Rendiconti Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie di Scienze Fisiche e Naturali
ISBN 987-88-548-6284-5
DOI 10.4399/978885486284516
pag. 97–104

Ricordo di Rita Levi–Montalcini

Antonino Cattaneo

La gratitudine e l'ammirazione sono i sentimenti che sorgono spontanei nel ricordare Rita Levi–Montalcini, gratitudine per il suo esempio, la sua dedizione, il suo impegno scientifico, umanitario e civile. E soprattutto un esempio ed un faro luminoso per i giovani. Io ho avuto il privilegio di incontrare Rita quando avevo i pantaloni corti, nel 1979. Ero un giovane laureato, studente di Lamberto Maffei a Pisa e, per motivi legati ad una vicenda familiare triste, avevo necessità di trascorrere un periodo a Roma, ma non lo volevo fare "privatamente", volevo avere una occasione di lavoro e sono andato a trovare Rita nel suo Istituto senza essere annunciato, senza avere un appuntamento, portandole delle idee ispirate dai suoi studi, che avevo sviluppato nel corso degli studi con Maffei sul sistema visivo. Ho incontrato Rita, mentre si fotocopiava degli articoli, nel corridoio dell'Istituto del CNR a Via Romagnosi. Mi presento e lei mi ha subito aperto la sua porta, come ha sempre fatto con i ragazzi — un elemento distintivo del suo carattere — mi ha aperto la porta ed è stato un incontro di due ore in cui mi ha fatto parlare del lavoro, di me, e mi ha raccontato di sé: un incontro indimenticabile, che ha cambiato la mia vita, e da allora la porta di Rita è stata sempre aperta, diventando un mentore speciale, ed è per questo che le sono particolarmente grato. Negli ultimi 10 anni poi, ho avuto anche il privilegio di essere accanto a lei nella costruzione quotidiana dell'EBRI, la sua ultima creatura.

Mi piace ricordare Rita così, in laboratorio, come in questa foto degli anni trascorsi a Saint Louis ricordati da Pietro Calissano; Rita, peraltro, come dirò, è stata così anche negli ultimi anni, e mesi, della sua vita (Fig. 1).

È difficile separare la figura di Rita dall'immagine del Nerve Growth Factor, qui descritta ad una risoluzione atomica con metodi moderni (Fig. 2), che Rita stessa impersonava, poeticamente, nella figura di un

cavaliere nero con il volto coperto, che le si era manifestato, alzando la visiera e guardandola negli occhi, tra la folla di un ricevimento a Stoccolma la vigilia di Natale del 1986.

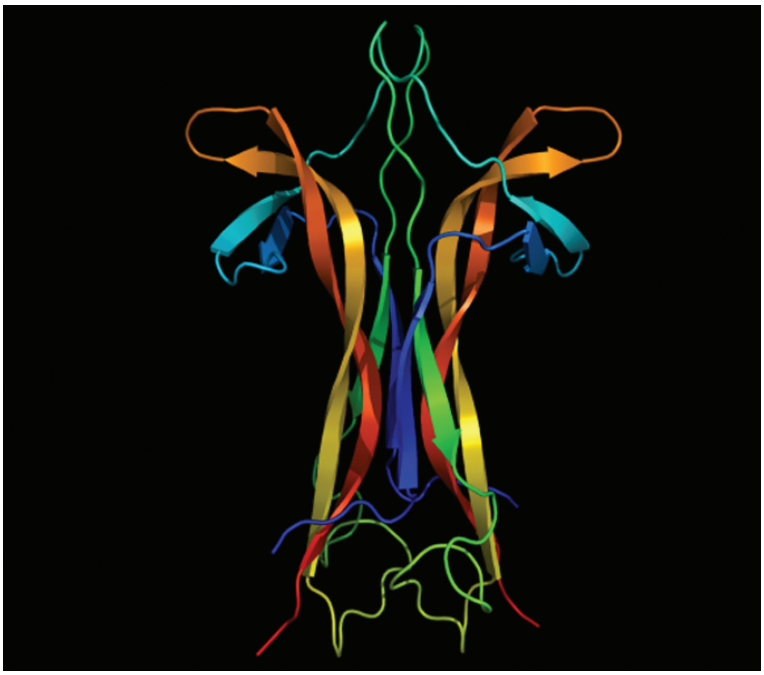

Figura 1

La vita di Rita è, infatti, inscindibile dalla storia dell'NGF che lei raccontava così:

> The history of NGF is more like a detective story than a scientific enterprise, which usually unfolds according to well–defined rules along a route paved by previous finding.

La storia della scoperta dell'NGF, che Pietro Calissano ha raccontato, è veramente un libro giallo, una storia che si dipana con colpi di teatro, con colpi di scena, singolare anche nel modo con cui è iniziata. La saga dell'NGF è una storia di creatività, di perseveranza e di euforia, ma anche di momenti di frustrazione che Rita ha sempre saputo superare con la sua energia. Con il 1960, con gli articoli di cui ha parlato Pietro Calissano, si conclude un *tour de force* intellettuale

e scientifico, in cui viene chiuso il cerchio della scoperta di questa proteina e della dimostrazione della sua azione fisiologica in vivo e comincia, in qualche modo, una nuova fase. Fino a quel momento, la storia dell'NGF era stata la storia di un *unicum* biologico, e da quel momento in poi l'NGF è diventato un paradigma; quando nella storia della scienza una scoperta diventa un paradigma, diventa fonte di ulteriori scoperte, come recita il comunicato dell'Accademia Svedese in occasione del premio Nobel:

> [...]The discovery of Nerve Growth Factor (NGF) [...] is a fascinating example of how a skilled observer can create concept out of apparent chaos [...].

Questa frase, nello spirito della saga, ha anche una vena romantica, come raramente avviene in questi comunicati, spesso asciutti e scarni. Il caos di cui si parla è il problema di capire come si possano formare le connessioni nervose, un problema di una complessità enorme, praticamente intrattabile. Come si può affrontare lo studio della complessità del cervello? La scoperta di Rita Levi–Montalcini ha messo ordine in questo caos, ha permesso di affrontare in modo scientifico, in modo sanamente riduzionista, un problema complesso come quello della costruzione delle connessioni nervose. Ed il fatto che dalla scoperta di questa prima, ed unica, molecola si sia creato un paradigma è illustrato dalle parole stesse di Rita, in un articolo su *Science* del 1964, in cui Rita scrive, con una visione chiarissima ed anticipatrice di questo paradigma, valido ancora oggi:

> [...] there is reason to believe that each nerve cell type might be receptive to only one specific factor [...] These results give evidence for the essential role of this particular protein in the growth, differentiation and maintenance of sympathetic nerve cells. They also suggest that other nerve cells might also depend upon specific factors for their differentiation and growth.

Io ho scoperto l'NGF, ci dice Rita, ma questo è solo il primo esempio, la punta di un iceberg, e ciascuna delle centinaia di tipi di cellule nervose che costituiscono il cervello dipenderà da altri fattori neurotrofici, ancora da scoprire. Sarebbero trascorsi venti anni perché Barde e Thoenen nel 1982 scoprissero il secondo fattore di crescita di questa famiglia, il Brain–derived neurotrophic factor (BDNF), portando,

successivamente, alla identificazione della famiglia delle cosiddette neurotrofine e dei loro recettori di membrana, che sono illustrati nella Fig. 3.

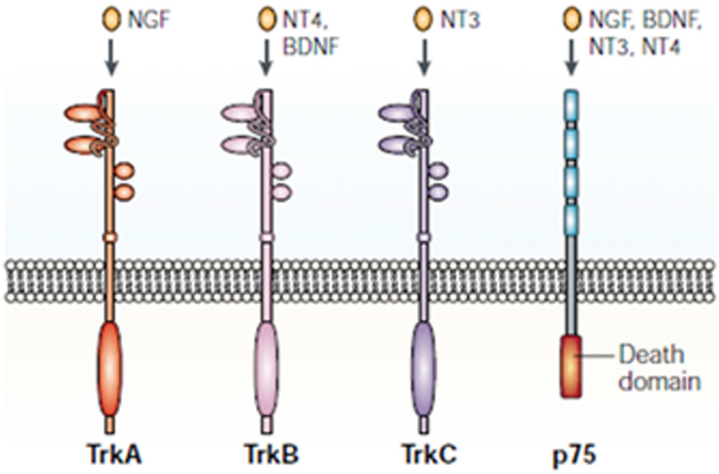

Figura 2

Ecco quindi il paradigma che inquadra il problema dello sviluppo delle connessioni nervose nella formazione del cervello: il complesso problema, apparentemente intrattabile, dello sviluppo di quella che Rita chiamava «la giungla del sistema nervoso, con i suoi miliardi di cellule aggregate in popolazioni le une differenti dalle altre e rinserrate nel viluppo apparentemente inestricabile dei circuiti nervosi», viene così "ridotto" al problema, molto più trattabile, di una opportuna distribuzione spazio–temporale di fattori neurotrofici specifici per le differenti popolazioni neuronali. Questi fattori neurotrofici fanno sì che, nel sistema nervoso, le cellule si parlino e si colleghino tra di loro; rimanere collegati, nel paradigma dell'NGF, è un concetto fondamentale. Il bersaglio produce una quantità limitante di fattore, le fibre che arrivano competono per questo fattore, quelle che non ce la fanno muoiono. Questo meccanismo di tipo "darwiniano" è un meccanismo selettivo durante lo sviluppo embrionale, secondo il quale vengono prodotti più neuroni di quelli che poi effettivamente stabiliscono un contatto, e costituisce un cardine del paradigma dell'NGF, che permette di capire molte cose del cervello, e non soltanto

durante lo sviluppo embrionale. Questo è il passo successivo, perché anche nell'adulto l'NGF (e le neurotrofine) non serve solo per stabilire la "prima" connessione nervosa, ma fa anche si che la connessione nervosa resti stabile, tramite un segnale retrogrado, continuo; quando nell'adulto questo messaggio viene a mancare, la connessione si rompe; questo paradigma serve quindi anche ad interpretare ed a guidare le ricerche nel campo delle malattie neuro– degenerative, secondo cui la interruzione dei collegamenti tra i neuroni, le sinapsi, precede e causa la morte del neurone stesso.

Ma c'è ancora qualcosa di più. Oggi sappiamo che la memoria e l'apprendimento sono basati su meccanismi cellulari fondamentali, meccanismi che vengono indicati come plasticità sinaptica, poiché le sinapsi si modificano, rafforzandosi o indebolendosi, in funzione del loro uso. Anche alla base del meccanismo della plasticità sinaptica ci sono le molecole della famiglia del NGF, le neurotrofine. La cellula post–sinaptica produce neurotrofina, in maniera dipendente dall'attività elettrica e quindi le cellule che sono più attive possono captare più NGF, più neurotrofina e rafforzare le loro connessioni sinaptiche o stabilirne di nuove; le cellule che sono meno attive sono meno in grado di raggiungere questo scopo, come molto ben dimostrato in una serie di studi su sistemi differenti.

Da tutto ciò si evince che il paradigma dell'NGF, fondato sulla scoperta e sugli studi di Rita Levi–Montalcini, è alla base di gran parte della comprensione attuale del sistema nervoso, di come si sviluppa e di come funziona, si mantiene e si modifica Ovviamente, dicendo gran parte della comprensione, non significa che spieghi tutto, vuol dire però che esso fornisce uno schema concettuale ed una ispirazione per poter ragionare, spiegare e fare esperimenti in questa direzione.

Un'altra conseguenza importante della scoperta dell'NGF, come è stato accennato, è che oggi si comincia a parlare di farmaci basati su questa molecola, farmaci che agiscono su varie patologie, tra cui la malattia di Alzheimer, e varie patologie oftalmiche, un aspetto cui Rita teneva moltissimo e che seguiva con grande entusiasmo. In realtà si sta lavorando non soltanto su farmaci basati sull' NGF, ma, anche, su farmaci basati su antagonisti dell'NGF. Vi sono infatti situazioni patologiche, legate a forme non trattabili di dolore cronico, per le quali la neutralizzazione dell'azione del NGF, anziché il suo potenziamento, possono essere di ausilio terapeutico, prospettando la

nascita di una nuova generazione di farmaci analgesici. Questi usi di anticorpi ricombinanti diretti contro il NGF o i suoi recettori, sono direttamente ispirati all'esperimento dell'immunosimpatectomia, di cui ha parlato Pietro Calissano, il primo esempio di un knock.out fenotipico nella storia della Biologia.

Ma nel seguito della sua vita, Rita Levi–Montalcini ha perseguito una sua personale agenda scientifica, e mentre il mondo scientifico perseguiva e approfondiva il paradigma NGF costruito dai suoi risultati, Rita seguiva un'altra strada, una nuova strada. Negli anni successivi, infatti, Rita non si è mai appassionata troppo alla scoperta delle altre neurotrofine, lasciando che altri raccogliessero i frutti delle sue predizioni, e pulissero il campo dietro di lei. Rita ha sempre guardato avanti, e mi colpisce che anche in questi ultimi anni della sua intensa vita, Rita continuasse a guardare avanti. Il filo conduttore di tutte le ricerche di Rita, effettuate dagli anni Settanta in poi, è stato il suo interesse per lo studio dei ruoli dell'NGF nelle cellule non neuronali. Ha così scoperto, insieme al suo collaboratore Luigi Aloe, le azioni dell'NGF sulle cellule immunitarie, sulle *mast cells* e oggi si sa che agisce anche su altre cellule del sistema immunitario come i linfociti B di cui parlava Enrico Garaci. Il sistema del NGF e dei suoi recettori costituisce, secondo Rita, il crocevia di un sistema omeostatico a livello dell'organismo, che mette in comunicazione il sistema nervoso con il sistema immunitario.

Nei suoi ultimi anni Rita ha avuto l'entusiasmo e la lucidità di proporre e discutere, con i suoi più stretti collaboratori, una nuova agenda dell'NGF, per gli anni a venire. Rita si è andata interessando allo studio di ruoli dell'NGF legati alle fasi precocissime dello sviluppo embrionale ed alla fertilizzazione e riproduzione. E proprio per questo motivo ho voluto aprire con un'immagine di Rita con le sue collaboratrici negli anni Sessanta. Qui invece, siamo nel 2009, e Rita è ritratta al microscopio, mentre mostra alle sua collaboratrici come eseguire le iniezioni di anticorpi nell'embrione di pollo, per il suo nuovo progetto di ricerca, che ha voluto disegnare utilizzando il sistema sperimentale che conosceva meglio (Fig. 4). Il progetto nasce da una idea di Rita, una idea di cui Rita aveva urgenza di parlarci e di discutere, per trasformarla in un progetto operativo. Ho riconosciuto nelle sue parole, in questa sua urgenza, quello stesso entusiasmo contagioso, con cui lei, decenni prima, descriveva

in una lettera alla madre dei primi anni Cinquanta, cos'era il suo lavoro:

> [...] credo che ci siano poche cose al mondo così piacevoli come far nascere delle idee e poi covarle [...] È questo uno dei lati affascinanti del mio lavoro, lo si sente sempre un po' come cani da tartufi e se anche non si trova il tartufo c'è in aria l'odore che è molto eccitante. Io credo di avere un olfatto abbastanza fino, e... spero di fiutare ancora qualche tartufo.

Ebbene, nel 2009 Rita era ancora alla ricerca di tartufi! e dopo aver insegnato alle sue giovani collaboratrici, che lei chiamava "le mie ragazze", come si inietta un embrione di pollo, veniva ogni giorno in laboratorio per discutere esperimenti e suggerirne di nuovi, con lo stesso entusiasmo ed aspettativa di sempre. I risultati di questi esperimenti sono stati pubblicati nel febbraio del 2012 su una importante rivista americana, dove Rita lei descrive la scoperta di un nuovo effetto, un nuovo ruolo dell'NGF, durante una fase precoce dello sviluppo embrionale, quando ancora i neuroni simpatici e sensoriali, sui quali lei aveva scoperto l'azione dell'NGF, non si sono formati. Qui si vede Rita ad un congresso in Israele nel 2008, mentre discute di scienza con i ragazzi (Fig. 5), è così che mi piace ricordare Rita, perché ha sempre amato parlato con i giovani e gli studenti.

Figura 3

E concludo. Nell'agosto di quest'anno è uscito un articolo di un gruppo americano, un articolo che prosegue la saga dell'NGF in un modo, secondo me, brillante perché la saga dell'NGF è sempre stata la storia di scoperte inattese. Una delle sorgenti "curiose", e finora inspiegate, dove l'NGF è presente è l'apparato riproduttivo maschile e tutti hanno sempre pensato a questo come ad una curiosità biologica. Rita, invece, ha sempre pensato che niente nell'evoluzione succede per caso e che, se l'NGF è presente in un organo, è perché in quell'organo ha una funzione, e da qui nasceva il suo recente interesse per un ipotetico ruolo del NGF nella riproduzione e nelle fasi precoci dello sviluppo. I ricercatori americani studiavano una molecola detta *ovulation–inducing factor* (OIF), seguendo una attività biologica che in molte specie induce l'ovulazione; la molecola OIF è stata purificata, caratterizzata e la sua struttura cristallografica è stata risolta. Alla fine, si è visto che l'OIF altro non è che il *nerve growth factor*, il quale, come hanno dimostrato, è in grado di stimolare l'ovulazione attraverso un nuovo meccanismo che agisce sull'asse ipotalamo–ipofisario, e per questo è presente nell'apparato riproduttivo maschile. Un'altra pagina della saga del NGF si è aperta, ed un altro tassello dell'agenda Levi–Montalcini degli anni recenti è stato dimostrato.
Vi ringrazio per l'attenzione.

Antonino Cattaneo
Socio XL
a.cattaneo@ebri.it