

ANALES MEDICOS

Volumen **49**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2004**
October-December

Artículo:

Rita Levi-Montalcini y la perseverancia
en el camino de la ciencia

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Rita Levi-Montalcini y la perseverancia en el camino de la ciencia

Max Shein K,* Ana Cecilia Rodríguez de Romo**

RESUMEN

La historia de Rita Levi Montalcini es la de perseverancia en el camino de la investigación científica que la lleva a recibir el Premio Nobel a la edad de 77 años, por el descubrimiento del factor nervioso del crecimiento en 1986.

Palabras clave: Investigación científica, factor nervioso del crecimiento, Premio Nobel en Medicina

ABSTRACT

The history of Rita Levi Montalcini is one of perseverance in the field of scientific investigation which her to receive the Nobel Prize in medicine at age 77 years of age for the discovery of the Nerve Growth factor (NGF) in 1986.

Key words: Scientific investigation, nervous growth factor (NGF), Nobel Prize in Medicine

INTRODUCCIÓN

Rita Levi Montalcini ganó el Premio Nobel de Medicina en 1986, por haber descubierto el factor nervioso de crecimiento (FNC), pero el personaje es tan versátil, que despierta los más diversos intereses y curiosidades. En este ensayo nos referiremos a dos facetas de esta investigadora italiana, la científica y la personal.

Uno de nosotros se sintió atraído por el contexto y el momento histórico de una mujer excepcional, el otro por la saga de un descubrimiento lleno de hechos fortuitos magníficamente aprovechados por una científica genuina. Nuestra investigación demuestra que aunque el descubrimiento del factor nervioso de crecimiento fue realizado en pleno

siglo XX, se ignoraba mucho acerca del desarrollo del sistema nervioso. Se ignoraba cómo se diferenciaban las células nerviosas, cómo sus axones establecían las sinapsis, cuál era la naturaleza de los mensajes químicos con los que se comunican. El descubrimiento de Rita Levi-Montalcini contestó esas preguntas y sigue contestando otras, pues en nuestros días se ha visto que la deficiencia del factor nervioso de crecimiento está relacionada con enfermedades como la de Huntington y Alzheimer.

El modelo experimental más utilizado era el pollo, porque su desarrollo embriológico es muy rápido y el tejido nervioso se impregna muy bien de las sales de plata, lo que permite observarlo adecuadamente al microscopio.

El Premio Nobel otorgado a Rita Levi-Montalcini estuvo rodeado de un halo de controversia. No pocos científicos se preguntaron porqué no se había premiado también a Viktor Hamburguer (1900-2001), quien invitó a Rita a Estados Unidos y en cuyo laboratorio ella realizó el descubrimiento. Nosotros estamos muy lejos de pretender aclarar esa situación, sólo nos abocamos a poner en la mesa al personaje, a su trabajo en la ciencia y externamos nuestra conclusión particular.

* Sociedad Mexicana de Historia y Filosofía de la Medicina.

** Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido para publicación: 01/12/04. Aceptado para publicación: 16/12/04.

Correspondencia: Dr. Max Shein K

Prado Sur 290, Col. Lomas de Chapultepec, 11000 México, D. F.

E-mail: mshein@prodigy.net.mx

Dra. Ana Cecilia Rodríguez de Romo

E-mail: ceciliar@servidor.unam.mx

DETERMINANTES DE UNA VIDA

Rita Levi-Montalcini nació en Turín, Italia, el 22 de abril de 1909, dicen sus biógrafos en el seno de una familia judía de descendencia sefardita, es decir, española. En realidad su padre, Adamo Levi, pertenecía a una rama mucho más antigua de la Judea en el Medio Oriente, que sería conquistada por el Emperador Tito Flavio Vespasiano en el año 70 de nuestra era. Muchos habitantes de la Judea bíblica emigraron a Roma y mantuvieron su identidad hasta nuestro tiempo; entre ellos, los de apellido Levi, derivado de su pertenencia a los levitas (*leviim*) o ciudadanos ayudantes de los sacerdotes del “Segundo Templo de Jerusalén”. Del mismo origen es el apellido del maestro de Rita: Giuseppe Levi.

Los levitas se mantuvieron como una de las clases más cultivadas que participaron en la creación de la República Italiana a finales del siglo XIX. Por mencionar algunos: los antecesores del famoso escritor Primo Levi, sobreviviente del Holocausto, de Natalia Levi de Ginzburg, la laureada escritora italiana y su hijo Carlo Ginzburg Levi uno de los más sobresalientes microhistoriadores contemporáneos.

Además de una familia especial a la que se puede calificar de intelectual, Rita Levi-Montalcini poseía una personalidad peculiar —desde muy pequeña dio muestras de ser muy inteligente, persistente y curiosa— y tuvo ciertas experiencias de vida que facilitaron su éxito científico y el desarrollo de su vocación.

Rita es el primer producto de un parto gemelar fraterno. Con Paola la gemela fallecida hace sólo dos años, mantuvo una íntima y constante relación. Sus otros dos hermanos fueron Gino, siete años mayor que ella y Anna cinco. La diferencia de edades hizo que la relación con esos hermanos no fuera tan estrecha como con Paola. Su padre era ingeniero y dueño de una fábrica de hielo; sus hijas lo describen de temperamento explosivo y personalidad enérgica, dominante y autoritaria. Sin embargo, Rita nunca cuestionó su amor y lo admiraba mucho, aunque su relación fue difícil. Su madre Adele fue una escritora frustrada, esposa reservada y sumisa. Rita recibió la influencia de un padre cuidadoso de mantener las tradiciones familiares, pero al mismo tiempo vanguardista y de una madre cultivada, pero obediente de los roles de poder en el matrimonio, los dos cultos

y brillantes intelectualmente. La joven percibió esta situación, la aceptó, no pretendió modificarla, lo que tampoco significaba que le gustara; así que, inteligentemente, decidió que sería ella la que cambiaría su propia conducta y no aceptaría las reglas masculinas. Hay diversos ejemplos en su vida que ilustran lo anterior. Entre los estudiosos de Rita Levi-Montalcini, es conocida su decisión de no casarse para supuestamente dedicarse por completo a la ciencia. En efecto, Rita nunca se casó, pero siendo muy joven tuvo un pretendiente, también estudiante de medicina, que quiso mucho y falleció. Es difícil saber qué hubiera sucedido realmente si ese joven no hubiera muerto y, según ella, para decidir compartir la vida con alguien, hay que considerar la diferencia de temperamento y los intereses culturales, concepto verdadero, pero utópico en la vida real.

Rita Levi-Montalcini posee una gran curiosidad intelectual, es culta y sensible. Sus escritos no científicos están llenos de referencias a los sentimientos que le evocan una pintura, un paisaje o una pieza literaria. Sólo por dar un ejemplo, refiriéndose a los árboles en el otoño del lugar donde vivió en Estados Unidos expresaría: “la costumbre moderaría mi sensación de arrebató ante ese traje de gala del que se viste la naturaleza antes de caer en el letargo invernal.”

De su intenso feminismo dan muestra sus opiniones y actitudes que expresan su rebelión contra el sexo opuesto. Se considera privilegiada portadora de dos cromosomas X y tener “innata aversión a esa actividad tan típicamente femenina” (tejer).

Quizá también otro factor determinante en su éxito fue definir bien las prioridades de cada momento, actitud que, llanamente expresada, bien podría interpretarse como una forma de egoísmo. Cuando su madre estaba agonizando en Turín, ella prácticamente acababa de regresar a Italia, así que se fue a Roma para ver cómo iba su nuevo laboratorio y no alcanzó a su madre viva cuando retornó a su ciudad natal.

Al terminar la educación básica expresó su deseo de seguir estudiando, pero su padre determinó que ella y Paola asistirían a una escuela femenina de segunda enseñanza para aprender a ser buenas esposas y madres. Sin embargo, a los veinte años, manifestó su deseo de estudiar medicina. Rita Levi relata en su autobiografía que lo decidió así, cuando, en la más

profunda impotencia, vio morir a su querida nana de cáncer de estómago.

Su padre se mostró renuente, pero le dijo: “Si es en realidad lo que quieres, no me opondré a tu camino, aunque estoy dudoso de tu elección”. Rita estudió filosofía, literatura e historia para preparar el examen de ingreso a la Escuela de Medicina, lo que sucedió en 1930. Dos años después su padre murió repentinamente de un infarto al miocardio.

En ese tiempo había sólo siete mujeres entre 300 hombres en la Escuela de Medicina de Turín y sus compañeros comentaban que se comportaba como un calamar listo a escupir su tinta cuando algún varón se le aproximaba.

PRINCIPIO DE SU CARRERA CIENTÍFICA

En 1932 y cursando el segundo año de los estudios médicos, ingresa al laboratorio del histólogo Giuseppe Levi (más motivada por su personalidad que por la propia disciplina) quien, al igual que su padre, era explosivo y dominante. También fueron alumnos del doctor Levi: Salvador Luria y Renato Dulbecco. Los tres fueron muy buenos amigos y Giuseppe Levi los apoyó para ser admitidos en laboratorios norteamericanos. Los tres ganaron el Premio Nobel. Luria en 1969 con Max Delbrück y Alfred Hershey por aclarar el mecanismo de réplica y la estructura genética de los virus y Dulbecco en 1975 con David Baltimore y Howard Temin por descubrir la interacción de los virus tumorales y el material genético de las células y Rita por su descubrimiento del factor nervioso de crecimiento en 1986.

Giuseppe Levi le proporcionó a Rita Levi-Montalcini dos elementos fundamentales para su futuro científico en la neuroembriología: le enseñó la clásica técnica de tinción con sales de plata que él mismo aprendió de Santiago Ramón y Cajal y además la modificación de De Castro; y en el laboratorio la hizo disciplinada y persistente para enfrentar los retos que otros rechazarían.

El profesor Levi obligó a Rita a contar las células de los ganglios sensoriales y motores en diferentes camadas de ratones, con el objeto de observar sus posibles diferencias. Esta actividad, aparentemente absurda, da muy bien cuenta del estado en que se en-

contraba la embriología del sistema nervioso; entonces se sabía muy poco de su desarrollo y Levi pensó que hacer eso podría ayudar a entender si el número de células de ciertos grupos nerviosos dependía de factores ambientales o estaba predeterminado.

Al terminar sus estudios de medicina en 1936, Rita Levi pensó especializarse en neurología y psiquiatría, pero tal deseo se vio frustrado a causa del *Manifiesto de Defensa de la Raza* de Benito Mussolini que prohibió la presencia de los judíos en las universidades. Entonces continuó sus investigaciones sobre el sistema nervioso en la clandestinidad en un improvisado laboratorio en su casa de Turín y protegida por sus vecinos católicos.

A principios de 1939, su maestro Levi le consigue trabajo en Bélgica a donde viaja escondida y en ese país publica un trabajo acerca de la relación funcional y anatómica de los centros nerviosos y sus vías en el embrión de pollo, que había sido rechazado en Italia por su condición racial. Sin embargo, nueve meses después regresa a Turín pretextando que estaría más segura escondida con “sus” italianos, que en Bélgica que ya habían invadido los alemanes. Poco después Mussolini había decidido participar en la guerra al lado de los nazis y los bombardeos de los aliados se intensificaron día con día en las ciudades fabriles del norte de Italia, sobre todo en Turín; por ello emigra al campo con su familia donde, con la protección de los campesinos, monta un nuevo laboratorio a la “Robinson Crusoe”, según sus propias palabras. Contaba con un microscopio binocular que se había comprado en Bélgica, una incubadora que su hermano le había acondicionado y con scalpelos que ella misma había forjado. Rita era muy diestra en la preparación de impregnación de plata y en microcirugía. En ese periodo estudió también la influencia de los factores genéticos y ambientales en la regulación del desarrollo del sistema nervioso.

En el mismo año de 1940 y por la intermediación de su maestro Levi, llegó a sus manos un trabajo de Viktor Hamburguer (publicado en 1934). Cándidamente, Rita cuenta que leyó el artículo en el mejor lugar posible: la orilla de un vagón de ferrocarril para transportar ganado porque podía tener las piernas colgadas al aire. Rita Levi Montalcini dice que siempre asoció su interés científico con los trenes.

A mediados de 1943, con la dimisión y huida de Mussolini, los alemanes ocupan los alrededores de Turín y la familia escapa a una pequeña villa cerca de Florencia, para esperar a las tropas aliadas que ya estaban en el sur de Italia. Ahí permanecen hasta septiembre de 1945. Las tropas aliadas la aceptaron como médico de la Cruz Roja Internacional, meses después pudo regresar a Turín y volver a formar parte del grupo de Levi, reanudando sus investigaciones.

VIKTOR HAMBURGUER

Viktor Hamburger era un biólogo alemán de origen judío, por lo que no pudo regresar a Alemania; llegó a ser decano e investigador en el Departamento de Zoología de la *Washington University* en San Luis Missouri. Fundamentalmente se interesaba por estudiar el efecto de la ablación de las alas de los pollos en el desarrollo de la médula espinal y los ganglios sensitivos y motores. La idea de fondo era complicada, pues se trataba de entender la posible relación entre las estructuras periféricas y el sistema nervioso central. Hamburger extirpaba con agujas de cristal las alas de los embriones de pollo a diferentes edades y veía que las neuronas, en la columna motora que les correspondían, se reducían hasta en 60%. Hamburger interpretó este fenómeno como hipoplasia celular con ausencia de neuronas degeneradas y asumió que, cuando las estructuras periféricas crecen, entran en contacto directo con el centro que les corresponde en el sistema nervioso central, por eso son capaces de controlar y regular el crecimiento de su propio centro, en otras palabras: la amputación de las extremidades en los embriones afecta el desarrollo de las neuronas motoras y sensoriales que se localizan en la médula y que inervan esas extremidades.

Según Hamburger, ese proceso se debía a un factor inductor que está en el miembro extirpado y que sirve para inducir la diferenciación de las neuronas, en una población de precursores celulares indiferenciados.

Estos resultados fueron los que Rita leyó en 1940 y que la impactaron mucho; así que decide repetir esos experimentos en su laboratorio casero con la ayuda y el apoyo de su maestro Levi. En huevos fértiles analizó el efecto de la ablación de las alas, pero

también de los muslos. Valiéndose de las técnicas de tinción que le enseñó Levi, confirmó los resultados de Hamburger, pero como además examinó los embriones más días de los que observaba el científico alemán, vio que lo que éste interpretaba como hipoplasia era en realidad la consecuencia de la degeneración y muerte natural de las motoneuronas previamente diferenciadas. Es decir, Rita concluyó que las fibras motoras y sensitivas sí crecían aunque hubiera amputación, por lo que propone que el factor inductor de Hamburger era más bien un factor trófico que viajaba de los tejidos periféricos a los cuerpos celulares en la médula. Cuando el factor no actuaba, se presentaba una degeneración seguida de muerte celular, que comenzaba desde que las fibras nerviosas salían de las neuronas.

En su autobiografía, poéticamente Rita Levi-Montalcini dice que concluyó lo de su factor trófico al contemplar los ánades pequeños que seguían en "fila india" a su madre, sumergiéndose de vez en cuando en las zanjas llenas de agua de lluvia a los lados del camino, que ella recorría en bicicleta cuando iba a buscar los huevos.

Las células en la primera fase de diferenciación se separan y se desplazan una tras otra, siguiendo una ruta programada, igual que los ánades pequeños. La joven investigadora concluye que la muerte celular ocurre normalmente durante el desarrollo de la médula espinal y los ganglios, y que la degeneración neuronal también es normal durante el desarrollo.

Víctor Hamburger leyó esos resultados con conclusiones diferentes a las suyas en revistas más bien oscuras y le escribe al profesor Levi para invitar a su alumna a su laboratorio en Estados Unidos.

En 1946 Rita Levi-Montalcini viajó a Estados Unidos, en el mismo barco iba su amigo Dulbecco que estaría en el laboratorio de Luria, quien años antes había dejado Italia. Entonces la doctora italiana tenía 37 años. Supuestamente iba por seis meses, pero se quedó quince años, además de otros quince durante los cuales viajó continuamente entre Italia y Estados Unidos.

Hamburger era un hombre muy diferente a los dos que habían marcado su destino (Adamo su padre y Giuseppe su maestro). Viktor Hamburger era amable y tranquilo y Rita trabajó gustosa con él desde el principio.

No es claro porqué cuando Levi-Montalcini llegó a Estados Unidos no repitió los experimentos de Hamburger con los resultados que precisamente cuestionó. El caso es que se incorporó inmediatamente al laboratorio. De ella, Hamburger afirmaba que seguía su trabajo con mucho interés y, de este último, Rita decía que aprendió el placer de escribir los trabajos científicos. Él analítico y cuidadoso, ella intuitiva y arriesgada. Entonces Rita hablaba muy mal y menos escribía inglés y Víctor era muy buen escritor en ese idioma que tampoco era su lengua natal.

Sin embargo, las cosas no fueron fáciles. En el otoño de 1947, Rita Levi-Montalcini estaba preocupada por su carrera y decepcionada por sus pobres resultados; sobre todo porque la tecnología de entonces no le proporcionaba las herramientas necesarias para contestar preguntas de neuroembriología. Las cosas cursaban tan mal, que incluso pensó dejar la neuroembriología e incursionar en la microbiología, para lo que pidió consejo a su amigo Dulbecco. Éste le sugirió que no hiciera ningún cambio, que fuera paciente y se diera tiempo. Afortunadamente, poco después Rita hace una observación original: veía que luego de la ablación de las alas, las fibras nerviosas migraban de la médula torácica hacia el exterior. Este resultado la sorprendió mucho porque, al haber amputado las alas, ella esperaba cambios solamente relacionados con la porción de la médula correspondiente a los miembros superiores y no en la porción torácica. Además, en la zona cervical observó que había degeneración con la presencia de macrófagos.

Rita Levi concluye de estos fenómenos, que es falso que la diversidad entre las poblaciones celulares del sistema nervioso sean el resultado de diferentes actividades proliferativas en los distintos segmentos del eje cerebroespinal; existe más bien una única proliferación, pero condicionada por dos situaciones diferentes: 1) la eliminación drástica de células excedentes que hace que aparezcan células en varios estadios y 2) la migración de células iguales pero con otra función, que van a las vísceras o a innervar tejidos periféricos. Para ella, este complejo comportamiento estaba orquestado por el factor trófico.

Siguiendo su propio relato de los hechos, Rita Levi-Montalcini afirma que esta conclusión nace repentinamente en su espíritu. Esto no hay modo de

verificarlo y puede ser cierto o puede ser falso, sólo ella lo sabe; pero ilustra bien lo que en el estudio del descubrimiento científico, más tarde, Grmek denominó el *estado de iluminación intelectual* y que se describe como una situación espiritual especial que permite al científico, en un momento inesperado, concebir una conclusión.

SU FACTOR DE DIFERENCIACIÓN

Ya más confiada y entusiasta, Rita Levi sigue trabajando y en 1950 lee un artículo de Elmer Bueker que le proporcionó Hamburger. En ese trabajo, Bueker reportaba el resultado de sus estudios acerca de los mecanismos reguladores y las diferencias entre las células motoras y sensitivas en el embrión de pollo.

Después de la ablación de los miembros, Bueker implantaba en su lugar tejido muy proliferativo de sarcoma de pollo y de ratón, conocido como S. 180 y observó que las fibras nerviosas provenientes de los ganglios crecían mejor en el tejido tumoral que en los verdaderos miembros, facilitando la diferenciación de las neuronas. Las fibras nerviosas no establecían contacto con las células tumorales, igual que sucedía con las fibras que innervaban el tejido normal. Los haces nerviosos provenían principalmente de los ganglios simpáticos y, en menor grado, de los ganglios sensoriales adyacentes al tumor. De cualquier forma, los dos ganglios eran más grandes que los que normalmente innervan los miembros.

Además del tumor, las fibras invadían los órganos del pollo que normalmente no tocaban. Rita concluye que otra propiedad de su factor era cambiar la dirección de crecimiento de las fibras nerviosas de los ganglios.

Un buen tiempo le llevó a Rita entender que había mayor crecimiento no porque existiera un blanco mayor, es decir el tumor, sino porque existía algo que éste liberaba. Años después comprobaría que el tumor liberaba el mismo factor trófico, pero en mayor cantidad, que éste viajaba por la sangre y que, en síntesis, se trataba de un *factor de diferenciación y producción excesiva, anormal y precoz* de fibras nerviosas.

Las fibras invadían las venas, pero no las arterias, por eso las venas “sacaban” el factor del tumor. El factor se transportaba por vía humoral, pues el tumor

y los ganglios no necesitaban tocarse para estimular la formación de fibras nerviosas.

En ese momento, su maestro Levi estaba de visita en el laboratorio y para él, lo que Rita interpretaba como tejido nervioso, no era más que tejido conjuntivo, regañándola como si fuera la alumna de antaño. Pero Rita no se desanimó, siguió trabajando y, en 1951, presentó sus resultados en la Academia de Ciencias de Nueva York. El trabajo fue bien recibido, pero a la investigadora le sucedió una de las peores experiencias que le pueden pasar a un ponente durante su presentación; empezó a sentirse tan mal, que del congreso se fue al hospital para ser intervenida quirúrgicamente pues presentaba un cólico renal.

En esa fase de la investigación, era claro que lo siguiente era estudiar el factor desconocido. Había que verificar *in vitro* lo que había visto *in vivo*. Rita Levi-Montalcini necesitaba hacer cultivo de tejidos, técnica que no dominaba. Entonces se acordó de su amiga Herta Meyer quien dominaba el método ya que lo había aprendido en el laboratorio de su maestro mutuo, el profesor Giuseppe Levi. Cuando se rompió el eje Mussolini-Hitler y los nazis invadieron Italia, Levi ayudó a Hertha, ciudadana alemana de origen judío, a escapar a Brasil donde trabajaría con su amigo Carlos Chagas, para convertirse en la más importante exponente del cultivo de tejidos *in vitro* de la época. Así que vía Italia, a finales del verano de 1952, Rita Levi-Montalcini se va a Brasil con sus ratones cancerosos en una caja dentro de su bolsa.

En el laboratorio de su amiga, Rita Levi observó que no funcionaban las preparaciones *in vitro* de tumores que no habían sido trasplantados; pero si colocaba segmentos de sarcoma que había sido trasplantado, en tejido de ganglio sensitivo de embriones entre seis y siete días, se producía un crecimiento impresionante del tejido nervioso que le daba un aspecto de halo. Con esto logró demostrar que el halo de fibras nerviosas crecía a partir del ganglio que no estaba en contacto directo con el tumor, es decir, otra propiedad del factor era cambiar la dirección del crecimiento de las fibras nerviosas de los ganglios, la dirección seguía al tejido nervioso. Ya para entonces, ella y su amiga se referían a su mágico elemento como *factor de crecimiento nervioso*. Es importante recordar que en esa época todavía no se había descubierto ningún factor de crecimiento.

REGRESO A ESTADOS UNIDOS

En enero de 1953, Rita Levi-Montalcini regresa a Estados Unidos y a partir de entonces la responsabilidad de los experimentos cayó completamente sobre ella, pues Viktor Hamburger se encontraba en Cambridge como profesor visitante. Aunque ella siguió sola con los experimentos, su comunicación con Hamburger no se interrumpió, incluso menciona que, en 1981, él le devolvió la nutrida correspondencia que mantuvieron esos años.

Ese mismo 1953, Rita Levi-Montalcini y Víctor Hamburger publicaron un artículo, apareciendo ella como primer autor. Los que conocieron a los dos, dicen que en el texto se perciben las ideas de Rita y la redacción de Hamburger.

En algún momento, ambos comprendieron que para aislar el factor de crecimiento nervioso necesitarían del apoyo de un buen bioquímico. Una vez más la persona adecuada se presentó y, en 1953, Rita inició su relación profesional con Stanley Cohen. En esa coyuntura, el profesor Hamburger se separó definitivamente del proyecto, pues pensó se había vuelto demasiado bioquímico y fuera de sus intereses.

A pesar de la diferencia de edades y experiencias, Rita y Stan, como ella lo llamaba, se entendían muy bien. A ella le impresionaba su modestia, su expresión ensimismada y su total desdén por las apariencias, manifiesto en su estrofalario atuendo. “Si logro resolver su problema —le decía a Rita— es porque realmente me empeño en ello. Tengo que trabajar duramente para encontrar la solución”. Muchas veces Rita se preguntó cuál habría sido la buena estrella que hizo que sus caminos se cruzaran, pues si ella no sabía nada de bioquímica, él no tenía la más vaga idea del sistema nervioso.

Para 1954, Cohen pudo aislar una nucleoproteína de los tumores, sustancia que ambos identificaron como el factor nervioso de crecimiento. Entonces, él manifestó su alegría por primera vez y le dijo: “Rita, tú y yo somos buenos, pero juntos somos maravillosos”.

Cohen y Rita trabajaron juntos de 1953 a 1959. Sus caminos se volvieron a cruzar 27 años después en Estocolmo, cuando recibieron conjuntamente el Premio Nobel. Ella por el factor nervioso de crecimiento y él por el factor de crecimiento epidérmico.

La misma Rita considera que quizá no hubieran progresado demasiado si no hubiera sido por un evento fortuito que sucedió dos años después, en 1956. Con objeto de determinar si el factor de crecimiento era el ácido nucleico o la proteína, trataron un extracto celular del tumor con veneno de serpiente que tenía fosfodiesterasa, enzima que degrada los ácidos nucleicos. Para su enorme asombro, vieron que, agregando mínimas cantidades de veneno a la fracción activa del sarcoma, éste aumentaba mucho su capacidad de hacer crecer el tejido nervioso *in vitro*, los halos crecían mucho más. Resultó que el veneno tenía gran cantidad de factor nervioso de crecimiento e incluso funcionaba en ausencia del tumor.

Cohen purificó el veneno y encontró que contenía más factor nervioso de crecimiento que el mismo sarcoma de ratón y que se trataba de una proteína. Además actuaba tan bien *in vivo* como *in vitro*.

Entre el invierno de 1958 y el verano de 1959, encuentran que en las glándulas salivales de ratón macho hay gran cantidad de factor nervioso de crecimiento. El veneno de serpiente era muy caro y a Cohen se le ocurrió que por la semejanza tisular — glándulas productoras de veneno y salivales— podrían usar las glándulas salivales de ratón. El factor nervioso de crecimiento de glándula de ratón, incrementaba en diez veces el tamaño de los ganglios simpáticos y la inervación de órganos y tejidos cutáneos; además, el factor era más potente cuando provenía de machos agresivos. Así pues, había factor nervioso de crecimiento en sarcomas de ratón, en veneno de serpiente y en glándulas salivales de ratón macho.

Los doctores Levi-Montalcini y Cohen demostraron que la antitoxina del veneno y el antifactor inmunológico (saliva de ratón) no provocaban el halo e inhibían el desarrollo de tejido nervioso simpático. Además, su factor se distinguiría de las hormonas porque: 1) provenía de fuentes diferentes y extrañas, 2) estimulaba específicamente dos tipos de ganglios: sensitivos y motores, y 3) provocaba un grado muy diverso de respuesta celular.

Al inicio de los años sesenta, Rita Levi-Montalcini estaba segura que su factor nervioso de crecimiento era un “mensajero trófico”, pero todavía había que investigar: 1) su naturaleza, 2) su acción en organismos ya desarrollados y diferenciados, y 3) el porqué existía en grandes cantidades en las glándulas salivales del ratón.

REGRESO A SU PAÍS NATAL

En 1961 la doctora Levi-Montalcini regresó a Italia, pero no totalmente ya que hasta 1983 dividió su tiempo entre su país y San Louis Missouri. En Roma trabajaba para el Instituto de Investigación y en el Instituto Superior de Sanidad. Obviamente continuó con su factor de crecimiento, pero además se interesó en problemas degenerativos del sistema nervioso, como la enfermedad de Alzheimer. Se jubiló en 1979, dedicándose a escribir piezas literarias muy exitosas: Su autobiografía *Elogio de la imperfección*, *El as en la manga*, *La galaxia mente*, *Senzolio contro vento*, *Canto de una vida* (dedicado a su hermana Paola). Todas hablan de grandes personalidades, políticos, científicos, artistas, luchadores sociales, guerrilleros italianos, jóvenes y viejos, nunca directamente de ella.

Cuando la doctora Levi-Montalcini se establece en Italia, muchos grupos estaban interesados en el factor nervioso de crecimiento. La secuencia de aminoácidos de la parte proteica se descubrió en 1971; el descubrimiento del gen que codifica para el factor nervioso de crecimiento se realizó en 1983. En este año cumplió 98 de edad y, como Senadora Vitalicia de la República Italiana, sigue trabajando tiempo completo en la supervisión de los laboratorios de investigación que fundó a su regreso a Italia, así como en la Comisión de Derechos Humanos, el Comité de Honor y el Departamento de Justicia del Senado de la República Italiana. Es la única mujer (y además de origen judío) adscrita a la Universidad Pontificia y fiel portadora del orgullo de la nación italiana que proclaman periódicos y revistas no sólo científicas de su país.

CONCLUSIÓN: EL FACTOR Y LA PERSONA

El descubrimiento del factor nervioso de crecimiento dio lugar a la comprensión no sólo de procesos básicos de la naturaleza del cuerpo humano, sino también a cuestiones del ámbito médico. Su destrucción o poca producción puede causar enfermedades nerviosas, incluso incurables.

El factor nervioso de crecimiento no sólo estimula dos líneas celulares periféricas (motoras y sensitivas) de la médula, sino también las neuronas implicadas en funciones cerebrales superiores. El factor

nervioso de crecimiento tiene que ver con el sistema nervioso endocrino e inmunológico, al producirse en núcleos hipotalámicos y poblaciones endocrinas cerebrales y extracerebrales, y no únicamente a nivel espinal. Además de una neurotrofina, el factor nervioso de crecimiento también es una citocina que está relacionado con los oncogenes.

Además, la científica italiana concluyó, a través de su factor, que los sistemas nervioso central y periférico no están rígidamente programados y se preguntó acerca del papel real de los tejidos y los órganos periféricos en los centros nerviosos medulares que los inervan.

Al inicio de su autobiografía, aparece este poema de William Butler Yates:

*El intelecto del hombre ha de elegir
entre la perfección de la vida y de la obra;
y si elige ésta, debe renunciar
a la morada celestial, rabioso y a oscuras,
y al final, qué queda?
Con fortuna y sin ella, la labor dejó su huella:
aquella vieja perplejidad, un bolsillo vacío
o la vanidad del día, remordimiento de la noche.*

De este verso parece derivarse de modo natural el título *Elogio de la imperfección*. Parecería dar a entender que ella y su hermana siguieron la recomendación de Yates al dedicarse a la perfección de su obra, arte y medicina, y no a los deberes de una vida ordinaria. Las dos jovencitas renuncian a la vida matrimonial. Sin embargo, releyendo su autobiografía, la idea del poema, parecería totalmente ajena a su vida. Quizá la referencia sea también al *Elogio de la imperfección* que se refiere al cerebro humano, el cual, a pesar de todo, lleva siglos desarrollándose.

El libro que mejor retrata su vida es *Senzolio contro vento* (Sin aceite y contra el viento), expresión de la jerga marina que se refiere a una situación adversa. En la antigüedad se acostumbraba verter aceite en pequeñas cantidades alrededor de la embarcación para contrarrestar la altura de las olas o la adversidad de las tempestades. Así que, encontrarse sin aceite hacía casi imposible luchar contra los problemas que causaba el viento. La obra describe la vida de ocho italianos, entre ellos su hermano, que opuestos al fascismo italiano, son perseguidos, mueren o acaban por desterrarse. Uno de ellos

es precisamente el prototipo del “cerebro fugado de su país”. Todos se enfrentan a sus vidas tormentosas sin aceite y contra el viento, como lo hizo Rita Levi-Montalcini. Su autobiografía quizá debió llamarse *Senzolio contro vento*: El elogio del empeño, tenacidad, perseverancia y firmeza; todos sinónimos cuando se trata de retratar la vida de una mujer que vivió en carne propia la mayor tragedia del siglo XX y salió airosa.

Rita Levi-Montalcini gozó de un interés científico genuino; el factor nervioso del crecimiento llega a ser no sólo el centro, sino también el mayor objetivo de su vida. Muestra de esto es, como ella misma describe, la saga de su descubrimiento, texto reproducido en *The road to Stockholm* de Istvan Hargittai y calificado como la más bella pieza literaria respecto al Premio Nobel:

En la víspera de la Navidad de 1986, el factor nervioso de crecimiento se presentó al público a la luz de los reflectores, en el esplendor de una inmensa sala festivamente adornada en presencia de los Reyes de Suecia, de príncipes, de damas con ricos vestidos de gala y caballeros de esmoquin. Envuelto en un abrigo negro se inclinó ante el rey y por un instante apartó el velo que le cubría el rostro. Nos reconocimos inmediatamente, cuando vi que su mirada me buscaba entre la multitud que aplaudía. Luego volvió a cubrirse la cara y desapareció con la misma rapidez con que había llegado. ¿Habrá vuelto a su vida errante en los bosque habitados por los espíritus que vagan de noche por las orillas de los lagos helados del norte, donde pasé tantas horas solitarias y encantadas de mi juventud? ¿Volveremos a vernos algún día; fue aquel instante el cumplimiento del deseo de encontrarnos que había albergado durante tantos años y le había perdido definitivamente de vista?

Este trabajo no es más que un juego de interpretación, quedan muchos caminos por recorrer porque, en el curso de nuestra investigación, dejamos sucesos y datos inéditos que permiten diferentes abordajes de esta mujer de 98 años en este momento, Senadora Vitalicia de la República Italiana e impulsora incansable de la investigación en neurociencias. Sucesos y datos que quizá juntos volvamos a abordar como mencionamos al principio de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bordieu P. *Les usages sociaux de la science*. Paris: Institute National de la Recherche Agronomique, 1977
2. Bueker E. Implantation of tumors in the hind limb field of the embryonic chick and the developmental response of the lumbosacral nervous system. *Anat Rec* 1948; 102: 369-390.
3. Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcoma 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci* 1954; 40: 1014-1018.
4. Cowan M, Hamburger V, Levi-Montalcini R. The path to the discovery of NGF. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 551-600.
5. Grmek M. *Claude Bernard et le methode experimentale*. France: Edit Payot, 1991.
6. Hargittai I. *The road to Stockholm*. GB: Oxford University Press, 2002.
7. Hamburger V. The effects of wing bud extirpation on the development of the central nervous system in chick embryos. *J Exp Zool* 1934; 68: 449-494.
8. Hamburger V. Motor and sensory hyperplasia following limb-bud transplantations in chick embryos. *J Exp Zool* 1939; 12: 268-284.
9. Hamburger V, Keefe EL. The effects of peripheral factors on the proliferation and differentiation in spinal cord of chick embryos. *J Exp Zool* 1944; 96: 223-242.
10. Levi-Montalcini R. *Senzolito contro vento*. Milán: Baldini-Castoldi, 1996 (TR Roma 12).
11. Hamburger V, Levi-Montalcini R. Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. *J Exp Zool* 1949; 111: 457-502.
12. Levi-Montalcini R. The origin and development of the visceral system in the spinal cord of the chicken embryo. *J Morphol* 1950; 86: 253-283.
13. Levi-Montalcini R. The effect of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann NY Acad Sci* 1952; 55: 330-343.
14. Levi-Montalcini R, Hamburger V. A diffusible agent of mouse sarcoma producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chicken embryo. *J Exp Zool* 1953; 123: 233-287.
15. Levi-Montalcini R, Calissano P. The Nerve-Growth Factor. *Scientific American* 1979; 240: 44-53.
16. Levi-Montalcini R. *The nerve growth factor: Thirty-five years later*. Nobel Lecture. December 8, 1986.
17. Levi-Montalcini R. *In praise of imperfection*. NY: Basic Books, 1988.
18. Levi-Montalcini R. *Elogio de la imperfeccion*. Barcelona, España: Ediciones BSA, 1998.
19. Levi-Montalcini R. *El as en la manga*. Barcelona: Edit Crítica, 1999.
20. Levi-Montalcini R. *La galaxia mente*. Barcelona: Edit Crítica, 1999.
21. Lorella Cuccarini E. *Il impegno per la vita*. CHI. Jornale. Arnoldo Mondadori Editor. Settembre 2001.
22. McGill F. *The Nobel Prize Winners: Physiology or Medicine*. Rita Levi-Montalcini, 1986 pp. 1512-1513. Stanley Cohen, pp. 1494-1506.
23. Marx JL. Nerve growth factor acts in brain. *Science* 1986; 232 (13): 1341-1342.
24. Oppenheim RW. V Hamburger (1900-2001). Journey of a neuroembryologist to the end of the millennium and beyond. *Neuron* 2001; 31: 179-190.
25. Serge R. *Les mecanismes de la decouverte scientifique*. Canada: Les Presses de l'Universite d'Ottawa, 1993.
26. Squire LR. «Viktor Hamburger». In: *The history of neuroscience in autobiography*. Washington: Society for Neuroscience, 1996; 222-250.
27. Cohen S. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1986/autobio.html> <http://zyqote.swarthmore.edu/axonlb.html>
28. Obituary Viktor Hamburger (1900-2001). <http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.412>
29. Pioneer of a New Era. V. Hamburger and the emergence of experimental embryology and neuroembryology. <http://web.sfn.org/NL/2000/May-June/articles/pioneer.html>