

Prêmio Nobel de Medicina de 2015: Reconhecida Contribuição Contrás Doenças Negligenciadas

por Ingrid C. Chipoline, Paulo Anastácio F. Pacheco

Data de publicação na Web: 14 de junho de 2016

Recebido em 29 de fevereiro de 2016

Aceito para publicação 14 de junho de 2016

1. Os laureados



William C. Campbell – nasceu em 1930 em Ramelton, Irlanda. Depois de receber um BA da Trinity College, Universidade de Dublin, Irlanda, em 1952, ele recebeu um PhD da Universidade de Wisconsin, Madison, WI, EUA, em 1957. De 1957-1990, ele estava com o Instituto de Pesquisa Merck Terapêutico, a partir de 1984-1990 como cientista sênior e diretor de Ensaio de Investigação e Desenvolvimento. Campbell é atualmente emérito *Research Fellow* da Universidade de Drew, Madison, New Jersey, EUA.



Satoshi Omura – é um bioquímico japonês e nasceu em 1935 na província de Yamanashi, Japão. Recebeu um PhD em Ciências Farmacêuticas em 1968 na Universidade de Tóquio, Japão e outro PhD em Química em 1970 na Universidade de Ciência de Tóquio. Foi pesquisador do Instituto Kitasato, Japão de 1965-1971 e professor na Universidade de Kitasato, Japão entre 1975-2007. Desde 2007, Satoshi Omura é professor emérito na Universidade de Kitasato.



Touyou Tu – é uma farmacologista chinesa e nasceu em 1930 na cidade Ningbo, China. Graduou-se em farmácia na Universidade Medicinal de Pequim em 1955. Foi professora assistente na Academia de Medicina Tradicional Chinesa na China (1965-1978), professora associada (1979-1984) e em 1985 tornou-se professora efetiva no mesmo Instituto. Desde então trabalha no Instituto de Matéria Médica da Academia Chinesa de Medicina Tradicional Chinesa, onde é professora.

2. O prêmio e as descobertas

A Assembleia do Nobel, no Instituto de Karolinska, em 05 de outubro de 2015 anunciou os laureados do Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina deste mesmo ano. Os ganhadores foram William C. Campbell e Satoshi Omura, em conjunto, e Touyou Tu.

Campbell e Omura foram laureados pela descoberta de uma nova droga, a avermectina (**1**), que combate a oncocercose (“cegueira dos rios”) e a filariase linfática, infecção causadora da elefantíase. Já Touyou Tu, recebeu o prêmio pela descoberta da artemisina (**2**), substância que combate os parasitas causadores da malária.¹

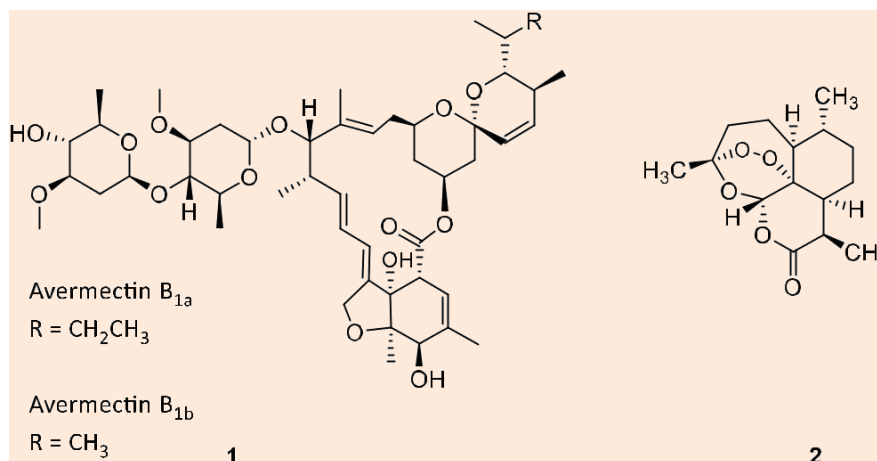
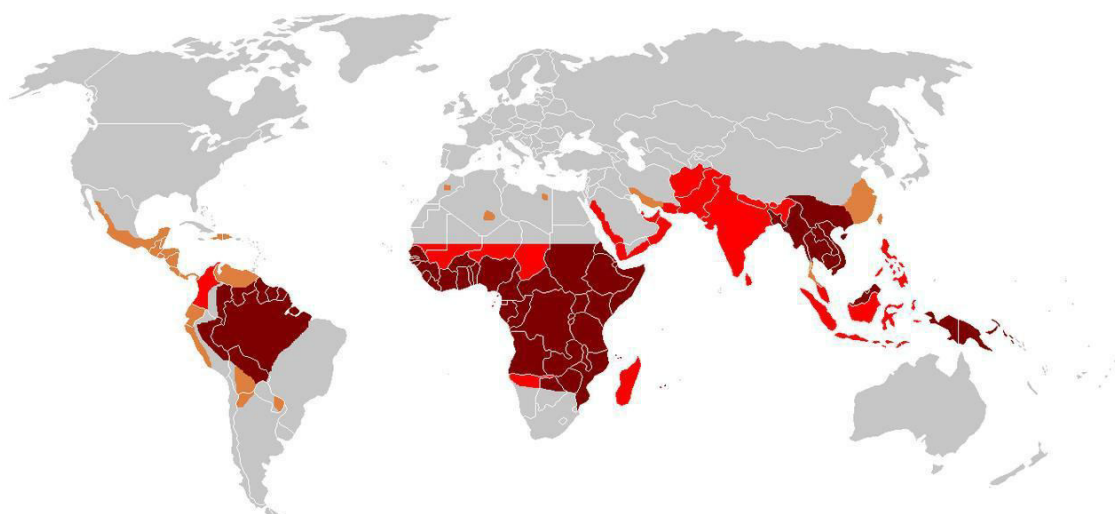


Figura 1. Estruturas da avermectina **1** e artemisina **2**

Essas duas descobertas afetaram positivamente a humanidade, já que essas doenças² parasitárias são a causa de um número elevado de mortes em todo o mundo. A malária, por exemplo, afetou de 300 a 500 milhões pessoas no Brasil no ano de 2010.² Na Figura 2, pode-se observar que a doença atinge principalmente os países da África, Ásia, Américas do Sul e Central. Cerca de 214 milhões de casos já foram relatados e 438 mil mortes aproximadamente em 2015.²



- ◆ Ocorrência elevada de malária resistente à [cloroquina](#) ou multirresistente
- ◆ Ocorrência de malária resistente à cloroquina
- ◆ Sem ocorrência de *Plasmodium falciparum* ou resistência à cloroquina ◆
- ◆ Sem malária

Figura 2. Distribuição da incidência de malária no ano de 2010³

3. As doenças

Os parasitas fazem parte de um grupo de pequenos organismos, que necessitam estar associados a outros, retirando destes os meios de sobrevivência, na maioria das vezes prejudicando-os. Esse processo é conhecido como parasitismo.⁵

Um número enorme de parasitas causa doenças aos seres humanos, sendo as principais classes, os protozoários, helmintos e ectoparasitas. Os helmintos, chamados vermes parasitas, são os agentes infecciosos de humanos mais comuns em países em desenvolvimento da África Subsaariana, Ásia e Américas.⁶ Como exemplo, temos o nematoídeo *Onchocerca volvulus*, causador da oncocercose, e os nematoides da família *Filariodidea*, causadores da filariose linfática.¹ Como exemplo de protozoários parasitas em humanos, temos os da espécie *Plasmodium*, que são os agentes etiológicos da malária. Durante muitos anos essas e outras doenças parasitárias foram causas de inúmeras mortes devido a carência de novas terapias eficazes. Portanto, os laureados tiveram um papel fundamental para mudança desse cenário, abrindo caminhos para novas pesquisas sobre doenças negligenciadas.

3.1. Cegueira dos Rios e Filariose

A oncocercose também é conhecida como “cegueira dos rios”, “volvulose” e “erisiple da costa”. O agente causador é o *Onchocerca Volvulus*, verme nematódeo que se instala nos tecidos, especialmente na pele. Essa doença é exclusiva dos seres humanos, caracterizada pelo surgimento de nódulos subcutâneos fibrosos, indolores, onde se alojam os vermes adultos, podendo levar a cegueira (Figura 3). O transmissor da doença é o inseto da espécie *Simulium damnosum*, conhecido popularmente no Brasil como “pium” ou “borrachudo”, essa mosca se reproduz nos rios, o que leva a população ribeirinha ser a mais afetada.⁷

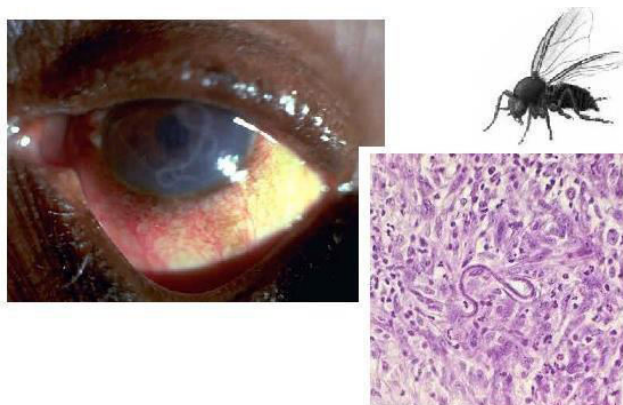


Figura 3. Imagem do olho cometido pela oncocercose⁴

Por outro lado, a filariose linfática é conhecida também como filariose bancroftiana ou elefantíase, e também é exclusiva dos seres humanos (Figura 4). É causada por helmintos nematodas das espécies *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori* e tem como transmissor o mosquito *Culex quinquefasciatus*.⁸ A filariose é caracterizada pela presença do verme adulto nos órgãos e vasos linfáticos, a ação do verme pode se dar em duas formas diferentes: por uma ação mecânica onde este verme adulto está no sistema linfático causando

obstrução destes, levando a uma série de problemas. Ou por uma ação irritativa, causada pela excreção de produtos metabólitos do parasita.⁹

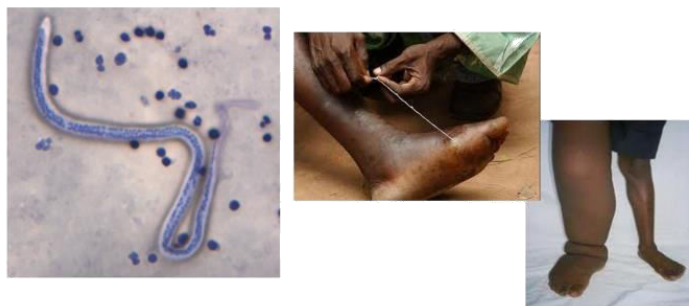


Figura 4. Verme causador da elefantíase e a perna de homem infectado⁵

3.2. Malária

A malária também conhecida como febre palustre ou impaludismo, é uma das doenças parasitárias mais conhecidas devido a sua grande taxa de mortalidade dentre os que são acometidos pela doença. Ela tem como agente o parasita *Apicomplexa*, família Plasmodiidae e gênero *Plasmodium*. Das 150 espécies de *Plasmodium* responsáveis pela doença em inúmeros hospedeiros vertebrados, apenas quatro são capazes de parasitar o homem. São eles:

Plasmodium falciparum, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Os plasmódios humanos diferem em características clínicas e epidemiológicas, sendo o *P. falciparum* o mais virulento e o responsável por produzir uma doença potencialmente mais grave. Os insetos transmissores da malária pertencem ao gênero *Anopheles*, que abrange cerca de 300 espécies (figura 5).¹⁰ Pacientes com essa doença em geral apresentam febre intermitente e calafrios associados a mal-estar, cefaleia, dores musculares e articulares, náuseas, vômitos, prostração e adinamia (falta de força física, debilidade, fraqueza ou prostração). Pode levar ao coma e a morte.¹¹



Figura 5. Mosquito *Anopheles merus*, um dos vetores da malária, se alimentando de sangue.
Créditos: CDC/ James Gathany

4. Descoberta da atividade antiparasítica da Avermectina, Ivermectina e Artemisina

O japonês Omura, microbiologista e especialista em isolamento de produtos naturais, focou seu trabalho em bactérias, especialmente do gênero *Streptomyces*, que vive em solos e já era conhecida como produtora de agentes antibacterianos (incluindo a Estreptomicina descoberta

por Selman Waksman, Prêmio Nobel de 1952). Ele, com sua grande habilidade em cultivo e isolamento dessas bactérias, isolou novas cepas de *Streptomyces* cultivadas com sucesso em laboratório, dessas culturas diferentes, ele isolou as 50 mais promissoras com a intenção de analisá-las no quesito de atividade contra microrganismos nocivos à saúde.

Posteriormente, Campbell, especialista em biologia de parasitas dos EUA, prosseguiu com os estudos das culturas de Omura, explorando suas atividades. Ele observou que uma dessas culturas apresentou eficácia contra parasitas de animais domésticos e rurais. Depois de purificar o agente bioativo, ele foi batizado de avermectina (**1**), sendo posteriormente convertida a ivermectina (**3**, Figura 7). Essa última foi testada e humanos infectados por parasitas e as larvas foram mortas. Os dois cientistas então, criaram uma nova classe de fármacos com grande eficiência contra doenças parasitárias, como a oncocercose e filariase linfática.

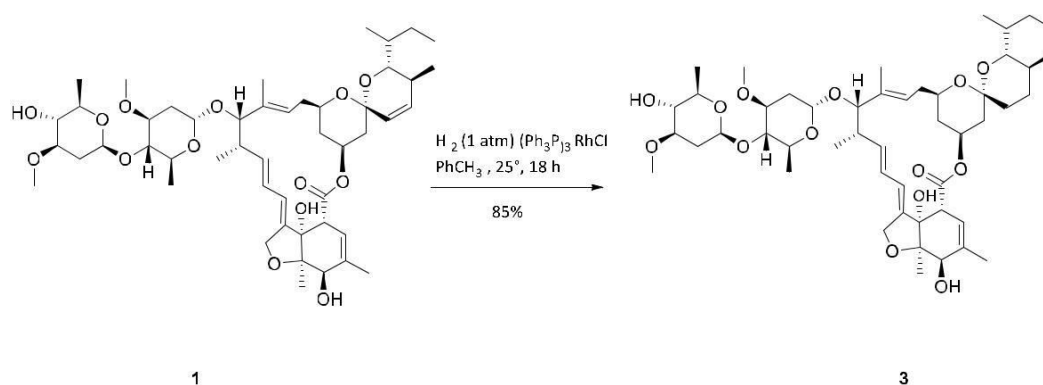


Figura 7. Preparação da ivermectina (**3**) a partir da hidrogenação catalítica seletiva da avermectina (**1**)

Tradicionalmente a malária era tratada pela cloroquina (**4**) ou quinina (**5**, Figura 8), embora não demonstrasse resultados eficazes. No final de 1960, a doença estava em plena ascensão e, nessa mesma época, Touyou estudava medicina tradicional chinesa, à base de plantas, com o objetivo de desenvolver novas terapias para tratar a malária. A partir de inúmeros experimentos em animais infectados, administrando os medicamentos fitoterápicos, um extrato da planta *Artemisia annua* surgiu como um candidato em potencial.

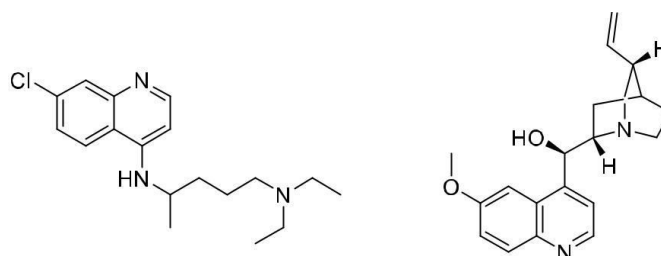


Figura 8. Estrutura da cloroquina (**4**) e quinina (**5**)

Embora os resultados iniciais não tenham sido consistentes, a autora, posteriormente, conseguiu isolar e identificar adequadamente o componente ativo da planta em questão, batizando-o de artemisina. Tu foi a primeira cientista a demonstrar a eficácia desta substância contra a malária. Trabalhos subsequentes demonstraram que a artemisina foi eficaz contra o

parasita tanto em animais quanto em seres humanos, matando os parasitas em estágio inicial de desenvolvimento, o que trouxe uma nova esperança no tratamento da malária.

5. Conclusão

As descobertas da avermectina e artemisinina mudaram o tratamento de doenças causadas por parasitas e hoje os derivados dessas substâncias são utilizados em todo o mundo contra essa classe de doenças. A ivermectina (3) é muito eficaz contra uma grande variedade de doenças parasitárias, como por exemplo a oncocercose, filariose, pediculose, ascaridíase, escabiose e estrogiloidíase intestinal, tendo poucos efeitos colaterais e está disponível gratuitamente em todo o mundo.

Não há dúvidas de que os anos de estudos dos três cientistas valeram a pena, já que suas descobertas ajudaram a elevar o padrão de saúde da população de países acometidos pelas doenças, o que os levou a merecerem o Prêmio Nobel. O impacto para saúde mundial já é imensurável, uma vez que essas doenças parasitárias, classificadas como negligenciadas, e que antes eram devastadoras para a maioria daqueles que sofriam delas, hoje podem ter esperança no tratamento altamente eficaz.¹

Referências bibliográficas

¹ Official web site of the Nobel Prize. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/press.html>. Acesso em: 14 junho 2016.

² Sítio da Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/wmr2015-without-profiles.pdf?ua=1>>. Acesso em: 15 janeiro 2015.

³ Paludisme" por Percherie - CHU de Rouen - Paludisme en AmériqueCHU de Rouen - Paludisme en AfriqueCHU de Rouen - Paludisme en Asie. Licenciado sob CC BY-SA 3.0, via Wikimedia Commons - <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Paludisme.png#/media/File:Paludisme.png>>. Acesso em 16 janeiro 2016.

⁴ Sítio Medicina Geriátrica Geriatria e Gereontologia. Disponível em: <<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/oncocercose/>>. Acesso em: 14 junho 2016.

⁵ Sítio Medicina Geriátrica Geriatria e Gereontologia. Disponível em: <<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/filariose-linfatica/>>. Acesso em: 14 junho 2016.

⁶ Crofton, H. D. A quantitative approach to parasitism. *Parasitology*, **1971**, 62, 179. [CrossRef]

⁷ Hotez, P. J.; Brindley, P. J.; Bethony, J. M.; King, C. H.; Pearce, E. J.; Jacobson, J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *The Journal of Clinical Investigation* **2008**, 118, 1311. [CrossRef] [PubMed]

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ ingridcchipoline@hotmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20160072](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160072)