



Retratos fotográficos de Rita Levi-Montalcini en diferentes épocas, desde los 50' hasta la actualidad^(*).

Rita Levi-Montalcini

Todos los organismos pluricelulares comenzamos nuestra vida siendo una única célula: la cigota. A partir de esta primera célula, que posee una recombinación genética de los progenitores, se originan por sucesivas divisiones mitóticas las células que forman a cada individuo. Sin embargo en un organismo pluricelular existen diferentes tipos de células especializadas en diversas funciones. ¿Cómo es posible que células que poseen la misma información genética se diferencien y tengan distintas capacidades? ¿Qué mecanismos inician y regulan la diferenciación de las células? Estas son algunas de las preguntas que los investigadores quieren responder y sin duda que van en camino a lograrlo.

Rita Levi-Montalcini es parte fundamental de la historia de descubrimientos relacionados con la biología del desarrollo de los seres vivos. Ella, fue protagonista del descubrimiento de una sustancia, el **factor de crecimiento neural o FCN** (también conocido como NGF por sus siglas en inglés Neural Growth Factor), que permite la

comunicación entre cierto tipo de células de un organismo y participa en el normal desarrollo del sistema nervioso.

Desde los años 40 y 50 los científicos sabían que mediante el agregando de sangre u otros extractos celulares, se podía promover el crecimiento de las células en cultivos; pero no sabían ni cómo ni porqué sucedía esto. Las investigaciones de Rita Levi-Montalcini trajeron las primeras explicaciones a estos interrogantes.

Rita Levi-Montalcini nació en Turín en 1909 (actualmente tiene cien años cumplidos) (figura 1). Desconociendo su educación previa y el mandato familiar, se preparó junto a su prima (Maria Eugenia Sacerdote de Lustig, investigadora también centenaria que desarrolló su carrera en la Argentina) para ingresar a la universidad y estudiar medicina. Ambas se graduaron en 1936 en la Universidad de Turín, a pesar de todos los inconvenientes por ser mujeres en el ambiente académico de aquellas épocas. Luego de graduarse, Rita comenzó a trabajar con Giuseppe Levi (famoso neurohistólogo) hasta que 1938 la política se interpuso en su camino.

Su familia judía de origen sefardí, estaba constituida por dos hermanos, una hermana gemela, madre pintora (*Adele Montalcini*) y padre ingeniero (*Adamo Levi*). A partir de 1938, su familia sufrió las consecuencias del «*Manifesto della Razzia*» que promulgó Mussolini y que prohibía a toda persona judía acceder a alguna carrera académica o profesional.

A causa de esto abandonó su trabajo en la Universidad de Turín y durante lo que duró la Segunda Guerra Mundial trabajó en un laboratorio armado en su propio dormitorio; en él investigaba

Figura 1: Primera página de la nota aparecida en homenaje a esta prestigiosa investigadora en la revista Nature del 2 de abril de este año. Veinte días después cumplió cien años.



Fotos: Bernard Becker Medical Library (<http://becker.wustl.edu/>) y Nobelprize.org (<http://nobelprize.org>).

el crecimiento de las fibras nerviosas en embriones de pollo. Las idas y vueltas y la obligación de pasar de incógnito ante la intolerancia, obligó a que se trasladara a Florencia por un breve período luego del cual volvió a Turín. Una vez terminada la guerra, en 1947 Rita aceptó una invitación de Viktor Hamburger para trabajar bajo su supervisión en la Universidad de Washington.

El grupo de investigación de Viktor Hamburger venía trabajando desde hacía años en temas de desarrollo embrionario y en 1934 habían cambiado de objeto de estudio, de los embriones de anfibios a los embriones de pollo, el mismo material con el que había trabajado Rita. En 1948 un doctorando de Hamburger, Elmer Bueker, hizo un experimento en el cual colocó porciones de tumores de ratón en embriones de pollo y comprobó como las fibras nerviosas sensoriales (no las motoras) crecían hacia el tejido tumoral y se introducían en él.

Rita Levi-Montalcini repitió estos experimentos en los cuales trasplantó tumores de ratón a embriones de pollo y observó que se inducía el desarrollo del sistema nervioso (y no sólo de las fibras sensoriales, sino también de los nervios simpáticos). Lo novedoso fue que la inducción no requería de contacto directo con las células tumorales por lo que dedujo que se trataba de un factor soluble; éste resultó ser el *factor de crecimiento neural*. Su efecto resultó ser muy potente: en sólo treinta minutos las fibras nerviosas reaccionaban ante concentraciones muy bajas de esta sustancia (figura 2).

Dado que para los siguientes trabajos de laboratorio, necesitaba utilizar cultivos celulares, Rita pasó un período en Río de Janeiro en el Instituto Biofísico de Brasil bajo la dirección de Carlos Chagas. Allí se reencontró y trabajó con Hertha Meyer, una especialista en cultivos celulares que había conocido en la Universidad de Turín (figura 3).

En 1953, luego de su retorno de Río de Janeiro, se sumó Stanley Cohen al grupo de investigación. Su formación bioquímica era la indicada para realizar la identificación del FCN. Como producto

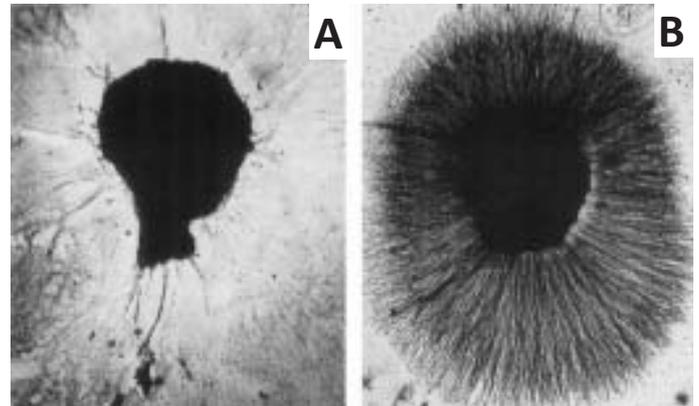


Figura 2: El clásico experimento hecho por Rita Levi-Montalcini que mostraba la influencia del FCN en el crecimiento y desarrollo de células nerviosas. Un ganglio sensorial es disectado de un embrión de pollo y cultivado en presencia de FCN. Después de 24 horas y con una concentración muy baja (10 ng/ml) las células nerviosas se dividieron y crecieron (B). En el caso de no agregar FCN (A) no se observó el mismo patrón de crecimiento y de hecho las células se fueron muriendo. Figura aparecida en *Scientific American* 1979, 240, p. 48.

de su trabajo se aisló un extracto nucleoproteico que poseía el factor inductor del crecimiento. Después de comprobar que se trataba de una sustancia termolábil, no dializable y sensible a las proteasas, llegaron a la conclusión que seguramente se trataba de una proteína. Bajo esta sospecha y por sugerencia de Arthur Kornberg¹, Cohen trató el extracto con veneno de serpientes (que posee enzimas nucleasas) para eliminar los ácidos nucleicos del extracto. Su sorpresa fue cuando observó que el tratamiento de control (es decir el que sólo poseía veneno) también inducía el crecimiento de las fibras nerviosas. Este hallazgo azaroso llevó a descubrir que también se encontraba esta sustancia en las glándulas salivares de ratones (vale la pena aclarar que el veneno de las serpientes es producido por glándulas salivares modificadas).

Recién en 1958 se pudo purificar esta sustancia a partir de extractos de glándulas salivales de ratones y desde 1971 se conoce que el FCN o NGF activo posee dos cadenas de polipéptidos similares de 118 aminoácidos cada una. Posteriormente se pudo ubicar el gen que codifica para este factor en el par cromosómico uno en humanos. El producto

It seemed that the tissue culture method might offer a new approach to the analysis of both problems. This method has several advantages: it permits the direct exposure of the ganglia to the tumor, thus excluding possible influences of the organism; furthermore, extracts of tumors can be easily tested, and other tumors and normal tissues can be screened for possible nerve growth-stimulating effects. Since the behavior of the spinal

Figura 3: Rita Levi-Montalcini trabajó con cultivos celulares, una técnica que por aquellos años pocos investigadores dominaban, entre ellos Hertha Meyer que trabaja en Brasil con Carlos Chagas. La figura muestra un extracto del trabajo⁵ en el cual se explican las ventajas que tenía utilizar cultivos de células en los experimentos que permitieron conocer más acerca del factor de crecimiento nervioso.

proteico a partir de este gen es un polipéptido de 307 aminoácidos que luego es clivado en las subunidades activas de 118 residuos. También se sabe que la secuencia de este gen está altamente conservada en humanos, ratones y pollos.

El *factor de crecimiento neural* fue la primera en descubrirse de una serie de sustancias conocidas actualmente como neurotrofinas y de todas estas seguramente el FCN es el más reconocido y estudiado. Todas las neurotrofinas son proteínas que participan en el desarrollo, diferenciación, crecimiento y supervivencia de las neuronas periféricas y del sistema nervioso central durante el desarrollo y la vida adulta. El descubrimiento de estas sustancias abrió nuevos campos de investigación vinculados con malformaciones del desarrollo, cambios degenerativos relacionados con la demencia senil y tumores.

Retornando a la vida de Rita Levi Montalcini, luego de este período de descubrimientos sobre los factores de crecimiento, asumió en 1958 el cargo de profesora. Cuatro años después estableció una unidad de investigación en Roma y desde 1962 y por ocho años dirigió el Centro de Investigación Neurobiológica de Roma, y desde 1969 hasta 1978 el laboratorio de biología celular. La Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos la eligió como miembro en 1968, nombramiento que hasta ese momento tenían sólo nueve mujeres.

Como reconocimiento al descubrimiento del factor de crecimiento neural, Rita Levi-Montalcini y Stanley Cohen, recibieron en 1986 el **Premio Nobel de Fisiología** (figura 6). Un año después recibió la Medalla Nacional de la Ciencia, premio que otorga el presidente de los Estados Unidos de

América por recomendación de la Fundación Nacional de la Ciencia (NSF). En 2006 se le otorgó el doctorado *«honoris causa»* por la Universidad de Turín (donde se graduara setenta años antes) y dos años después se le otorgó el mismo título en la Universidad Complutense de Madrid.

El ex presidente italiano, Carlo Ciampi, la designó senadora en el año 2001 (a la edad de 92 años) vitalicia de la República Italiana. Nunca se casó ni tuvo hijos. Defensora desde joven de los derechos de la mujer, se resistió al rol secundario impuesto a la mujer en la sociedad y dentro de la comunidad científica. Su trabajo continúa y actualmente preside una fundación² que ayuda a las mujeres africanas a recibir educación para así liberarse de la opresión religiosa y social.

por Pablo A. Otero
pabloadrianotero@gmail.com



Figura 5: Caricatura de Rita Levi-Montalcini realizada por Miguel Herranz. (Fuente: <http://freekhand.blogspot.com/2006/11/caricatures.html>).

Bibliografía

1. Cohen, S., R. Levi-Montalcini, and V. Hamburger. 1954. A Nerve Growth-Stimulating Factor Isolated from Sarcomas 37 and 180. PNAS. 40, no. 10: 1014-8.
2. Cohen, S. and R. Levi-Montalcini. 1956. A Nerve Growth-Stimulating Factor Isolated from Snake Venom. PNAS. 42, no. 9 (1956): 571-4.
3. Cohen, Stanley. 2008. Origins of Growth Factors NGF and EGF. Journal Of Biological Chemistry. Vol 283, Num 49.
4. Giudice, Giovanni. 2000. Entrevista a Rita Levi Montalcini «From a home made laboratory to the Nobel Prize» publicada en Int. J. Dev. Biol. 44: 563-566.
5. Levi-Montalcini, R., H. Meyer, and V. Hamburger. 1954. In vitro experiments on the effects of mouse sarcomas 180 and 37 on the spinal and sympathetic ganglia of the chick embryo. Cancer Research. 14, no. 1: 49-57.
6. Levi-Montalcini, R. and S. Cohen. 1956. In Vitro and In Vivo Effects of a Nerve Growth-Stimulating Agent Isolated from Snake Venom. PNAS. 42, no. 9: 695-9.
7. Levi-Montalcini, R. 1965, Tissue and Nerve Growth Promoting Factors. Biological Aspects of Specific Growth Promoting Factors. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 58: 357-60.
8. Levi-Montalcini, R. 1986. The Nobel Lecture. «The Nerve Growth Factor: Thirty-five years later» (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1986/levi-montalcini-lecture.html).
9. Levi-Montalcini, R. 1986. Autobiography (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1986/levi-montalcini-autobio.html).
10. Mora, Miguel. 2009. Entrevista a Rita Levi-Montalcini «Cuando ya no pueda pensar quiero que me ayuden a morir con dignidad» publicada en el Diario El País de España.

Figura 6: En 1995 el correo de Sierra Leona emitió una plancha con nueve estampillas para conmemorar los cien años de los Premios Nobel. En los sellos aparecían nueve mujeres premiadas entre ellas la Madre Teresa de Calcuta y Rita Levi-Montalcini.

