (2,3).

Ela lançou outro livro em 2011, ao lado de Giuseppina Tripodi intitulado “The Pioneers”: mulheres que mudaram a sociedade e a ciência, da velhice para nossos dias “. No livro, Levi-Montalcini e Tripodi mostram como as mulheres se dedicaram à investigação desde o início da história moderna e tiveram que superar enormes dificuldades e irreconhecíveis. Muitos deles eram chamados de bruxas ou adoradores do diabo e eram terrivelmente discriminados. Uma narração e biografia de algumas dessas mulheres são escritas (2).

Outro de seus livros “Seu Futuro” é destinado aos jovens a ler, para que o pode ser fornecido com ética e princípios para orientar a sua vida (2,5).

Em 1994 ela fundou uma nova fundação, que presidiu a si mesma. Foi dedicado a oferecer ajuda às mulheres, principalmente na África, para que pudessem realizar uma educação de maior qualidade (2,3).

Ela lançou outro livro em 2011, ao lado de Giuseppina Tripodi intitulado “The Pioneers”: mulheres que mudaram a sociedade e a ciência, da velhice para nossos dias “. No livro, Levi-Montalcini e Tripodi mostram como as mulheres se dedicaram à pesquisa desde o início da história moderna e tiveram que superar enormes dificuldades e irreconhecíveis. Muitos deles eram chamados de bruxas ou adoradores do diabo e eram terrivelmente discriminados. Uma narração e biografia de algumas dessas mulheres são escritas (2).

Outro de seus livros “Seu Futuro” é destinado aos jovens a ler, para que o pode ser fornecido com ética e princípios para orientar a sua vida (2,5).

Muitas instituições acadêmicas públicas e privadas, bem como governos e organizações honraram seu trabalho extraordinário e os princípios que ela representava para toda a sua vida (Tabela 1).

Rita Levi-Montalcini morreu, em sua casa, em 30 de dezembro de 2012, ela tinha 103 anos.

Comentários de encerramento

Sua independência e determinação foram um modelo para muitos cientistas e investigadores. Apesar dos desejos de seu pai, de não prosseguir o ensino superior e do regime sombrio de Mussolini, Rita realizou muitos de seus objetivos, tornou-se médica, especialista em seus campos e um dos melhores neurobiólogos da história.

Suas realizações científicas são incontáveis e altamente elogiadas, mas sua influência como uma humanitária e uma mulher da ciência não são obscurecidas por seu trabalho publicado. O Fator de Crescimento Neural (NGF), descrito por Levi-Montalcini e Cohen, alterou o paradigma estabelecido que propunha um número limitado e imutável de neurônios no cérebro humano e alterou nossa compreensão da plasticidade molecular do SNC.

O laureado afirmou que, o crescimento e capacidade de reprodução dos neurônios suportados na velhice. Isso assume uma nova importância em um mundo em constante encaminhamento para uma inversão da pirâmide populacional, e que será principalmente feita de pessoas mais velhas. Esse achado é um forte argumento contra os estereótipos nos idosos, modificando seu papel na sociedade como fardo ao protagonista, à luz do estudo realizado por Ramírez e Palacios-Espinosa (12), afirmando estereótipos positivos sobre a velhice e seus fatores.

A grande influência de Levi-Montalcini e sua extraordinária vida são fundadas não apenas em suas habilidades como cientista, mas em sua ética e princípios fortes, sua percepção de feminilidade e sua capacidade de se ver como cidadã

do mundo. Rita-Levi é um exemplo não-paralelo e tangível de perseverança humana, coragem e força implacável, trazida da paixão e do compromisso com o.

Tabela 1. *Prêmios e Reconhecimento concedido a Rita Levi-Montalcini*

Año	Distinción
1974	Pontificia Academia Scientiarum (23).
1978	Doutoramento Honorário - Weizmann Institute of Science (17).
1981	The International Astronomical Union Minor Planet Center -Official Certificado sobre como atribuir o nome do planeta menor 9722- Levi-Montalcini (14).
1981	Acad. Européenne des Sciences, des Lettres et des Arts (13).
1983	Prêmio O Louisa Gross Horowitz em Biologia e Bioquímica da Universidade Columbia (22).
1986	Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, Instituto Karolinska (4).
1986	Medalha de Ouro de Mérito boa escola de cultura e arte, Itália (20).
1987	Medalha de US Nacional de Ciência (21).
1987	Cavaliere di Gran Croce Ordem do Mérito da República Italiana (12).
1995	membro estrangeiro da Royal Society (formadores) (7).
2001	Medalha de Ouro da grande mérito da ciência e cultura (20).
2001	Senatore um Vita, Repubblica Italiana (20).
2005	Laurea Honoris Causa - Deglis Universita Studi di Milano-Bicocca (18).
2005	Grã-Cruz da Ordem de Isabel a Católica de Espanha (7).
2006	Laurea in Ingegneria Biomedica ad honorem - Politécnico de Turim (18).
2008	Grande Oficial da Ordem da Legião de Honra da França (20).
2008	Doutor Honoris Causa da Universidade Complutense de Madrid (16).
2011	Doutor Honoris Causa da Universidade McGill