

## Rita Levi-Montalcini: la heredera de Hipatia

Pol Morales

*Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona*

A punto de alcanzar el siglo de vida, Rita Levi-Montalcini (Turín, 1909) no quiere ni oír hablar de jubilación, retiro al que culpabiliza del abandono y destrucción paulatinos del cerebro humano. El suyo, en cambio, y según sus propias palabras, no conoce la senilidad. Mientras el cuerpo inevitablemente se arruga, añade, su cerebro se encuentra igual que a los 20 años. El secreto es simple. Aunque con el paso del tiempo es irremediable que las neuronas mueran, el resto se reorganizan para mantener las mismas funciones, pero para ello conviene estimularlas. Y eso es precisamente lo que ha venido haciendo esta neurocientífica ganadora del Premio Nobel de Medicina desde que un buen día decidió alejarse del camino marcado.

Mujer, judía e investigadora en plena dictadura de Mussolini, ninguno de estos hándicap impidió a Rita Levi-Montalcini realizar la labor a la que ha dedicado toda su vida. “Incluso lo que estaba en contra mía, el retraso en los estudios, o la necesidad de ocultarme durante la guerra por mi condición de judía, fue una suerte”, afirma en una entrevista reciente para el diario *El País*. Superó las adversidades (montó su propio laboratorio en la habitación donde se escondía) y gracias a su tenacidad alcanzó el hallazgo por el que se ha hecho un hueco en la historia de la medicina: el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *Nerve Growth Factor*), proteína que estimula el crecimiento y la renovación de ciertas células nerviosas.

Su inquietud científica no sólo se centró en la tarea de laboratorio sino que también la ha llevado al terreno de la divulgación. Desde sus libros, Rita Levi ha ido reflexionando sobre la

especie humana, ya sea en forma de autobiografía (*Elogio de la imperfección*) o de ensayo sobre la vejez desde un punto de vista neurológico (*El as en la manga*). En el último, *Tiempo de cambios*, aborda la discriminación de las mujeres a lo largo de los siglos y reivindica que “la incorporación del componente femenino a las altas esferas político-sociales y su plena implicación son imperativas para un nuevo orden mundial”.

En esa labor anda precisamente metida estos últimos años. Desde la fundación que lleva su mismo nombre, Levi-Montalcini ha decidido acercar la educación a aquellas mujeres a las que todavía les es vetada, ofreciendo becas de estudios a niñas del continente africano. Su lucha se centra ahora en acabar con la opresión que los países islámicos ejercen sobre las mujeres, porque “si la religión margina a la mujer frente al hombre, la aparta del desarrollo cognitivo”.

Su feminidad, a principios del siglo pasado, la conducía automáticamente al papel de buena madre y esposa. Sin embargo, su inquietud por seguir estudiando y su “innata aversión a esa actividad tan típicamente femenina” (refiriéndose a tejer) terminaron por convencer a su padre para dejarla entrar en la Facultad de Medicina. Desde ese momento, con 20 años, Rita Levi-Montalcini dedicó su vida por completo a la ciencia. Tanto, que cuando Víctor Amela, de *La Vanguardia*, le pregunta en la actualidad por marido e hijos, responde sin tapujos: “Entré en la jungla del sistema nervioso, y quedé tan fascinada por su belleza que decidí dedicarle todo mi tiempo!”

## De la escuela femenina a la de medicina

El 22 de abril de 1909, en Turín, nacían Paola y Rita Levi-Montalcini, en el seno de una familia acomodada y culta. El padre, Adamo, dominante y autoritario, tal como lo describían sus hijos, era ingeniero eléctrico, además de un talentoso matemático, y la madre, Adele, descargaba su ingenio pintando. Gino, el hijo mayor, terminó siendo uno de los arquitectos más reconocidos de Italia, mientras la gemela Paola, siguiendo la estela de la madre, dedicaría toda su vida a la pintura. Finalmente, Anna, la otra descendiente, sería la que inculcaría a Rita el gusto por la lectura, hasta el punto de que en un principio la joven sintió que su auténtica vocación era la de ser escritora.

A pesar del alto nivel cultural e intelectual de sus progenitores y del buen ambiente familiar, quien tomaba las decisiones en casa, siguiendo el estilo de vida de la época, era el marido y padre. En aquel contexto, la carrera profesional era un camino impensable para la mujer, y por eso, habiendo terminado la educación básica, Adamo decidió inscribir a sus dos hijas en una escuela femenina para que aprendieran a ser buenas esposas y madres. Pero ninguna de las gemelas estuvo por la labor y terminarían dedicando el tiempo a la perfección de su obra y no a los deberes preestablecidos de la vida ordinaria. Paola, inmersa en el arte pictórico; Rita en el de la ciencia.

A los 20 años, tras convencer a su reticente padre, Rita se graduó en latín, griego y matemáticas para poder ingresar posteriormente en la Facultad de Medicina de Turín. Cuando entró, en 1930, sólo siete chicas, entre ellas su prima, se sumaban a los más de 300 estudiantes para ser médico. “No podíamos evitar los comentarios nada galantes acerca de nuestros méritos estéticos”, explica Rita en su autobiografía.

Escritas en una excelente prosa, sus memorias suponen un lúcido acercamiento a la personalidad de esta científica. “Eres más simpática ahora, a pesar de la edad, que cuando eras joven” –le confesó con los años una compañera de clase. “Entonces parecías un calamar a punto de salpicar de tinta a cualquiera que se te acercara.” Y Rita comenta: “Este comentario jocoso, que no

sé muy bien si tomarlo como piropo, evocó en mi mente la imagen de la joven que fui: con el rostro desabrido y la vestimenta casi de monja”.

En *Elogio de la imperfección* describe de forma impecable su primera llegada al Instituto de Anatomía de la Facultad de Medicina y su primer contacto con el que sería una de sus destacadas influencias: el histólogo Giuseppe Levi, “famoso por sus terribles arrebatos de cólera en clase”. En su laboratorio formó equipo con otros dos futuros Premios Nobel, Salvador Luria y Renato Dulbecco, el primero en 1969 por definir el mecanismo de replicación y la estructura genética de los virus, y el segundo en 1975 por descubrir la interacción de los virus tumorales y el material genético de las células.

La entrada de Rita a su laboratorio no fue precisamente fácil. La primera y “fastidiosa” tarea que le encomendó el maestro radicó en contar las células de los ganglios sensoriales y motores en diferentes capas de ratones, con el objetivo de observar sus posibles diferencias. “Cuando terminéis esta investigación –se regocijó sarcástico Tullio Terni, estimado discípulo de Giuseppe Levi– podéis contar, con una escalera de mano y los instrumentos adecuados, las hojas en las ramas de los dos plátanos delante de la ventana, y luego anotáis los resultados, haciendo constar el número de hojas del árbol que está a la derecha y del que está a la izquierda.”

La siguiente tarea no fue mucho más placentera, al menos por lo que a buenas impresiones se refiere. Tras intentar estudiar cómo se forman las circunvoluciones del cerebro del feto humano, y entre otras calamidades tener que viajar en tranvía con el cadáver de un recién nacido, Giuseppe Levi calificó los resultados de la joven de “auténtica porquería”. El profesor llegó a la conclusión de que a Rita Levi-Montalcini le faltaba todo talento para la investigación.

Por suerte, cambió de opinión en cuanto le encomendó otro objeto de estudio que terminaría siendo el tema de su tesis doctoral: la formación del tejido reticular de colágeno de los tejidos conectivos, musculares y epiteliales. Junto a su prima Eugenia lograron demostrar por primera vez que la formación de las fibras reticulares es una propiedad no sólo de los tejidos conectivos sino también de los musculares y epiteliales.

Finalmente, Giuseppe Levi terminó siendo una influencia muy positiva para Levi-Montalcini. Además de enseñarle la técnica de impregnación con sales de plata de Santiago Ramón y Cajal, elemento fundamental para su futuro científico, le inculcó la disciplina y la perseverancia como dos valores irrenunciables en la investigación.

### Primeros resultados en cautiverio

En 1936, recién terminados sus estudios de Medicina, comienza una década para Rita Levi marcada por las constantes idas y venidas en la clandestinidad. Con la promulgación por parte de Benito Mussolini del Manifiesto de Defensa de la Raza, que prohibía la presencia de judíos en las universidades, la joven vio frustrado su deseo de especializarse en Neurología y Psiquiatría.

Tras nueve meses de estancia en un instituto neurológico de Bruselas y con la invasión de Bélgica por parte del ejército alemán, Levi-Montalcini no tuvo más remedio que volver a Turín en 1940. En la clandestinidad, decidió continuar sus investigaciones sobre el sistema nervioso desde casa, montando su propio laboratorio y escudada por sus vecinos católicos.

Ese mismo año, y gracias a la intermediación de Giuseppe Levi, llegó a sus manos un artículo publicado en 1934 por Viktor Hamburguer, biólogo alemán de origen judío huido a Estados Unidos, donde terminó siendo investigador del Departamento de Zoología de la Washington University en St. Louis. Hamburguer investigaba la posible relación entre las estructuras periféricas y el sistema nervioso central. Mediante la extirpación de las alas en embriones de pollo, estudiaba su efecto en el desarrollo de la médula espinal y los ganglios sensitivos y motores. El artículo científico que leyó Rita concluía que la amputación de las extremidades en los embriones afectaba al desarrollo de determinadas neuronas debido a un factor inductor localizado en el miembro extirpado, provocando lo que se conoce como hipoplasia celular.

Levi-Montalcini decidió repetir los experimentos de Hamburguer en su laboratorio clandestino, analizando no sólo el efecto de la ablación de

las alas sino también el de los muslos, y observando a los embriones durante más días. Utilizando las técnicas de tinción que le enseñó Levi, no sólo confirmó los resultados de Hamburguer sino que logró ir más allá. Con sus investigaciones caseras consiguió llegar a la conclusión de que las fibras motoras y sensitivas crecían a pesar de la amputación. Lo que Hamburguer proponía como factor inductor se trataba más bien de un factor trófico que viajaba de los tejidos periféricos a los cuerpos celulares de la médula. Cuando este factor dejaba de actuar, la degeneración daba paso a la muerte celular, que según concluía la investigadora ocurre normalmente durante el desarrollo de la médula espinal y los ganglios.

Con estos resultados, no es de extrañar que Viktor Hamburguer invitara a Rita Levi-Montalcini a su laboratorio en St. Louis para que repitiera allí sus recientes experimentos. Pero no fue hasta 1947 que pudo trasladarse a Estados Unidos. Hasta ese momento, la investigadora siguió siendo víctima de los caprichos de la guerra.

### El salto hacia Estados Unidos

Los intensos bombardeos de las fuerzas aliadas sobre Turín obligaron a los Levi a desplazar su escondite a Piemonte, donde Rita reconstruyó su laboratorio casero y reanudó sus experimentos. Pero en 1943, tras la dimisión y huida de Mussolini y la invasión de Italia por parte del ejército alemán, la familia tuvo que trasladarse de nuevo, esta vez a las afueras de Florencia, donde vivirían bajo tierra hasta el final de la guerra.

Cuando las tropas aliadas llegaron a Florencia y forzaron la retirada de los nazis, Rita se incorporó como médico de la Cruz Roja Internacional para ayudar a los refugiados que llegaban del norte del país, donde la guerra todavía no había tocado a su fin. Cuando en 1945 terminó la barbarie y los Levi regresaron a Turín, Rita reanudó las investigaciones que tenía en marcha y volvió a su puesto académico en la Universidad.

Poco tiempo después recibiría la amable invitación del profesor Viktor Hamburguer. En 1947, Rita Levi-Montalcini viajaba rumbo a Estados

Unidos sin saber que aquella estancia de menos de un año terminaría alargándose hasta quince y, sobre todo, sin conocer que se convertirían en los años más provechosos de su carrera.

A pesar de que los inicios en este nuevo laboratorio tampoco fueron fáciles (la falta de la tecnología necesaria para responder a sus preguntas sobre neuroembriología casi la conducen a los brazos de la microbiología), Rita logró otra interesante observación repitiendo sus experimentos con embriones de pollo. Tras una nueva ablación de las alas, ella esperaba cambios tan sólo en la porción de la médula correspondiente a los miembros superiores, pero se encontró con que las fibras nerviosas migraban de la médula torácica hacia el exterior. También observó una degeneración con la presencia de macrófagos (células del sistema inmunitario) en la zona cervical.

Con sus resultados desmintió que la diversidad entre las poblaciones celulares del sistema nervioso fuera el resultado de diferentes actividades proliferativas en los distintos segmentos del eje cerebroespinal. Para ella, el factor trófico era el que dirigía una única proliferación.

El siguiente paso que la conduciría irrevocablemente hacia su importante hallazgo se inició en 1950, con la lectura de un artículo de Elmer Bueker, estudiante de Hamburgo. Las investigaciones de este científico consistían, tras la ablación de las alas, en implantar en su lugar un sarcoma de ratón conocido como 180. Con este experimento obtuvo un sorprendente resultado: la presencia del tumor en el embrión de pollo causaba un importante crecimiento de las fibras nerviosas relacionadas con la transmisión de los impulsos sensoriales.

Largo tiempo le llevó a Levi-Montalcini entender que ese crecimiento nervioso no era fruto del contacto directo con el tumor sino de algún factor que el propio sarcoma liberaba y que era capaz de estimular el desarrollo de ciertos nervios. Años más tarde lo definiría como un factor de diferenciación y producción excesiva, anormal y precoz, de fibras nerviosas.

La siguiente fase, que pasaba inevitablemente por el estudio del desconocido factor, requería realizar cultivo de tejidos. Dado que Rita no dominaba la técnica, decidió recurrir a Herta

Meyer, amiga y ex compañera de laboratorio en su época con Giuseppe Levi. De esta manera, en 1952 Levi-Montalcini viajó acompañada de sus ratones cancerosos a Brasil, donde estaba afincada su amiga desde que los nazis invadieron Italia.

En su laboratorio lograron otra importante observación. Colocando fragmentos de sarcoma en tejido de ganglio sensorial, demostraron que las fibras nerviosas crecían a partir del ganglio que no estaba en contacto directo con el tumor. Así se certificaba otra propiedad del misterioso factor: cambiaba la dirección del crecimiento de las fibras nerviosas de los ganglios. En ese momento, las dos científicas ya acuñaron el término "factor de crecimiento nervioso".

### El último peldaño

Pero no fue hasta un año más tarde, en 1953 y de vuelta a Estados Unidos, cuando Rita logró la hazaña más importante: aislar el factor de crecimiento nervioso. Para lograrlo se hacía indispensable la ayuda de un bioquímico, y entonces entró en escena Stanley Cohen, que junto a Rita formarían el tándem reconocido con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina de 1986.

"Tú y yo somos buenos, pero juntos somos maravillosos", manifestó alegremente Stanley a Rita en 1954. No era para menos. Por aquel entonces lograron aislar una nucleoproteína que ambos identificaron como el factor de crecimiento nervioso. Pero aún les faltaba por averiguar si dicho factor se correspondía con el ácido nucleico o con la proteína.

Con el objetivo de averiguarlo, en 1956 un golpe de suerte les hizo progresar enormemente en la investigación. Utilizando veneno de serpiente, que contiene una enzima que degrada los ácidos nucleicos, se encontraron con la sorpresa de que no sólo el factor de crecimiento nervioso resultó ser finalmente una proteína, sino que el veneno presentaba más cantidad de este factor que el propio sarcoma de ratón. Por si fuera poco, en el momento en que, por su semejanza tisular, sustituyeron el carísimo veneno de serpiente por las glándulas salivales de ratón, se encontraron que al tumor de ratón y al veneno de

serpiente había que sumarle un tercer huésped del factor de crecimiento nervioso: la saliva de los roedores.

Con la localización del factor se constataba la existencia de una proteína elaborada por el propio cuerpo que estimula no sólo los ganglios sensoriales y motores, sino también las neuronas implicadas en funciones cerebrales superiores. Un factor con decenas de componentes implicados en su funcionamiento, cuyo defecto puede generar numerosas malformaciones congénitas, procesos degenerativos y muchos tipos de cáncer.

A su regreso a Italia, en 1962, y consciente de la gran cantidad de preguntas que aún quedaban por responder, la doctora Levi-Montalcini continuó investigando sobre el factor de crecimiento viajando entre Roma y St. Louis. Su compañero de hazañas Stanley Cohen hizo lo propio con el factor de crecimiento epidérmico en la Universidad de Nashville. Ambos se reunirían años más tarde en Estocolmo para recoger el Premio Nobel. Rita Levi-Montalcini se convertía así en la cuarta mujer premiada en la categoría de Fisiología y Medicina en toda la historia del galardón.

### Más allá del Nobel

“La primera y única vez que tuve una gran depresión fue cuando me concedieron el Premio Nobel; no conseguía soportar aquel clamor”, reconoció con los años Levi-Montalcini, una mujer que gusta de permanecer en segundo plano pero que no duda en dar la cara cuando lo cree necesario. “Al alba del tercer milenio, los científicos reclaman su derecho a intervenir en un sector hasta ahora considerado competencia y jurisdicción exclusiva de los filósofos y los religiosos: el sector de los valores”, apunta en su último libro, *Tiempo de cambios*.

Desde su puesto como senadora vitalicia de la República Italiana, por ejemplo, firmó un manifiesto en contra de la polémica ley de reproducción asistida italiana que frenaba estrepitosamente la investigación con células madre. “Las células embrionarias ofrecen enormes posibilidades a los investigadores que buscan cura para

las peores enfermedades. Hace 70 años yo ya trabajaba con cerebros embrionarios y percibía todo lo que podíamos aprender gracias a ellos”, declaraba recientemente Montalcini. “Este freno no ocurre en otros países que, a diferencia de Italia, son laicos.”

Su posición es radicalmente opuesta en cuanto se le nombra la manipulación genética: “Odio esa opción. No tenemos derecho a fabricar niños con los cabellos rubios, los ojos verdes, tal característica o tal otra. Eso va más allá de los límites de la moral. Lo rechazo absolutamente”.

La opinión de esta mujer sobre un siglo XX que ha vivido casi en su totalidad es forzosamente optimista: “Si asumimos una visión catastrofista del ser humano, estamos acabados. La vida se hace inútil. Yo también me siento interiormente incapaz de ser optimista, pero hay que serlo, cueste lo que cueste. Hay que mantener la confianza en el futuro”.

Para Rita Levi-Montalcini, el horror de la *shoah*, del nazismo, del fascismo, pasado nefasto que ella vivió tan de cerca y “del que nos debemos librar”, tiene una explicación eminentemente cerebral: “Hitler y Mussolini supieron hablar a las masas, en las que siempre predomina el cerebro emocional sobre el neocortical. Y es que vivimos, como hace 50.000 años, dominados por las pasiones y por impulsos de bajo nivel. No estamos controlados por el componente cognitivo sino por el componente emotivo, el agresivo en particular. Seguimos siendo animales guiados por la región límbica paleocortical, sustancialmente igual en el hombre y en otros animales”.

Sin embargo, como decíamos, los factores que conducen al pesimismo no amedrentan a esta científica italiana. Para ella, el progreso es posible si se produce un cambio drástico en los métodos educativos tradicionales, que considera absurdos: “La conclusión que puede extraerse del siglo XX es que debemos cambiar los mecanismos de instrucción y la relación errónea entre los adultos y los niños. Hemos pasado del autoritarismo de tipo victoriano al permisivismo. Debemos centrarnos en una educación cognitiva, que hace del niño un productor activo, y no un consumidor pasivo de formación”.

De ahí que sus esfuerzos se centren ahora en evitar que la religión o la pobreza impidan el desarrollo educativo de la mujer. Reconoce que ha habido un cambio, pero que éste solo afecta a los países de alto nivel cultural, no al islam ni a la mayoría de los países del sur: "Antes no se admitía la inteligencia femenina y la dejaban a la sombra, cuando muchos hallazgos científicos atribuidos a hombres los hicieron en verdad sus hermanas, esposas e hijas. Hoy, felizmente, hay más mujeres que hombres en la investigación científica. ¡Somos las herederas de Hipatia!" Rita Levi-Montalcini, además, una de las primeras.

## Bibliografía

### *Libros de Rita Levi-Montalcini publicados en español*

- Levi-Montalcini R. Elogio de la imperfección. Barcelona: Crítica, 1999.
- Levi-Montalcini R. El as en la manga. Barcelona: Crítica, 1999.
- Levi-Montalcini R. Tiempo de cambios. Barcelona: Península, 2005.

### *Sobre Rita Levi-Montalcini*

- <http://ritalevimontalcini.org>
- Amela V. "Mi cerebro funciona como a los 20 años". La Vanguardia. 22 de diciembre de 2005.
- Calvo A. La apuesta de futuro de una Nobel de Medicina. El País. 30 de abril de 2005.

- De Cesco M. Premio Nobel de Medicina Rita Levi Montalcini. Corriere della sera/El Mundo. 24 de febrero de 1994.
- González E. "Vivimos dominados por impulsos de bajo nivel, como hace 50.000 años". El País. 15 de mayo de 2005.
- Nobel Prizes 1986: Levi-Montalcini R. Autobiography. Stockholm, 1987.
- Sampedro J. El lenguaje de las células. El País. 15 de mayo de 2005.
- Shein M, Rodríguez de Romo A. Rita Levi-Montalcini y la perseverancia en el camino de la ciencia. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2004;49:208-16.

### *Artículos científicos destacados*

- Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcoma 37 and 180. Proc Natl Acad Sci. 1954;40:1014-8.
- Cowan M, Hamburger V, Levi-Montalcini R. The path to the discovery of NGF. Annu Rev Neurosci. 2001;24:551-600.
- 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.
- Levi-Montalcini R. The effect of mouse tumor transplantation on the nervous system. Ann NY Acad Sci. 1952;55:330-43.
- 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;123:233-87.
- Levi-Montalcini R, Calissano P. The nerve-growth factor. Scientific American. 1979;240:44-53.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. Nobel Lecture. December 8, 1986.