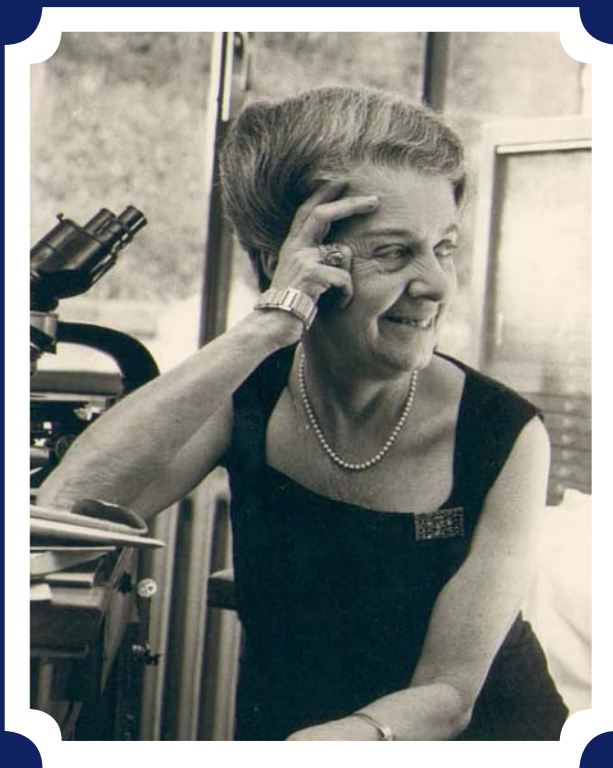




# *CuriosaMente*

*Ritratti inediti di Rita Levi-Montalcini*



a cura di Enrico Alleva, Paola De Castro e Mirella Taranto



# *CuriosaMente*

*Ritratti inediti di Rita Levi-Montalcini*

a cura di Enrico Alleva, Paola De Castro e Mirella Taranto

Roma, aprile 2009

Le immagini e le fotografie contenute in questo volume sono tratte dagli archivi personali degli autori e dall'archivio fotografico dell'Istituto Superiore di Sanità

Si ringrazia Cristina D'Addazio per il sostegno e la collaborazione alla realizzazione del volume.

*Progetto grafico e redazione:*  
Giovanna Morini, Alessandro Spurio

© Istituto Superiore di Sanità, 2009  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Sarebbe bello, Agatone,  
se la sapienza fosse fatta in modo da scorrere,  
se ci tocchiamo l'un l'altro,  
da chi di noi ne è più pieno a chi ne è più vuoto,  
così come nelle coppe l'acqua scorre attraverso il filo di lana,  
dalla più piena alla più vuota.  
Se le cose stanno a questo modo anche per la sapienza,  
apprezzo molto l'esser disteso accanto a te:  
penso infatti che sarò riempito, da parte tua,  
di una grande e bella sapienza.

*Platone*



## Indice

Una scienziata, una donna	
<i>Enrico Garaci</i> .....	v
La scienza non è un assoluto	
<i>Rita Levi-Montalcini</i> .....	xiii
<b>Ritratti inediti</b>	
Con Rita sugli altipiani del sapere	
<i>Enrico Alleva</i> .....	3
Cartolina illustrata	
<i>Luigi Aloe</i> .....	13
Una promessa appesa al muro	
<i>Pietro Calissano</i> .....	19
Col futuro negli occhi	
<i>Maurizio Pocchiari</i> .....	27
Straordinario cervello, magnifiche mani	
<i>Nora Frontali</i> .....	33
Ho conosciuto Rita...	
<i>Luciana Rita Angeletti</i> .....	41
<b>Rita Levi-Montalcini al rientro dagli USA</b>	
L'Istituto Superiore di Sanità	
<i>Giorgio Bignami</i> .....	49
Il Consiglio Nazionale delle Ricerche	
<i>Luigi Rossi Bernardi</i> .....	53
<b>Allegato</b> .....	57



## Una scienziata, una donna

*Enrico Garaci*

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma*

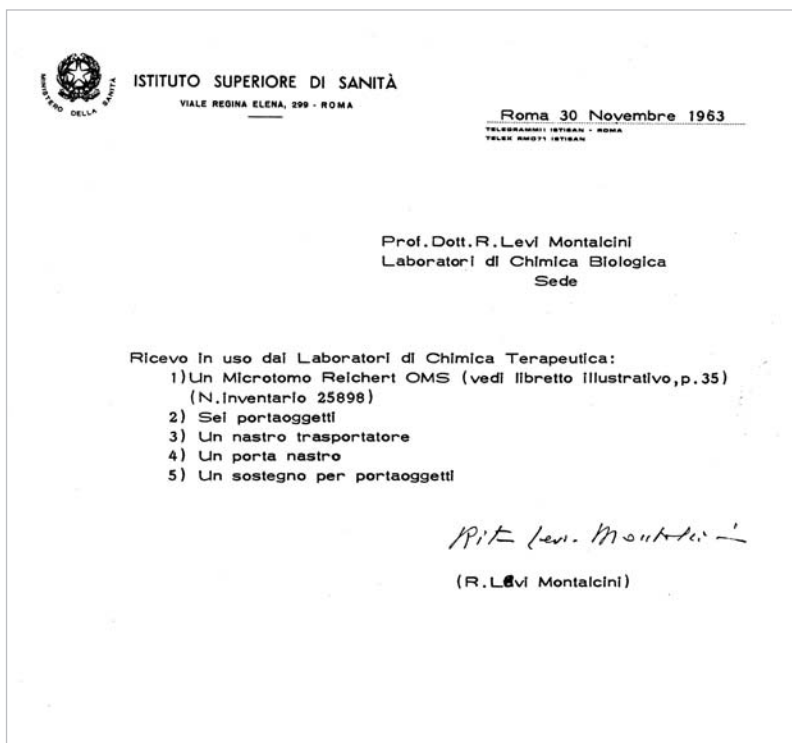
Un microtomo, sei portaoggetti, un sostegno per portaoggetti, un nastro trasportatore e un porta nastro. Questo chiese Rita Levi-Montalcini a Daniel Bovet che dirigeva, allora, all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Laboratorio di Chimica Terapeutica, per cominciare nel 1963 la sua attività. Ho ritrovato questa richiesta tra le carte conservate all'Istituto, a testimoniare la lunga trama che annoda Rita Levi-Montalcini alla nostra storia.

Una trama testimoniata anche dal ricordo di chi, pur lavorando con lei altrove, ricordandola ci racconta che il primo incontro con lei avvenne qui, tra queste mura in mezzo ai nostri strumenti.

I nostri laboratori furono i primi a ospitare il suo impegno al rientro dagli USA, dopo la guerra e l'onta delle leggi razziali, dandoci il privilegio di custodirlo e di fare ammenda delle spregevoli motivazioni che l'avevano allontanato.



Io però la conobbi più tardi, in quella che poi fu la sua casa per molti anni, il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), dove invocava uno spazio autonomo per la neurobiologia, che era allora solo un reparto del più ampio Laboratorio di Biologia Cellulare dell'Istituto. A quei tempi presiedevo il Comitato di biologia e medicina del Centro e insieme al Presidente di allora, Luigi Rossi Bernardi, decidemmo di fondare



*Lettera con la quale Rita Levi-Montalcini prende in carico parte della dotazione del Laboratorio di Chimica Biologica dell'ISS nel 1963*

l'attuale Istituto di Neurobiologia. Molto valse a convincerci la sua determinazione, le ragioni che lei instancabilmente portava avanti con intelligenza e tenacia. La incontrai quindi che lottava per quell'Istituto di cui fu davvero la musa ispiratrice. La sua battaglia non era soltanto una battaglia per uno spazio e un'autonomia di quel settore, ma anche una lotta per affermare ulteriormente l'identità delle neuroscienze che in quel periodo imponevano la loro forza conoscitiva e invadevano di nuova linfa tutto il sapere biomedico.

L'esplosione delle neuroscienze, infatti, era il frutto di costanti e faticose ricerche effettuate negli anni precedenti a cui aveva partecipato anche dall'America la stessa Rita. Ricerche che avevano mostrato come questa disciplina fosse in grado di fornire modelli capaci di disegnare realtà complesse ed estremamente ricche di stimoli, come ben sapeva chiunque attraversasse all'epoca quei filoni di ricerca illuminati ormai da luce nuova.

Erano gli anni Ottanta ed era passato già diverso tempo dal suo rientro in Italia. Il suo soggiorno all'ISS era ormai concluso e la sua affermazione come ricercatrice di fama internazionale e la sua carriera al CNR erano sempre più in ascesa.

Ma il ricordo che ho di lei non si limita a quello di un'ottima ricercatrice e di una creativa della scienza. Era impossibile incontrare Rita Levi-Montalcini e non scorgere una donna dagli occhi luminosi, curiosa della vita e del mondo, animata ogni volta che, nella discussione, si intrecciava l'etica con la scienza.

Il suo entusiasmo genuino, sincero di fronte alla ricerca, quel trasporto e quella felicità, che più volte lei stessa ha raccontato quando le trasformazioni cellulari dei suoi embrioni di pollo le raccontavano qualcosa di più sulle strutture nervose, non si sono mai limitati solo alla scienza. Con altrettanta passione e determinazione non si è mai risparmiata nelle battaglie contro le discriminazioni di genere, contro le disuguaglianze e contro tutti i pregiudizi e le culture che generano sofferenza.

La conobbi due anni prima che ricevesse il Premio Nobel e due anni dopo la ritrovai la stessa, ma con un'arma in più: una nuova e maggiore popolarità da mettere al servizio di vecchie cause. Sempre le stesse del suo cuore: l'affermazione del valore della conoscenza scientifica, la lotta contro le ingiustizie, l'amore per i giovani, destinatari elettivi e principali di tutti i valori più alti.

Il Nobel dunque per Rita non è stato un punto d'approdo, piuttosto un altro punto di partenza, uno strumento da usare per promuovere ideali di giustizia e di equità. Perché il lavoro paziente di una vita condotto nei laboratori, i tasselli della conoscenza rigorosamente assemblati potessero avere un altro effetto sul mondo e testimoniare attraverso le strade della conoscenza, che giustizia e uguaglianza non sono parole vuote.

Ho avuto il piacere di lavorare con lei, di provare da vicino quell'entusiasmo di cui tutti parlano quando contribuì agli studi sugli effetti del Nerve Growth Factor (NGF) in un ambito diverso da quello delle cellule nervose e provammo a osservare l'azione

del fattore di crescita nel nostro campo d'azione e cioè quello immunitario. Sperimentammo così l'ipotesi che questo fattore di crescita fosse anche un fattore critico essenziale per la sopravvivenza dei linfociti B della memoria immunitaria e scoprimmo che, facendo esperimenti *in vivo* sui topi, in assenza di questo fattore, i linfociti B andavano in apoptosi, cancellando così la memoria immunitaria verso gli antigeni.

Più tardi, in un nostro lavoro pubblicato sull'AIDS, mostrammo anche come, nel caso di macrofagi infettati con l'HIV, questo fattore protegga la cellula stessa dall'apoptosi. Data l'importanza che il macrofago riveste nell'infezione da HIV come potente "reservoir" del virus stesso, sono stati effettuati ulteriori studi che hanno dimostrato che gli anticorpi contro l'NGF determinano l'apoptosi dei macrofagi infettati e la distruzione del virus. Tutti risultati che sono andati poi, nella direzione di mostrare l'importanza dinamica di questo fattore nell'organismo umano.

Ma se questo fu il punto esatto in cui la incontrai sul sentiero scientifico, in altri incroci, tempo dopo, trovai lo stesso entusiasmo e la stessa partecipazione a intraprendere nuove battaglie. Con la saggezza di chi ha a cuore la qualità degli obiettivi e il bene della collettività non ha risparmiato né critiche né plausi alle azioni politiche, a seconda che aiutassero o danneggiassero la crescita della ricerca scientifica del nostro Paese, e indipendentemente dalla parte da cui esse provenivano.

## *CuriosaMente*

Il mio filo con Rita continua ad allungarsi quindi ormai da molto tempo. Dai tempi del CNR fino a oggi che ha festeggiato con noi i settant'anni di vita del nostro Istituto e dove l'ho ritrovata nelle battaglie per i finanziamenti alla ricerca e nella disponibilità che ancora oggi continua a concedere a tutti noi che ci occupiamo di scienza.

Le testimonianze che abbiamo voluto raccogliere sono un omaggio a una donna che con la sua vita racconta anche una parte della storia di questo Paese, delle sue lotte e delle sue sofferenze che hanno tutte un denominatore comune: passione e dedizione. Sono brevi ritratti che ci restituiscono una donna qual è oggi Rita: un'enorme riserva di energia e di passione per la vita come solo chi ama la conoscenza può provare, con una curiosità e un trasporto anche squisitamente umano che è la ragione dell'affetto che traspare da tutti



*Il Presidente dell'ISS Enrico Garaci e Rita Levi-Montalcini durante la Celebrazione dei 70 anni dell'ISS nel 2004*



*Due Premi Nobel, Paul Greengard e Rita Levi-Montalcini all'ISS, in occasione dell'accordo di collaborazione Italia-USA, Roma, 28 luglio 2003*

questi ricordi: un intreccio di sguardi. Occhi che ha incontrato al suo rientro in Italia, alcuni dei quali ancora oggi la guardano da vicino. Tutti ci restituiscono una scienziata e poi una donna capace di una curiosità infinita, una “curiosa mente” con un desiderio di conoscere tutto ciò che osservava al microscopio e tutto quello che spiegava il mondo, la vita, gli uomini.

Con la pazienza di un artigiano Rita Levi-Montalcini ha costruito la trama di ciò che la letteratura scientifica ci avrebbe un giorno restituito nella descrizione del fattore di crescita, quella citochina, quel messaggero delle cellule neuronali che avrebbe rotto il paradigma scientifico tradizionale per disegnare un nuovo scenario che aiuta a una maggiore comprensione del cervello, della mente e dei suoi meccanismi.



## La scienza non è un assoluto

*Rita Levi-Montalcini*

Fino alla metà del secolo scorso non era ancora possibile parlare di scienza neurobiologica, ossia di una scienza che si occupasse dei molteplici aspetti del sistema nervoso. Agli inizi degli anni '50 la disciplina biologica oggi nota come neuroscienza era quasi inesistente. Un notevole progresso è avvenuto negli ultimi decenni quando aree di ricerca sul sistema nervoso, che in passato erano indipendenti l'una dall'altra, si sono fuse e hanno dato origine alla disciplina oggi nota come neuroscienza. Questo ha sollecitato gli studiosi del settore a sconfinare dal proprio campo e a interessarsi non soltanto dei risultati propri, ma anche a quelli delle aree limitrofe. Il confluire nel campo delle neuroscienze di un numero crescente di ricercatori ha dato motivo di speranza e di fiducia sugli sviluppi di questa disciplina che ha rappresentato la porta d'ingresso e la *condicio sine qua non* per la conoscenza della struttura e funzione del prodotto finale: il sistema nervoso.



A quanti oggi ritengono che si debba arrestare l'avanzata del progresso scientifico si deve far presente che la conoscenza è il più alto privilegio degli appartenenti alla specie umana. Tuttavia, l'attività scientifica, in quanto attività umana, è soggetta alla legge etica: la scienza non è un assoluto alla quale tutto deve essere sottomesso, compresa la dignità dell'uomo. Se non è pensabile, né accettabile arrestare il progresso della ricerca scientifica, è tuttavia obbligatorio un controllo sull'uso e sulle modalità di applicazione delle scoperte scientifiche e tecnologiche: controllare ma non proibire.

Gli scienziati non detengono, ovviamente il monopolio della saggezza. La soluzione dei problemi che affliggono l'intero genere umano, fino a porne in pericolo la sopravvivenza, spetta in pari



misura a filosofi, uomini di religione, educatori e appartenenti ad altre discipline. Il legame tra scienza e morale deve essere consolidato, soprattutto se gli scopi della scienza sono perseguiti nella difesa della vita dell'individuo, come prescritto nel Giuramento di Ippocrate.

*Rita Levi-Montalcini riceve  
il Premio Nobel (Stoccolma, 1986)*

## Ritratti inediti



## Con Rita sugli altipiani del sapere

*Enrico Alleva*

Il mio primo ricordo di Rita, come lei ha raccontato a tanti suoi eminenti amici, è stato sulla soglia della sua bella casa romana di viale di Villa Massimo, a pochi palazzi di distanza da quello dove abitavo con i miei genitori. Ero un adolescente “spilungone” ed esordii con: “Signora, credo che lei abbia il mio rapace”.

Oltre a “grattugiare” pasticche di tiroxina in bacinelle contenenti girini (per produrre “mostri sperimentali” e ranocchiette dalle forme più bizzarre), “riparavo” uccelli feriti come attività dilettantistica. Il rapace si era fermato nei pressi dell’attico di Rita e Paola, lussureggiante serra dove avrò modo di assaporare meglio tanto del suo intuito, sapienza e calorosa cordialità e che diventerà per me un luogo familiare, un luogo di calda accoglienza, un riparo nei momenti del dubbio e delle difficoltà. Il nostro primo “dibattito scientifico” si imperniò sul fatto che, sebbene gli uccelli siano provvisti di scarsa e rudimentale cor-

teccia cerebrale, essi siano ciononostante in grado di esprimere comportamenti complessi: qualche volta anche di “giocare”, capacità questa considerata in quegli anni caratteristica invece dei mammiferi.

Quel primo pomeriggio, che doveva così profondamente segnare tutte le mie scelte successive, fu davvero radioso: Rita mi esaminò con affetto, ben più interessata a me e alle mie bizzarre attitudini nei confronti della biologia evolucionistica che a raccontarmi di lei. Le ore trascorsero velocissime, caratteristica questa quasi magica del mio (e dell'altrui) rapporto con Rita: il tempo che si fa scienza e narrazione, in un esaltante e mai banale discorso che sobbalzava da nuovi dati scientifici all'attualità della scienza, della cultura, dei libri: non di rado toccando le novità della poesia, o delle arti visive.

Accanto a noi, custode e testimone del nostro discorso, c'era la sorella gemella Paola. Un angelo custode della nostra intimità a tre: tra le lussureggianti piante del loro salotto, di fronte a una televisione regolarmente malfunzionante, e a un'ammonite dalle fattezze ultraterrene, le mie ore di giovanotto, poi di giovane adulto, prendevano forma. C'erano sempre allegria e irriverenza a farci da compagne, anche nelle ore, durissime, della malattia di mia madre, quando Rita, con la sua amica Marcella Nazzaro, prese in mano la situazione: e, al solito, la risolse, anche se i medici ancora non hanno saputo spiegarmi il perché (la diagnosi non era infatti così infausta, mia madre vive ancora).

Osservavo in quel primo incontro questa signora così elegante, ma così competente: non potrò mai scordare il mirabile bracciale dalle fattezze dell'Antico Egitto che accompagnava i gesti mobilissimi della sua mano vivace, dai movimenti brevi. Mi si rivelò: "Insegno Zoologia negli Stati Uniti". Scoprii poi da mio padre e da Nora Frontali (era lei che le aveva dato il nostro numero di telefono, essendo io coetaneo e amico del figlio Andrea di Nora e Bibo Toschi) che avevo incontrato la più famosa scienziata italiana dell'epoca, uno dei ricercatori più in vista a livello mondiale.

Entrò dunque repentina, ma profonda, nella mia vita: e non mi lasciò più. Non ci fu un suo viaggio a Roma, nella sua vita divisa tra Stati Uniti e Italia, nel quale non mi consigliasse, o mi regalasse, un libro di neurobiologia o di biologia evoluzionistica. Nel ritorno successivo il libro era sempre oggetto di discussione e di approfondimento; in questo ho avuto l'enorme fortuna di avere una madrina così di eccezione, che con tanta cura e sapienza (e coscienza) mi ha fatto il dono di educarmi.

Negli anni, spesso a Roma teneva conferenze presso istituzioni pubbliche, ma anche teatri. Non mancò mai di preavvisarmi, così che i progressi delle sue ricerche mi divennero familiari via via che crescevo. Un episodio fu importante: la presentazione, a via Bocca di Leone a Roma, di un suo libro che ha profondamente segnato la mia crescita culturale: si tratta de "Il messaggio nervoso", di cui mi fece dono, che presentò con Giuseppe Moruzzi e Pietro Angeletti in un tiepido pomeriggio primaverile.

Non potevo non mancare di discutere con lei il momento della mia preparazione della tesi di laurea: con quel suo tono sempre ironico, certamente mai troppo irriverente (ma ugualmente sarcastico) nei confronti dell'accademia italiana, mi trasmise la sua preoccupazione che io "cadessi preda" di qualche locale baronia. Rendendosi conto che nei suoi laboratori non esistevano competenze specifiche per la biologia del comportamento, mi chiese semplicemente di farle sapere il nome del mio potenziale relatore di tesi, facendomi capire che la sua approvazione non sarebbe stata affatto automatica.

Arrivai timidamente a via Romagnosi, ricordo lo sguardo kennediano di Piero Calissano, e discutemmo con lei della mia tesi, mentre nel corridoio sussurravano ultracentrifughe dalle forme marziane, tra provette e soprattutto suoi ordinati vetrini, che racchiudevano bellissime sezioni longitudinali di embrioni di pollo, dei suoi primi esperimenti sul sarcoma, nonché le prime dimostrazioni degli effetti anti-apoptotici del Nerve Growth Factor (NGF), un pezzo di storia davvero rilevante della medicina contemporanea. Un mobile in legno, elegante; uno scrigno di istologica bellezza che sempre la seguirà nei suoi studi luminosi e traboccanti di piante dalle foglie lucide, curatissime.

Quando seppe che l'Istituto presso il quale avrei svolto la tesi era diretto dal genetista Giuseppe Montalenti, suo amico, mi confortò con un "Montalenti è un gentiluomo". Avevo dunque avuto il suo *placet*. Terminata la mia tesi, con Montalenti decise-

ro che il luogo dove avrei potuto perfezionarmi sarebbe stata la Scuola Normale Superiore di Pisa. Assieme a Daniel Bovet (che mi aveva firmato la tesina sulla genetica del comportamento del colombo), mi scrissero le tre lettere di presentazione che la Scuola richiedeva. Quella di Rita fu davvero calorosa e diceva molto di quanto lei avesse generosamente fatto per la mia educazione scientifica e personale.

Perché Rita per me è stata, è e sarà soprattutto un'amica, una maestra di vita, oltre che una maestra di scienze praticate. Non certo l'austero professore cui chiedere la lettera di "raccomandazione", bensì l'irraggiungibile *role model* cui ispirarmi nei momenti difficili, come nelle spicciole quotidianità.

Con il suo entusiasmo contagioso mi ha sempre piacevolmente trascinato in imprese che all'inizio sembravano impossibili. E quel giorno non telefonò ma venne. Era un pomeriggio afoso di un luglio romano, io rientravo in Istituto dopo una doccia rinfrescante a casa, a pochi isolati dal laboratorio. Mi aspettava in corridoio, Gino de Acetis me lo disse quando arrivai, di fronte all'ascensore. Giorgio Bignami era asserragliato nella sua stanza, con il condizionatore a temperature polari (uno stile "frigorio" evidente reminiscenza dei suoi trascorsi californiani a Berkeley). Rita mi aspettava in piedi, nessuno l'aveva notata.

Non mi fece neppure parlare (Bignami aveva avvisato il Prof. Amilcare Carpi, che si era subito precipitato per salutarla), estrasse dalla sua capiente borsa nera la fotocopia di un articolo di due



autori svedesi (Bing e Poulsen), che dimostravano come nei topi uno stato comportamentale alterato potesse far rilasciare in circolo la renina, un agente biologico contenuto nelle loro ghiandole salivari (come l'NGF); di qui la sua intuizione, che aprì un filone di ricerca molto originale, e una serie di fortunatissimi lavori che, a partire dal quel 1980, hanno permesso a Luigi Aloe e a me di caratterizzare il ruolo dell'NGF come regolatore di molti pattern comportamentali, soprattutto sociali, prima nell'animale da esperimento e poi nell'uomo. Ancora oggi, decine di laboratori in tutto il mondo lavorano seguendo questa intuizione di Rita, e i dati più promettenti riguardano la possibilità di utilizzare le neurotrofine per mitigare i sintomi terribili della sofferenza mentale nella depressione, problema in crescita che affligge principalmente il sesso femminile, e che causa poco meno di un milione di suicidi all'anno in tutto il mondo.

Faccio parte di una fortunata generazione che ha potuto scegliere in quale istituzione costruire il proprio laboratorio. Quando mi venne offerta una posizione all'Istituto Superiore di Sanità, e quasi contemporaneamente alla Scuola Normale di Pisa e in un'Università romana (grazie a uno zio intenzionato a "scommettere" su di me), il giudizio di Rita fu fermo: "Il laboratorio di Giorgio Bignami è quello giusto per te", per la sua fama all'estero (venne fondato da Daniel Bovet) ma anche per le doti umane e morali di Giorgio, che ha già affrontato con così tanta palese capacità di spirito delle prove molto dure nel-

la propria vita. Fu un'indicazione davvero importante, e devo moltissimo a Rita per aver così saggiamente indirizzato la mia scelta così delicata.

Cos'è stata, in fondo, Rita Levi-Montalcini per me? Un'amica? Una maestra? Un irraggiungibile esempio di dedizione al lavoro, durissimo ma splendido, della scienza? Una compagna di una strada con salite ripidissime, con vette in cui è inumano inerpicarsi, ma dalle quali si possono scorgere sfolgoranti Paradisi di verità scientifica? È stato tutto questo, ma anche molto di più. È stata e sarà sempre la mia, la nostra, irripetibile Rita.

*P.S.* Non potrò mai scordare la sua velocissima telefonata in cui mi diceva che “aveva avuto il Premio con Stan”, né il suo eccitato racconto del ritorno dal famoso “Convegno di Monterey”, dove “tutti si chinavano a raccogliere invisibili fazzoletti che io non avevo lasciato cadere”, chiara dichiarazione dei “pari” che qualcosa di importante stava per accadere.



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**Laboratorio  
di  
Biologia Cellulare**  
Laboratory of Cell Biology

00196 Roma

via G. Romagnosi 18/A  
telefoni  
3610991/3611402/3611400/3610997/3610993  
telegrammi Labicell

23 Nov. 1984

Caro Enrico,  
però da non ci vestremo in prima  
sfera in partenza - Vi mandiamo  
sotto lettera scritta a V. Sin 1983  
per la tua candidatura al Democrazia Social.

Con i più cordiali saluti e auguri  
per un viaggio e di successo.

P.L.

*Nota di accompagnamento alla Lettera di presentazione  
di Rita Levi-Montalcini a Enrico Alleva*



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Istituto  
di  
**Biologia Cellulare**  
Institute of Cell Biology

00196 Roma

via G. Romagnosi 18/A  
telefoni  
3610991/3611402/3611400/3610997/3610993  
telegrammi Labicell

Prof. H. Van der Loos  
President of the Swiss Chapter of IBRO  
Institute of Anatomy, University of Lausanne  
Rue du Bugnon 9  
1011 Lausanne CHUV  
Suisse

Nov. 20, 1984

Dear Prof. Van der Loos:

I am writing this letter in connection with the application submitted by Dr. Enrico Alleva as a candidate for the 1985 Drs. C. and F. Bemuth Swiss Medical Research International Award for young investigators in the Neurosciences.

I have known Dr. Alleva ever since he was a student in the Department of Biology of the University of Rome and I followed then with great interest the beginning of his scientific activity which he pursued first at the University of Pisa and then in Rome.

During all these years I had very frequent occasions of meeting with Enrico and of being informed by him on the progress of his behavioural studies first in birds and then in rodents. In all honesty I wish to say that never before, in my long experience with students and young investigators in the United States and then in Italy, I met a more dedicated and talented young scientist than Dr. Alleva. The extensive and most valuable investigations that he already published, in spite of his young age, testify for his high level productivity, which results from a natural scientific talent joined with an incredible perseverance in performing most rigorous experiments which meet the most scrupulous requirements of first rate behavioural science.

Almost one year ago we undertook a joint research project which needed a dual neurobiological and behavioural approach. The object of this investigation which is at present still in progress, was the study of the relationship between the mouse aggressive behaviour and its NGF blood level. The working hypothesis was that the very high NGF content in the sub-maxillary salivary glands of adult male mice may become available through release into the blood to the fighting mouse. In order to test this hypothesis

*Lettera di presentazione di Rita Levi-Montalcini per Enrico Alleva*

**Istituto  
di  
Biologia Cellulare**  
Institute of Cell Biology

folio n. 2 del

we resorted to the technique of provoking aggressive behaviour by isolating individual mice for a 3-4 week period in small cages. Soon after they are placed again with other mice they exhibit a most aggressive behaviour, which results in powerful attacks on each other. Determinations with the in-vitro bioassay and the RIA of the NGF content into the blood plasma (the plasma was collected immediately after the attacks from the orbital venous plexus) showed a very high NGF content which persisted up to 4 hours after the aggressive attacks. Since under normal conditions the NGF blood content is below the level detectable with the in-vitro test and the RIA, these findings verified in hundreds of experiments give unequivocal evidence for a correlation between aggressive behaviour and release from the mouse salivary glands of NGF into the blood plasma.

The contributions of Dr. Alleva who masters the most sophisticated behavioural techniques was invaluable, and I credit to him the success of these experiments which answer a long debated and until now unsolved problem of the functional significance of the very high NGF synthesis and storage in the mouse submaxillary salivary glands.

On the basis of my long acquaintance with the candidate and of my very high opinion of his scientific contributions and potentiality I very warmly recommend him for this most prestigious award.

With best greetings and regards.

*Rita Levi-Montalcini*  
Rita Levi-Montalcini

*segue... Lettera di presentazione di Rita Levi-Montalcini per Enrico Alleva*

## Cartolina illustrata

*Luigi Aloe*

Rita Levi-Montalcini travolse la mia vita nel 1968 come un uragano. Erano gli anni in cui lei cercava nuove ipotesi per sperimentare le azioni del fattore di crescita che aveva consacrato la sua fama in America. Era tornata da qualche anno nel nostro Paese, mantenendo comunque il suo incarico e il suo laboratorio a Saint Louis.

La incontrai all'Istituto Superiore di Sanità. Cercava qualcuno capace di allevare insetti. C'era un dogma allora da infrangere: l'NGF secondo le acquisizioni disponibili era una sostanza che agiva solo sul sistema nervoso, appunto "Nerve Growth Factor". E solo su quello periferico, neanche quello centrale. Cosa sarebbe stato di questa molecola, quale ruolo avrebbe giocato nelle neuroscienze, quale il suo destino scientifico? Per l'uragano Rita Levi-Montalcini questi dubbi erano abbastanza. Abbastanza per passare ad altro. Ma se forse, se avesse funzionato sugli inverte-

brati, per questa molecola si sarebbero aperte nuove frontiere. Quest'acquisizione avrebbe aumentato la sua importanza, avrebbe rivelato la sua dinamicità. Ne avrebbe fatto un prototipo per un'intera classe dirigente (le neutrofine) che avrebbero sconvolto negli anni successivi le precedenti visioni sui neuroni e sul cervello. Nuovi scenari di ricerca avrebbero potuto essere esplorati e questo fattore avrebbe potuto acquistare una maggiore importanza scientifica. Soprattutto di fronte a chi l'aveva scoperto, la cui sete di conoscenza non si arrestava mai.

Era chiuso un ciclo o se ne apriva un altro?

Di certo non sapevo, mentre entravo nella sua stanza, che con lei sarei rimasto quarant'anni, che l'avrei accompagnata a Stoccolma e che gli studi sull'azione dell'NGF sugli invertebrati avrebbero occupato gran parte della mia vita, che gran parte della mia vita l'avrei passata a cercare di contribuire a tradurre quell'acquisizione teorica in un risultato clinico.

Entrai e, come un uragano, mi travolse. Parlò ininterrottamente, mentre lavorava con i suoi topolini trattandoli con una perizia che raramente avevo visto in altri ricercatori.

Sei mesi in America ad allevare blatte. Questa fu la sua proposta. Prendere o lasciare. Io allora lavoravo a Perugia ed ero un tecnico precario. Avevo poco da perdere e tutto da guadagnare. Venivo dalla Calabria e, a dir la verità, di speranze non mi sembrava di averne molte. Però volevo vivere. La ricerca mi appassionava. Anche se sopra la lente del microscopio gli occhi allora non erano ancora i

miei. Avrei comunque visto i laboratori americani, un altro mondo, un'altra vita. E così mi ritrovai con lei su un volo per gli Stati Uniti. Un abisso ci separava, davvero un abisso. Lei, la scienziata torinese, colta, elegante, raffinata, e io un tecnico precario, figlio di un pescatore calabrese, arrivato fin là ad allevare per lei le blatte.

Quell'abisso pian piano si ridusse. Ci volle tempo. Molto tempo. Passai giorni interi senza mai poter conversare davvero con lei, e non certo perché lei non si concedesse, piuttosto perché intorno a lei si stringeva sempre un cerchio di allievi, di persone, un mondo, insomma, che da sempre le apparteneva e che a me non apparteneva ancora.

Ma Rita Levi-Montalcini in laboratorio era una forza della natura e non un soggetto da passerella scientifica. Non le è mai sfuggito nulla di ciò che accadeva tra i banconi. Non ha mai atteso i risultati dalla scrivania. E neanche le persone gli sfuggivano, nessuna. Non le ha mai valutate per il ruolo o per la classe sociale, ma solo per ciò che sapevano fare o per la luce che si accendeva nei loro occhi davanti alla scienza. Inoltre, lei ha sempre amato le persone, è stata sempre umanamente curiosa di chiunque avesse incrociato la sua strada. E così, a un certo punto, l'ho incontrata davvero. E mi diede un'occasione, quella della vita.

Ebbi così una maestra eccezionale. Al posto dei canonici corsi di laurea, master e specializzazioni, ebbi l'insegnamento di una donna instancabile che, oltre al suo sapere, mi trasmise la sua passione, la curiosità assoluta con cui divorava la vita.



Mi aiutò a crescere anche l'essere libero dagli obiettivi di carriera, il poter esercitare la scienza per se stessa perché davvero fu lunga la strada per arrivare.

Se penso a Stoccolma, all'eleganza di Rita Levi-Montalcini, alla sua grazia, ammirata da tutti a quei giorni, che precedettero e seguirono il Premio Nobel, a me sembra ancora un sogno l'essere stato accanto a lei in quel tempo straordinario.

E non so collocare il momento preciso in cui io diventai un suo utile collaboratore, in cui diventai quello che più a lungo lavorò sulla sua creatura, l'NGF, perché potesse entrare nelle corsie degli ospedali, perché si potesse tradurre in terapia, in sollievo per i malati. Fu proprio una ragazza calabrese la prima a essere curata per una lesione alla cornea, dieci anni fa, con l'NGF, e dentro di me ne fui felice. "A Luigi Aloe, il primo scienziato di Amantea", mi scrisse una volta in una cartolina. Poi un giorno quando le attribuirono il Premio Feltrinelli, lei decise di destinarlo a borse di studio per giovani calabresi.

Rita Levi-Montalcini è così. Non conosce razze, origini, né confini. Lei, che per l'odio razziale è stata costretta a portare il suo ingegno dall'altra parte del continente. Lei conosce solo l'intelligenza, ciò che la curiosità che accende lo sguardo sa dire di chi ha davanti.

Rita Levi-Montalcini è questa forza della natura che non ha mai tenuto un risultato nel cassetto, che mi chiamò un giorno in America per dirmi di inviargli in due giorni i risultati di os-

servazioni che avevo in corso. Lei doveva andare a Strasburgo e desiderava la documentazione subito, senza se e senza ma. Non c'erano email, non c'erano diapositive, non c'era nulla di ciò che abbiamo oggi ma i dati arrivarono puntuali a Strasburgo.

Sono stati anni e sono ancora anni straordinari vicino a una grande scienziata come lei.

Anche il suo lato umano è piacevole da ricordare. La particolarissima ricetta del suo gelato e, durante il periodo americano, il gusto tutto piemontese delle sue pietanze a base di tartufi. La ricordo insieme alla sorella Paola, nell'impegno comune per la Fondazione per l'Africa. Un impegno dedicato alle giovani donne africane, a quelle più bisognose, convinte entrambe, che la cultura e la conoscenza fossero la vera arma di riscatto per superare la miseria e la sofferenza.

Sempre in prima linea, con impegno e passione civile nella vita come nella scienza. Con la forza di un uragano.



## Una promessa appesa al muro

*Pietro Calissano*

“Imagination is more important than knowledge”. Era questa la frase scritta sulla parete del suo laboratorio all’Istituto Superiore di Sanità, dove la incontrai per la prima volta. La celebre frase di Albert Einstein campeggiava sul muro ed era testimone di tutti i suoi esperimenti di quegli anni. Immaginazione, fantasia e intuizione coniugate insieme al metodo sperimentale in un cocktail di difficile equilibrio. Credo siano stati proprio questi ingredienti ad accompagnare, a guidare le intuizioni di Rita Levi-Montalcini, a farle percorrere quella strada che l’ha portata verso Stoccolma, insieme alla sua tenacia e determinazione e a un lavoro costante. Di lei mi colpì prima di tutto quella capacità di dare spazio all’immaginazione, di prendere in considerazione anche le ipotesi più azzardate, purché alla base di quella intuizione vi fosse la possibilità di verificarla sperimentalmente. Quella frase, in fondo, era una promessa per me

che non conoscevo Rita, che in seguito avrei verificato vedendola lavorare, con la semplicità e l'eleganza di chi va dritto al nocciolo delle cose e mi indicava un percorso d'indagine che valesse la pena per me iniziare.

Ad accettare la sua offerta di una borsa di studio, mi convinsero, soprattutto quella libertà, quella spregiudicatezza, quella totale curiosità del mondo che non voleva dettami, non voleva regole precise, strade già segnate. Quei modi così lontani dalla comunità scientifica italiana abituata a muoversi dentro sentieri battuti, il più delle volte già tracciati.

Forse erano gli anni passati in America ad averla educata a un altro linguaggio, a un altro modo di approcciare le cose, ma la sua spregiudicatezza in materia di scienza si traduceva nella libertà, per chi stava con lei, di lasciare il pensiero libero anche di sbagliare sapendo che talvolta nella ricerca emergono scoperte anche casuali da ipotesi apparentemente azzardate.

Rita veniva da Saint Louis, dove aveva pubblicato sulle più prestigiose riviste scientifiche ed era già molto nota nel mondo americano. Eppure quando, appena laureato, partii da Genova per incontrarla, lei stessa venne guidando la sua automobile a prendermi sotto il mio albergo, nonostante facesse un caldo torrido, per portarmi immediatamente al suo laboratorio. "Imagination is more important than knowledge". Dopo quell'incontro, durante il quale Rita mi riassunse rapidamente le sue ricerche, che erano culminate nella scoperta del Nerve

Growth Factor (NGF), accettai l'offerta di una borsa di studio con l'incarico di studiare il meccanismo mediante il quale l'NGF fa crescere le fibre nervose.

Ero stato studente di medicina all'Università di Genova, ma durante un internato in ospedale, davanti a un giovane che si andava spegnendo per una leucemia, capii che non avevo il necessario distacco per fare il medico. Con la presunzione, e forse anche un po' l'innocenza che ti regala la gioventù, mi trasferii in un Laboratorio di ricerca di Biochimica della stessa Università con l'idea di cercare le cause e magari la cura di qualche malattia grave che affligge l'uomo. Per molti anni non ho saputo, prima che Rita scrivesse "L'elogio dell'imperfezione", che anche lei era stata segnata nello stesso modo dalla sua esperienza di medico e che con lo stesso spirito si accostò alla ricerca.

Iniziiò, dunque, così la mia avventura scientifica insieme a Rita. Sperimentai direttamente come ogni acquisizione importante cancelli un precedente paradigma, dentro il quale progressivamente si costruisce il sapere.

A suo modo anche l'ipotesi e la successiva dimostrazione dell'esistenza dell'NGF, infatti, erano state una specie di rottura di un paradigma. Per la prima volta veniva dimostrato che la sopravvivenza delle cellule nervose e la crescita da queste delle fibre nervose, dipendeva da una sostanza, di natura ancora da identificare: l'NGF che veniva liberato dalle cellule circostanti per "guidare" le stesse fibre nervose verso di loro.

Durante gli anni del mio lavoro insieme a lei le biotecnologie progredivano in modo impressionante e insieme a loro mutava anche il mio modo di concepire la scienza. All'inizio la mia attività di ricerca era improntata a un modello strettamente riduzionista: l'analisi del semplice per la costruzione del complesso. Valeva una frase di Jacques Monod che la stessa Levi-Montalcini mi disse un giorno: "ciò che vale per un batterio vale anche per un elefante, e poiché è più facile studiare il primo meglio del secondo, meglio studiare gli organismi più semplici ed estrapolare le osservazioni ai più complessi". Questa strategia scientifica ha fruttato un enorme numero di scoperte come la messa a punto dei farmaci più importanti, la decodificazione del DNA, la comprensione di come una cellula si moltiplica e metabolizza, l'identificazione dei geni che provocano il cancro e un numero incredibile di altre acquisizioni del sapere. La stessa scoperta dell'NGF è il frutto di studi sugli embrioni di pollo o su colture cellulari. Tuttavia con i decenni è emerso sempre più chiaramente che gli organismi nel loro insieme sono spesso l'espressione di sistemi non-lineari che in termini più semplici possiamo riassumere secondo il principio che una somma di quantità genera spesso una nuova qualità. Nel caso dell'NGF, ad esempio, il suo ruolo funzionale si va sempre più allargando, in modo imprevedibile, rispetto a quello che era emerso dalla sua scoperta.

In altri ambiti, possiamo oggi affermare che anche se conosceremo tutte le più recondite proprietà dei neuroni non saremo in grado di dedurre da queste come emergono funzioni

come il pensiero, le emozioni, la coscienza. Definiamo queste proprietà, appunto, come emergenti, cioè imprevedibili sulla base delle conoscenze che abbiamo su un determinato sistema biologico.

Io stesso iniziai la mia attività di ricerca da riduzionista convinto ed ero certo che qualsiasi processo mentale potesse essere ridotto alla pura espressione di attività neurali. Solevo affermare che se Freud nascesse oggi farebbe il neurofisiologo, tuttavia, penso che certe funzioni cerebrali siano così complesse che debbano essere affrontate e studiate con un approccio inter- e multidisciplinare i cui esiti sono imprevedibili.

La scoperta dell'esistenza dell'NGF, come accennavo prima, è stato un altro esempio della dimostrazione del ruolo della complessità anche in sistemi relativamente semplici. Questo fattore ha mostrato l'esistenza di una nuova classe di molecole che sono state definite fattori di crescita. Oggi si conoscono almeno un centinaio di fattori simili che hanno azione su tutte le cellule dell'organismo. Credo che la scoperta dell'NGF si possa assimilare a quella dell'esistenza del primo ormone o della prima vitamina. Fattori di crescita, ormoni e vitamine rappresentano nel loro insieme quello che i biologi definiscono "messaggeri extracellulari" cioè sostanze che circolando nell'organismo fungono da sistema di comunicazione fra organi e tessuti. Ciò accade sia nel corso dello sviluppo dell'organismo sia quando questo si è sviluppato e deve funzionare e rispondere



all'ambiente. In particolare l'NGF era stato scoperto per la sua proprietà di far crescere le fibre di cellule nervose del sistema nervoso periferico. Oggi sappiamo che svolge un ruolo molto importante anche nel cervello e che una sua carenza può provocare numerose disfunzioni fra le quali anche, in certi casi, il morbo di Alzheimer.

Intanto con il tempo è un nuovo scenario quello che si apre sulle tecnologie che supportano la ricerca e i ricercatori: solo per determinare la struttura primaria dell'NGF, la sua sequenza aminoacida, è stato necessario isolare 1 grammo di NGF con il sacrificio di migliaia di topi. Oggi lo stesso lavoro si può fare con una milionesima parte della stessa sostanza e con molte meno energie anche in termini di risorse umane.

È stata una rivoluzione davvero quella delle tecnologie.

Al tempo in cui, appena laureato, fui arruolato nel piccolo gruppo di lavoro di Rita, il gene era ancora un oggetto puramente teorico e l'idea di una sua clonazione assolutamente impensabile. Oggi la clonazione di un gene può essere fatta anche da un bravo studente per la sua tesi di laurea.

Rita, la sua persona, la sua attività scientifica rappresentano due aspetti fondamentali, interconnessi delle scienze biologiche: è attualmente la migliore testimone dei progressi nel campo biomedico a partire da metà del secolo scorso e allo stesso tempo ha fornito un contributo determinante a questi progressi.

Anni dopo il nostro primo incontro, quando la frase di Albert Einstein campeggiava sopra il bancone del suo laboratorio, ed era divenuta Direttore del Laboratorio di Biologia Cellulare del Consiglio Nazionale delle Ricerche, un'altra frase stava sulla sua scrivania ed era, questa volta, di Martin Luter King. Diceva che "Se un uomo non fa nulla per cui varrebbe la pena morire, non è adatto a vivere". Questo è un altro aspetto della personalità di Rita, quello che le ha fatto creare la Fondazione per l'Africa, che la vede in prima linea nelle battaglie civili, con la stessa passione con cui ha amato la scienza.



## Col futuro negli occhi

*Maurizio Pocchiari*

Io ho conosciuto l'entusiasmo di Rita Levi-Montalcini per i giovani. Ero un neurologo e volevo andare a Bethesda, ai National Institutes of Health, il tempio della neurologia mondiale. Mi servivano lettere, presentazioni, dovevo dimostrare di essere degno di entrare nel tempio.

Sognando i laboratori americani, quindi, cercavo padrini. Mi servivano almeno tre lettere. Mi fecero alcuni nomi, tra cui quello di Rita Levi-Montalcini. Cominciò così la mia trafila di richieste. Erano spesso incontri burocratici, formali. Finivano con la richiesta di un'autopresentazione che avrebbero firmato.

Poi andai da lei. Era già un mito.

Tutti conoscevamo il suo valore, ma già pensavo a cosa avrei potuto farmi sottoscrivere da lei e se lei l'avesse sottoscritto.

Bussai timidamente alla sua porta. In fondo ero emozionato e un po' intimidito ma anche pronto all'ennesimo sbrigativo dialogo formale. E invece no. Entrai e incontrai lo sguardo



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Laboratorio  
di  
Biologia Cellulare  
Laboratory of Cell Biology

00196 Roma

via G. Romagnosi 18/A  
telefono  
3610991/3611402/3611400/3610997/3610993  
telegrammi Labicell

February 29, 1980

To whom it may concern

---

This letter is in connection with the application of Dr. Maurizio Pocchiari for a postdoctoral fellowship in Prof. Gajdusek's Laboratory at the National Institute of Health, Bethesda, Maryland.

I first met Dr. Pocchiari shortly after he had enrolled in the Medical School of the Catholic University in Rome and I had several more occasions to meet him again in the following years. Recently I had the opportunity of discussing at length his present work and his projects for the future.

I am pleased to state that I am most favorably impressed by the keen interest of Dr. Pocchiari in the field of experimental neurology, by his extensive and critical appraisal of the literature on brain diseases and in particular in slow viruses. I consider him a very bright and highly motivated young person with excellent developmental potentials. I wish to add that Dr. Pocchiari has greatly benefitted from his association with a most distinguished and internationally known scientist such as Prof. Giorgio Macchi and with his Group.

I have no doubt that if Dr. Pocchiari will be given the privilege of being accepted in the Laboratory directed by Prof. Gajdusek, he will be able to make valuable contributions to the work now in progress in that Laboratory, and at the same time he will have a unique opportunity of acquiring experience in the field of slow viruses that he has selected as the main area of research that he plans to pursue upon his return to Italy.

Prof. Rita Levi-Montalcini

*Lettera di referenza scritta da Rita Levi-Montalcini  
per Maurizio Pocchiari il 29 febbraio 1980*

accogliente di Rita, lo stesso sguardo curioso, brillante, che ha oggi e che non è mai cambiato. Mi disse di sedermi e cominciammo a parlare. Del posto delle neuroscienze nell'universo della conoscenza, dei miei progetti, dei miei entusiasmi, e persino della mia vita. La lettera la scrisse lei, poi, di suo pugno e da quel giorno fu uno dei miei tutor, senza essere stata mai uno dei miei maestri.

Quando sei giovane di dubbi ne hai tanti, soprattutto su te stesso, sul tuo valore, sul senso delle tue scelte. Rita mi incoraggiò. E mi incoraggiò davvero. Perché mi ascoltò. Perché non mi chiese banalmente cosa mi servisse, piuttosto mi domandò da dove venivo e dove stavo andando. Mi disse, in fondo, che valeva la pena proseguire, che il cammino è faticoso, che le strade spesso sono sterrate, ma che poi si prende la rincorsa, fino ad avere il fiatone, che si può rallentare e si può ripartire. Non mi disse proprio così, ma era questo il senso del suo ascoltare, in un mondo dove spesso ognuno non ascoltava e celebrava altri che se stesso.

Uscii da quell'incontro che avevo scoperto qualcos'altro di me e dei miei progetti scientifici che si erano arricchiti di nuovi particolari mentre glieli andavo raccontando.

È di questo che ha bisogno un giovane. Di un esempio che sa ascoltare, di un'arte maieutica, di una capacità di tirar fuori entusiasmo e sapienza dall'inesperienza e dall'insicurezza.

## *CuriosaMente*

Qualcuno mi ha detto che Rita sceglieva i giovani solo sentendoli parlare. Posso capire perché. Perché lei sa ascoltare.

Tutti i mesi successivi, a Bethesda, lei è stata con me.

Non è stata mai il mio professore ma è stata una presenza, un tutor, come dicevo, per la fiducia che ha saputo regalarmi quell'unica volta che mi aveva incontrato, per quella certezza di proseguire che è nata dall'entusiasmo che mi ha saputo trasmettere.



*Rita Levi-Montalcini riceve la laurea honoris causa in Scienze Biologiche all'Università di Lecce nel 1991. Maurizio Pocchiari le fa da relatore*

La scienza poi, è stata davvero una corsa, affrontata su strade diverse: asfaltate, dissestate, in salita e in pianura, mentre in mezzo scorreva la vita, così, proprio come aveva detto lei.



Gli occhi che incontrai *Maurizio Pocchiari in occasione della laurea*  
più di vent'anni prima, *honoris causa a Rita Levi-Montalcini*  
quando la conobbi, sono sempre gli stessi. La stessa curiosità, la stessa voglia, con lo sguardo, di penetrare l'universo. Ho pranzato con lei pochi anni fa. Abbiamo parlato del futuro delle neuroscienze. Come vent'anni fa abbiamo parlato del futuro. E di questo vorrei parlare ancora con lei, perché la scienza e il futuro sono sempre stati una cosa sola.





## **Straordinario cervello, magnifiche mani**

*Nora Frontali*

“Lei è amica di Nica Attardi, non è vero?” La signora minuta in camice bianco che era entrata nella mia stanza altri non era che Rita Levi-Montalcini, colei che avrei tanto desiderato incontrare, ma che non pensavo mai potesse interessarsi, nel 1962, a un’oscura ricercatrice del Laboratorio di Parassitologia dell’Istituto Superiore di Sanità. Seguì una bella conversazione da cui seppi che Rita era stata invitata ad aprire un’unità di ricerca in Italia e precisamente in Istituto, occupando tre stanze situate due piani sotto al laboratorio dove lavoravo io. Questo è stato l’inizio di una lunga amicizia e di una lunga dimestichezza, all’insegna della semplicità e della comunanza di interessi. Con Rita dividevamo la passione per la ricerca, in particolare sul sistema nervoso, argomento che riconoscevamo come fondamentale per la comprensione della mente. Un’altra unità di ricerca fu istituita sotto la direzione di Rita al Consiglio Nazionale delle Ricerche.



*Rita Levi-Montalcini circondata da donne all'ISS nel 2004*

Rita era femminista e mi fece conoscere una grande e coraggiosa femminista che purtroppo ci ha ben presto lasciate: Simonetta Tosi, anche lei medico e ricercatrice. L'altra amica che avevamo in comune era Nica Attardi, che aveva a lungo lavorato con Rita a Saint Louis. Nica, mia amica fin dall'adolescenza, era una donna di straordinaria coerenza nella sua passione per la ricerca. Rita ed io l'amavamo teneramente. Continuò a studiare e a stare al banco di lavoro fino agli ultimi giorni della sua vita e Rita l'ha assistita fino alle sue ultime ore. Mancata pochi mesi fa, mi fa piacere ricordarla in questa occasione.

Poco dopo il nostro primo incontro vi fu un'altra gradevole occasione per una lunga conversazione. Eravamo state invitate a un simposio internazionale di neurochimica che si sarebbe svolto in quello stesso anno a Saint Wolfgang, un paesino austriaco non rag-

giungibile in aereo ma solo in treno. Rita e io fummo sballottate per ore e ore sulle strade ferrate italiane e austriache. Per me fu un'occasione unica per una conoscenza approfondita che non ho mai dimenticato. Rita mi raccontò molte cose della sua vita, a cominciare dalla durissima battaglia che aveva dovuto combattere contro le convinzioni tradizionaliste del padre in fatto di formazione scolastica delle donne. A casa Levi-Montalcini viveva con la famiglia, fin da prima della nascita delle gemelle Rita e Paola, una domestica di nome Giovanna, amatissima da Rita, che era morta di un cancro allo stomaco dopo atroci sofferenze. Questo evento aveva catalizzato la decisione assoluta di Rita di studiare medicina. La sua determinazione era così forte e passionale che il padre alla fine aveva dovuto cedere. Questo episodio nella vita di Rita indica come il desiderio (direi quasi il bisogno) di aiutare il prossimo sia per lei la molla fondamentale delle sue azioni, oltre alla passione per l'esplorazione di mondi sconosciuti.

Solo dopo aver vinto questa battaglia, Rita aveva potuto iscriversi alla Facoltà di Medicina dell'Università di Torino e frequentare come allieva interna l'Istituto di Anatomia Umana Normale diretto dal Prof. Giuseppe Levi, uomo integerrimo, famoso per i suoi capelli rossi che gli avevano valso il soprannome di "Levi pom", per il suo potente vocione e per la sua incapacità di mentire, che coincideva con una totale mancanza di senso diplomatico. In quell'Istituto Rita riuscì a portare a termine fin dall'inizio un'interessante ricerca di neuroembriologia che integrava le sue

conoscenze in neurologia con quelle di un collega elettrofisiologo. Nel 1936 si laureò in Medicina e decise di specializzarsi in Neurologia e Psichiatria.

Ma intanto l'atmosfera politica in Italia si andava facendo sempre più pesante a causa della campagna razziale sfociata poi nella promulgazione, nel 1938, della legge cosiddetta "per la difesa della razza" che escludeva gli ebrei da tutte le scuole pubbliche di ogni ordine e grado.

Ma Rita non si perde d'animo. Mette su un piccolissimo laboratorio di ricerca sugli embrioni di pollo nella sua camera da letto, dove continua a lavorare sullo sviluppo del sistema nervoso, sfruttando la sua perizia nell'uso delle tecniche di colorazione selettiva con i metodi dell'impregnazione argentea di Golgi e la sua attitudine per la microchirurgia.

Nel frattempo tuttavia gli avvenimenti politici precipitano. L'8 settembre 1943 i tedeschi occupano quasi l'intero territorio nazionale e la vita diventa per gli ebrei estremamente pericolosa. Molti si nascondono, altri espatriano in Svizzera. Rita, con la madre e le sorelle, partono alla ventura in treno per il sud, senza rendersi conto delle difficoltà insite in questo tentativo. Quasi casualmente si fermano a Firenze, dove rimangono nascoste fino alla liberazione della città da parte degli inglesi e dei partigiani nel settembre 1944. Qui Rita inizia quello che sarà il suo anno da medico, di quella passione che l'aveva portata allo studio della medicina. Ottenuto dunque dal Comune il distintivo della Croce

Rossa e il permesso di circolare anche durante il coprifuoco, le viene affidato il controllo sanitario di una vecchia caserma che fungeva da accampamento per gli sfollati. Dilagava l'epidemia di tifo addominale con decine di morti al giorno, e Rita passava tutte le ore del giorno e della notte vicino ai malati più gravi; le mancava tuttavia il senso di distacco necessario ad assistere agli episodi più duri.

Dopo il 25 aprile 1945 riesce a ritornare a Torino e il Prof. Levi le offre un posto di assistente ma, dopo ciò che ha visto, Rita non riesce più come una volta ad appassionarsi agli esperimenti di neuroembriologia. Un ritorno alla fiducia viene tuttavia da una lettera del noto embriologo americano Victor Hamburger, ricevuta dal Prof. Levi, che invita Rita a recarsi per un semestre a Saint Louis nel suo laboratorio. Il Prof. Hamburger si era interessato a questa giovane ricercatrice che dava un'interpretazione, diversa dalla sua, dei risultati di un esperimento pubblicato dallo stesso Hamburger.

Nel 1947 Rita si imbarca quindi per l'America e ritorna stabilmente in Italia solo nel 1962, quando le viene offerto di aprire un'unità di ricerca in Italia. Il mio primo incontro con Rita aveva appunto coinciso con questo suo ritorno.

Nei suoi anni americani Rita aveva continuato a lavorare sui suoi temi di neuroembriologia che non avevano bisogno di grandi attrezzature, ma solo del suo straordinario cervello e delle sue magiche mani. Aveva fra l'altro osservato che frammenti di determinati

tumori di topo stimolavano lo sviluppo *in vitro* di fibre nervose da gangli sensoriali e simpatici di pollo. Rita pensò alla presenza nel tumore di un fattore umorale in grado di stimolare tale sviluppo e intuì l'enorme importanza che questa scoperta poteva avere per la salute dell'uomo. Il fattore, che fu chiamato Nerve Growth Factor (NGF), risultò essere presente anche nel veleno di certi serpenti e nelle ghiandole salivari di topi maschi adulti.

A questo punto un gran merito di Rita fu quello di associarsi stabilmente con un bravo biochimico: Stanley Cohen, che individuò la natura proteica del fattore da lei scoperto e che riceverà insieme con lei il Premio Nobel.

Era gradevole avere Rita così vicina, si poteva sempre, con una scusa, andare a farle un salutino. Nelle sue stanze il lavoro ferveva. Era rapidissima nell'operare i topolini, anche cento in una mandata, mentre una tecnica glieli porgeva immobilizzandoli con delicatezza. A ogni topolino, con gentilezza tutta torinese, Rita esclamava rivolgendosi alla ragazza: "grazie cara!" oppure "grazie gioia!" e in pochi minuti era tutto fatto. Ma certo, sapeva anche essere volitiva e imporsi con i suoi collaboratori e le sue collaboratrici, rispetto a ciò che aveva deciso.

Verso la metà degli anni '60 comparvero sulle riviste internazionali una serie di articoli di morfologia del sistema nervoso nei quali veniva impiegato un nuovo metodo istologico che prendeva il nome dal suo inventore il Prof. Hillarp dell'Istituto Karolinska di Stoccolma. Il metodo era profondamente innovativo. I prepa-

rati erano molto fotogenici e davano interessanti informazioni sulla natura chimica della trasmissione nervosa e dell'innervazione di organi e tessuti. Io avrei volentieri messo in opera il metodo, ma la mia unità di neurochimica degli insetti era troppo piccola per imbarcarmi nell'impresa, che comportava, fra l'altro, un viaggio a Stoccolma per imparare. Ne parlai a Rita che mi incoraggiò. Ottenni la missione e partii.

Al ritorno cominciai a raccogliere le attrezzature necessarie e raccontai a Rita la mia avventura. Ma Rita, che in un primo tempo si era mostrata molto interessata, si era ormai entusiasmata per una nuova linea di ricerca più promettente. Lì per lì ci rimasi un po' male, ma poi trovai diverse applicazioni del metodo a problemi di neurologia degli insetti e ad altri, anche nuovi, miei temi di ricerca, in particolare nel campo della tossicologia industriale. Avevo infatti iniziato un'applicazione delle conoscenze che avevo accumulato sul sistema nervoso alla medicina del lavoro. Avere avuto il suo esempio e la sua amicizia è stata per me una grande risorsa di idee, di confronto e di scambio.

Come è noto nel 1986 Rita ebbe il Premio Nobel.

Quando tornò da Stoccolma le telefonai per farle le congratulazioni, e le dissi fra l'altro:

“Ti ho vista in TV, avevi un vestito bellissimo!”

“Ma tu hai la TV a colori?”

“No” risposi, perché a quel tempo effettivamente non l'avevo.

“Ma allora ti sei persa il meglio!”



## *Curiosamente*

Rita infatti è sempre molto elegante, non certo per frivolezza, ma per un sincero amore per la bellezza e per il lavoro ben fatto. Ha degli splendidi gioielli, fatti da una sua amica, copia di gioielli longobardi, che porta con estrema naturalezza, anche per andare a lavorare.

Nel 2001, il Presidente della Repubblica Carlo Azeglio Ciampi, la nomina senatrice a vita e anche questa fu una grande soddisfazione per noi che le siamo sempre stati vicini. Rita prende con molto impegno questo suo incarico e assiste e vota alle sedute più importanti. Questo suo impegno sociale e politico oltre a tutto l'impegno per la ricerca, per i giovani e per le popolazioni più svantaggiate (specialmente le donne) è davvero ammirevole. Inoltre è interessante osservare come, nonostante tutti gli onori ricevuti, non sia cambiato nulla nel nostro rapporto, che rimane sempre semplice e diretto.

Così è Rita, una donna assolutamente straordinaria, è intelligenza, intuito, e passione per la ricerca. È slancio generoso con cui aiuta il prossimo.

## Ho conosciuto Rita...

*Luciana Rita Angeletti*

Rita è stata nostra ospite a Gubbio, nel cuore della verde Umbria, insieme con la madre e la sorella gemella Paola nei primi anni '60.

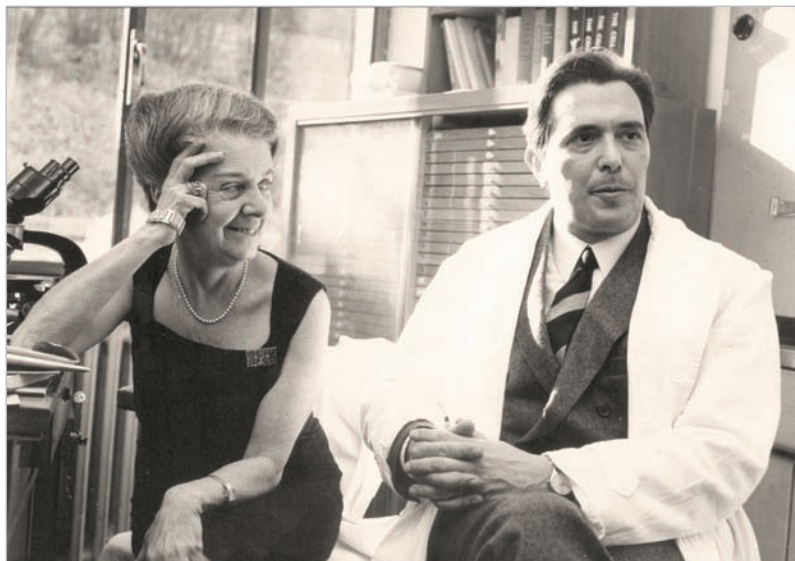
In quell'occasione ho avuto modo di conoscerla e di constatare il legame di profonda amicizia che aveva con mio fratello Piero e di conseguenza con la mia famiglia. Conservo molto gelosamente il filmato dell'epoca che ci ritrae insieme.

Piero è stato un suo collaboratore nelle ricerche di natura biochimica alla Washington University di Saint Louis. Tra le carte di famiglia ho trovato una dettagliata descrizione del loro primo incontro a Saint Louis e degli sviluppi della loro bella e fruttuosa collaborazione, un ricordo di Piero scritto per una rivista da lei inviato a mio fratello Mario:

“Il nostro primo incontro avvenne in una mattina autunnale del 1960 nel Department of Pathology della Washington University in St. Louis. La dottoressa Sunzefeff di quel Dipartimento mi aveva parlato in termini

## *CuriosaMente*

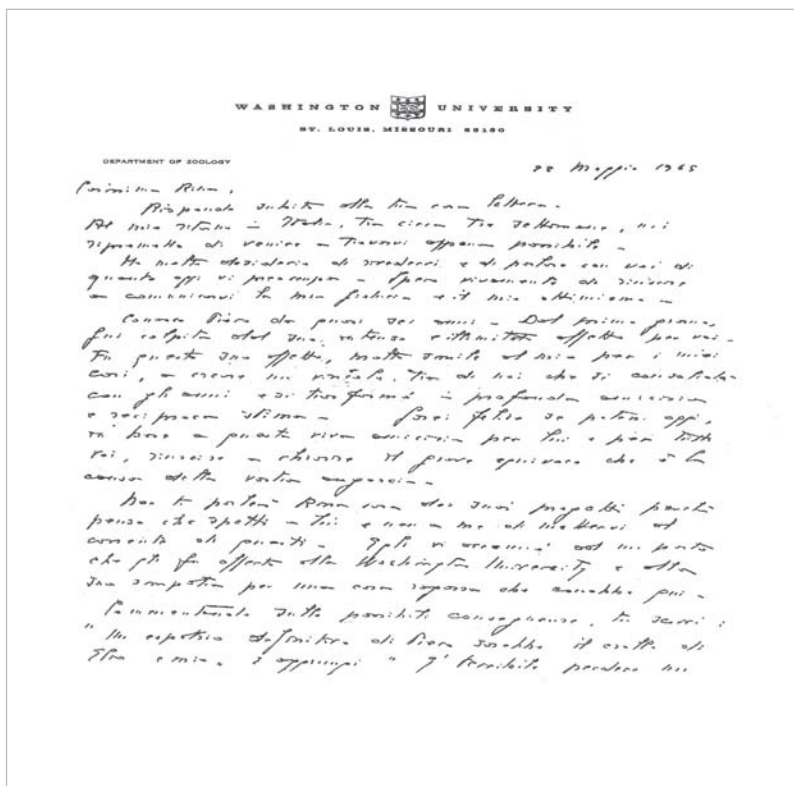
entusiastici di un giovane ricercatore italiano, laureato in medicina all'Università di Perugia, che da qualche mese collaborava con lei ad una linea di ricerca di natura metabolica sui ratti. Dirigeva l'Istituto il Prof. Cowdry che godeva di un'alta notorietà tra i patologi. Io avevo urgente necessità di trovare un collaboratore a seguito della partenza del biochimico, Stanley Cohen, che dal 1953 aveva condotto con me le ricerche sul Nerve Growth Factor. Fissai un appuntamento telefonico con questo giovane, Piero Angeletti, e mi recai alla Washington University. Lo trovai intento al microscopio e per qualche minuto continuò l'esame che aveva in corso. Quando alzò il viso mi colpì la sua serietà e l'espressione interrogativa che si leggeva nello sguardo: brevemente gli dissi di cosa si trattava. Avrebbe accettato di collaborare con me nelle ricerche di natura



*Rita Levi-Montalcini con Piero Angeletti all'ISS nel 1966*

biochimica lasciate sospese da Cohen? Angeletti si animò e la risposta non avrebbe potuto riuscirci più gradita. Conosceva le mie ricerche sul Nerve Growth Factor e da tempo desiderava incontrarmi ma non ne aveva avuta ancora l'occasione. Fu l'inizio di una splendida collaborazione che sarebbe continuata ininterrotta per dodici anni, negli Stati Uniti prima, e poi a Roma. Ricordo questo periodo come tra i più belli e fruttuosi del mio lungo percorso scientifico. Ricominciò con Piero lo stesso rapporto di lavoro che si era dimostrato così proficuo con Cohen. In ambo i casi la loro specifica competenza fisico-chimica si integrò con la mia nel settore neurologico. Piero dimostrò anche maggiore entusiasmo di Cohen e la possibilità di comunicare nella nostra lingua madre rendeva questa collaborazione quanto mai viva ed efficiente (...).

Il piacere della collaborazione con un giovane ricercatore dotato di così viva intelligenza, rigore scientifico ed entusiasmo quale Piero fu la ragione della viva amicizia che si stabilì tra noi sin dalle prime settimane dal nostro incontro. Lui non meno e forse più di me desiderava un rientro in Italia. Concepì allora un progetto che non avrei mai potuto realizzare senza di lui. Ritenni infatti che era venuto il momento per un ritorno almeno parziale in patria. Piero fu entusiasta di questo mio progetto che ebbe l'approvazione del chairman dell'Istituto di Biologia nel quale da ormai 13 anni lavoro: Viktor Hamburger. Con la sua approvazione e quella della Washington University, sottoposi il mio programma al National Institutes of Health di Bethesda che mi accordò un modesto finanziamento per creare a Roma un Centro di Ricerche in stretta collaborazione con la Washington University. Un progetto di questo genere sarebbe stato impensabile senza l'attiva partecipazione di Piero. Ci saremmo infatti scambiati nella direzione dei gruppi di St. Louis e di Roma, alternandoci nelle due sedi. Nel programma da me ideato era prevista un'unità d'interni nel-



Stralcio di una lettera scritta da Rita Levi-Montalcini  
 alla mamma di Piero Angeletti nel 1965

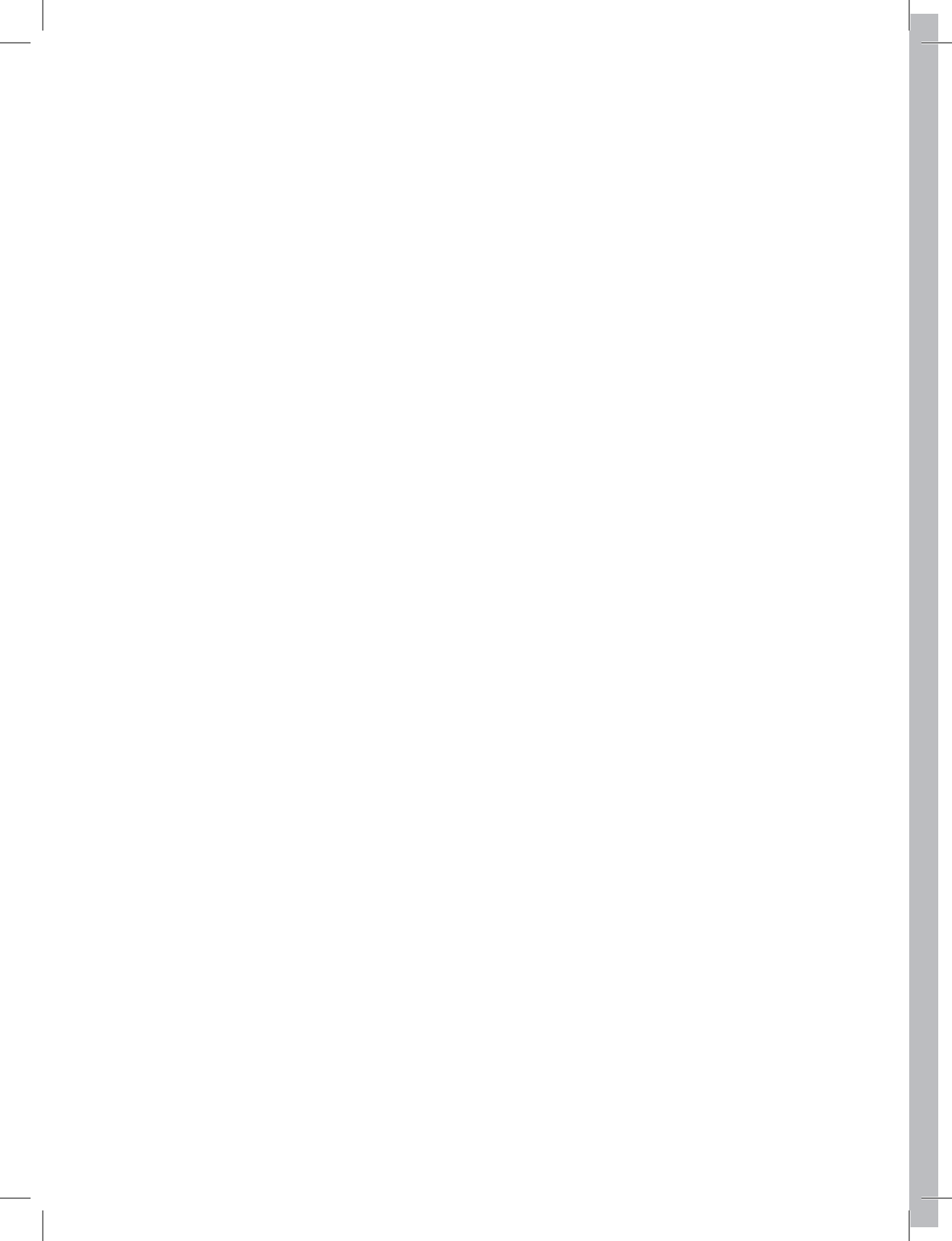
le ricerche da svolgere nei due laboratori. Favorì la realizzazione di questa iniziativa la stessa mobilità dei più giovani collaboratori che dal 1961 al 1977 divisero con me il loro tempo tra Roma e St. Louis. I fondi molto esigui a nostra disposizione erano compensati dall'entusiasmo che non è mai venuto meno nemmeno nei momenti difficili. Contribuì a questo in modo determinante la personalità di Piero (...)"

In questo proficuo rapporto di lavoro si inserisce l'amicizia nata tra Rita e la mia famiglia. Più volte Rita ha scritto a mio padre, medico condotto a Gubbio, sottolineando le grandi doti d'ingegno di Piero e i progressi nella loro ricerca, ma soprattutto, in una lettera indirizzata a mia madre, nel maggio del 1965, Rita confessa che l'affetto che Piero aveva per i suoi cari era simile per intensità a quello che lei nutriva per i suoi. Questo rappresentò un ulteriore legame tra Rita e Piero.

Nel 1967 Rita, insieme con Paola, fu invitata al mio matrimonio che si celebrò a Gubbio. E anche in quell'occasione sia lei che Paola testimoniarono la profonda amicizia che le legava a noi.

In lei ho sempre ammirato la tenacia e l'impegno nel portare avanti le sue ricerche e la sua capacità di coinvolgere i suoi collaboratori, offrendo se stessa come modello d'impegno per raggiungere gli obiettivi scientifici prefissati. Allora ero molto giovane ed ero affascinata, oltre che dalla sua forte personalità, dal fatto che l'impegno scientifico non la distoglieva dalla cura della sua persona nel vestire e nella scelta dei magnifici gioielli che indossava con innata eleganza.

Non credo sia molto cambiata da allora: una donna generosa, una grande mente che dietro una semplicità solo apparente, cela un carattere forte e deciso e al tempo stesso estremamente rispettoso di tutti. Una donna di grandissimo fascino, una signora sempre elegante, con un'estrema cura del suo aspetto in ogni circostanza.



**Rita Levi-Montalcini  
al rientro dagli USA**





## L'Istituto Superiore di Sanità

*Giorgio Bignami*

Verso la metà degli anni '60 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) stava attraversando un periodo di difficoltà talmente grave da far dubitare della sua stessa sopravvivenza. Nel 1961 era uscito di scena, in un clima già avvelenato, il Direttore dell'ISS Domenico Marotta, successivamente colpito da pesanti disavventure giudiziarie che alla fine si sarebbero ridimensionate a trascurabili irregolarità amministrative, ma non prima di aver provocato guasti assai estesi. E dopo 30 mesi di interregno del successivo Direttore incaricato Giordano Giacomello, anche lui era stato bersagliato - per motivi mai del tutto chiariti - da attacchi politici tradotti in accuse di rilevanza penale. Infine, nel 1964 si era ormai alla vigilia della fuga dall'Istituto dei Premi Nobel Daniel Bovet ed Ernst Boris Chain: ambedue troppo strettamente legati agli indirizzi intelligentemente scelti e co-

raggiosamente portati avanti per un quarto di secolo da Domenico Marotta per poter sopportare il drastico cambio di clima che si era prodotto con la sua caduta.

Malgrado tutto questo, e molto altro che non si può qui riassumere, sopravvivevano in Istituto persone e gruppi che rifiutavano di arrendersi all'idea di un futuro di avvilita inerzia o di banale routine, cioè un futuro troppo diverso dal qualificato protagonismo dei decenni precedenti.

Proprio in questo periodo, l'energica azione del chimico biologo Giovan Battista Marini Bettolo Marconi - per molti anni collaboratore di Daniel e Filomena Bovet, poi capo del Laboratorio di Chimica Biologica e dal 28 aprile del 1964 incaricato della direzione dell'Istituto - riuscì a compiere un vero e proprio "miracolo impossibile".

A conoscenza del progetto di Rita Levi-Montalcini di tentare il ritorno in Italia, quindi degli impegni preliminari assunti dal Consiglio Nazionale delle Ricerche di istituire un laboratorio di ricerca da affidare alla sua direzione, ma informato anche degli inevitabili ritardi - per motivi economici, burocratici e altri - che potevano mettere a rischio tale importante impresa, Marini Bettolo fece una mossa particolarmente intelligente e generosa, probabilmente anche rischiosa considerate le turbolenze di quel periodo. (Passeranno infatti ben quattro anni e tre mesi dall'incarico di direzione dell'ISS alla nomina da parte del Consiglio dei Ministri a Direttore effettivo!) Superando notevoli difficoltà logistiche, economiche e

politiche, riuscì a offrire a Rita Levi-Montalcini uno spazio di ospitalità in Istituto. Questo le consentì di avviare tempestivamente, con un primo gruppo di giovani allievi, quelle sue attività di ricerca in Italia che ricucivano lo strappo delle infami leggi razziali del 1938, incominciando a rimediare a quel prolungamento *sine die* del suo soggiorno di lavoro negli Stati Uniti, iniziato nel secondo dopoguerra, che era la conseguenza inevitabile della indisponibilità di adeguate condizioni di lavoro in Italia.

L'offerta di ospitalità, ma anche le necessarie operazioni preparatorie e l'entrata in funzione del laboratorio, risalgono al 1963: ci furono allora ripetuti scambi, prima della sua partenza nel marzo del 1964 per un lungo soggiorno di lavoro in California, tra Filomena e Daniel Bovet con i quali lavorava dal 1958 e Rita Levi-Montalcini, e del nuovo laboratorio da lei diretto già in piena attività.



*Daniel Bovet e Filomena Bovet Nitti nel Laboratorio di Chimica Terapeutica dell'ISS*



## Il Consiglio Nazionale delle Ricerche

*Luigi Rossi Bernardi*

Quale Presidente *pro tempore* del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) dal 1984 al 1993 sono lieto di ricordare la pluriennale attività svolta dalla Professoressa Levi-Montalcini a favore del CNR. Dal 1961 al 1969 Rita infatti ha diretto il Centro di Ricerche di Neurobiologia e poi dal 1969 al 1979 il laboratorio di Biologia Cellulare, in stretto collegamento con l'Istituto di Biologia della Washington University.

Operare in campi inesplorati, poco battuti dall'Accademia, all'avanguardia delle conoscenze, in collaborazione internazionale ha sempre rappresentato uno dei punti di forza del maggiore ente di ricerca italiano, una missione che, ricordo, ha dato vita in Italia a numerose discipline quali il calcolo automatico, l'informatica, la robotica, la genomica e la proteomica, le tecnologie spaziali. E Levi-Montalcini ha ben saputo dare con il suo ingegno e la sua attività un forte contributo a questa missione. Dopo essersi ritirata

## *Curiosamente*

ufficialmente per “limiti di età” ha continuato le sue ricerche come ricercatore e *guest professor* presso il CNR. Per lei e per il Prof. Dulbecco, altro Nobel della scuola del Prof. Levi di Torino, fu creata dal CNR la qualifica di superesperto e creato un nuovo Istituto di ricerca affidato al suo principale allievo, Prof. Piero Calissano. Ciò non senza suscitare qualche polemica nell’ambiente accademico, presto sedata dal conferimento del Nobel per la Medicina nel 1986.

A Rita Levi-Montalcini va un grato ricordo da parte di tutto il personale del CNR e mio personale per aver saputo illustrare nel mondo la scuola italiana di neurobiologia e il contributo del CNR alla scienza.

**Articolo pubblicato  
da Rita Levi-Montalcini nel 1966  
sugli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità***





## Effetti precoci del siero anti-Nerve Growth Factor (anti-NGF) sulla cellula nervosa

MARIA T. SABATINI (\*), RITA LEVI-MONTALCINI (\*\*), e PIETRO U. ANGELETTI

Laboratori di Chimica Biologica, Centro di Neurobiologia

**Riassunto.** — È stata studiata l'azione del siero anti-NGF valutata mediante l'incorporazione di uridina-C<sup>14</sup> in gangli cervicali superiori di topi neonati in prove *in vitro* e *in vivo*. I risultati (Tabella 1 e 2) dimostrano una rapida inibizione della sintesi di RNA nelle prove sperimentali cui corrisponde morfologicamente una alterazione primaria a livello nucleare precedentemente descritta. Viene inoltre discussa la specificità d'azione di tale siero anti-NGF quando paragonato ad altri sieri citotossici.

**Summary.** (*Early effects of NGF-antiserum on the nerve cells*). — Previous studies by COHEN (1960) and LEVI-MONTALCINI & ANGELETTI (1961) have shown that a specific antiserum to the Nerve Growth Factor (NGF) calls forth the near total destruction of the sympathetic ganglia when injected into newborn mammals. The early cytotoxic effects of this antiserum on the responsive nerve cells, *in vitro* (Table 1) as well as *in vivo* (Table 2), have now been investigated. Electron microscopic studies indicate that the first changes induced by the antiserum are in the nuclear compartment and consist of folding of the nuclear membrane and modification of the cromatin structure (Figs. 2, 3, 4). At the same time significant impairment of RNA synthesis is observed in the treated ganglia. The incorporation of uridine-C<sup>14</sup> is significantly and consistently reduced in the ganglia treated with serum anti-NGF. The effect of serum anti-NGF on RNA synthesis is clearly evident already after 3 hours of incubation. The data are discussed in connection with the hypothesis that the NGF plays an essential role in the life of the responsive nerve cells.

Recenti ricerche (LEVI-MONTALCINI, 1964) hanno dimostrato che la crescita e la differenziazione della cellula nervosa simpatica sono sotto il controllo di una proteina specifica denominata *Nerve Growth Factor* (NGF).

(\*) Borsista dei Laboratori di Chimica Biologica.

(\*\*) Professore presso il *Department of Biology, Washington University, U.S.A.*

La somministrazione di questo fattore in animali neonati produce una marcata ipertrofia ed iperplasia dei gangli simpatici, cui fa seguito una imponente iperinnervazione dei visceri e del sistema vascolare (LEVI-MONTALCINI, 1962). L'effetto stimolante del NGF si verifica anche *in vitro* sui gangli embrionali trapiantati e coltivati in mezzi sintetici (LEVI-MONTALCINI, MEYER & HAMBURGER, 1954).

Data la natura proteica del NGF è stato possibile preparare un siero specifico capace di bloccare l'attività biologica di questo fattore (COHEN, 1960). L'iniezione di piccole quantità di siero anti-NGF in animali neonati causa la distruzione pressochè completa di tutto il sistema gangliare simpatico (LEVI-MONTALCINI & ANGELETTI, 1961). La distruzione del sistema simpatico è rapida, permanente e completa.

A livello morfologico, le prime lesioni prodotte dal siero sui neuroni simpatici sono osservabili al microscopio ottico a 12 ore di distanza dal trattamento e divengono via via più evidenti con il passare del tempo (LEVI-MONTALCINI & BOOKER, 1960).

Al microscopio elettronico (SABATINI, PELLEGRINO DE IRALDI & DE ROBERTIS, 1965) gli effetti nocivi del siero anti-NGF sono già rilevabili dopo 2-3 ore *in vitro* e *in vivo*. Queste alterazioni precoci dell'ultrastruttura del neurone simpatico consistono principalmente in un ripiegamento della membrana nucleare, modificazione della struttura cromatinica, comparsa di vescicole pinocitotiche. Successivamente compaiono e si rendono più evidenti alterazioni citoplasmatiche.

Il rilievo di alterazioni così precoci a livello nucleare fa supporre che la reazione antigene-anticorpo avvenga in tale compartimento o comunque faccia risentire primariamente a tale livello il suo effetto nocivo. Allo scopo di meglio chiarire questo punto sono state eseguite una serie di esperienze volte a correlare le alterazioni ultrastrutturali, che si osservano appunto nei nuclei dei neuroni simpatici esposti all'azione dell'antisiero, con eventuali alterazioni di una attività metabolica tipicamente nucleare, quale la sintesi del RNA. I risultati ottenuti sono riportati nella presente nota.

#### MATERIALE E METODI

Gangli cervicali superiori di topi neonati erano rapidamente prelevati con l'aiuto del microscopio da dissezione. Gruppi di sei gangli cervicali della stessa nidata di topolini erano incubati per diverse ore in Eagle *Basal Medium* a 37°C in incubatore con flusso costante di CO<sub>2</sub> al 5%. Nelle colture di controllo si aggiungeva siero fresco di coniglio normale (0,2 ml per ogni ml di mezzo). Nelle colture sperimentali invece si aggiungeva la stessa quantità di siero anti-NGF prodotto nel coniglio secondo il metodo di COHEN (1960). L'attività dell'antisiero usato negli esperimenti era di 1:1000.

In esperimenti di incorporazione, uridina- $C^{14}$  (Amersham LTD) è stata aggiunta ai mezzi di coltura nella quantità di  $5 \mu\text{c}/\text{ml}$ . I gangli prelevati a vari intervalli di tempo sono stati lavati tre volte in soluzione salina fredda contenente uridina  $1 \text{ mM}$ , precipitati in acido perclorico  $7\%$  con aggiunta di  $2,5 \text{ mg}$  di albumina. I campioni erano trattati secondo FLEXNER *et al.* (1962), con l'omissione dei passaggi in acido perclorico caldo e etanolo caldo. Il precipitato finale era disciolto in  $1 \text{ ml}$  di formammide (20 ore a  $120^\circ$ ), mescolato quindi con etanolo ( $8,6 \text{ ml}$ ) e con  $10,4 \text{ ml}$  di liquido di scintillazione (NE 213) (Nuclear Interprices GB-Ltd).

La radioattività era misurata quindi con un apparecchio a basso fondo (Liquid Scintillation Interprices System 725 Nuclear, Chicago).

Per la determinazione di proteine era usato il metodo di LOWRY *et al.* (1951).

Le procedure adottate per le osservazioni al microscopio elettronico, sono descritte in un lavoro precedente (SABATINI, PELLEGRINO DE IRALDI & DE ROBERTIS, 1965).

## RISULTATI

*Incorporazione di uridina- $C^{14}$ .* — Gangli cervicali immediatamente prelevati dal topino neonato e messi ad incubare *in vitro* in mezzo sintetico, con aggiunta di siero normale di coniglio, incorporano attivamente il precursore marcato e la velocità di incorporazione si mantiene pressochè lineare nel tempo fino a 6-8 ore. Nella Tabella 1 sono riportati i risultati de-

TABELLA 1.

Effetto « *in vitro* » del siero anti-NGF sull'incorporazione di uridina- $C^{14}$ , in gangli cervicali superiori di topini neonati.

Esperimento (N°)	Incorporazione di uridina- $C^{14}$	
	In gangli incubati con siero controllo (cpm/ganglio)	In gangli incubati con siero anti-NGF (cpm/ganglio)
1	854	420
2	1180	635
3	1020	762
4	980	435
5	1235	776
	media $1053 \pm 69$	media $605 \pm 75$ *

\*  $P < 0,01$

Gruppi di 4 gangli preincubati 4 ore con e senza siero anti-NGF. Marcatura con uridina- $C^{14}$  ( $5 \mu\text{c}/\text{ml}$ ) per 3 ore. I topini usati in ogni esperimento appartengono alla stessa nidata.

gli esperimenti di incorporazione con uridina-C<sup>14</sup> di gangli preincubati 4 ore con e senza siero anti-NGF prima dell'aggiunta dell'isotopo. L'aggiunta di siero anti-NGF al mezzo di incubazione per un periodo di 4 ore prima della somministrazione dell'isotopo, determina in tutti i casi esaminati una marcata diminuzione dell'incorporazione di uridina. La velocità di incorporazione, inoltre, nei gangli trattati tende a diminuire con l'aumentare dei tempi di incorporazione. Assumendo i valori relativi alla velocità di incorporazione come un indice della sintesi di acido ribonucleico nei gangli coltivati *in vitro*, i dati ottenuti indicano chiaramente che la reazione antigene-anticorpo (NGF-siero anti-NGF) nelle cellule gangliari produce un effetto depressivo quasi immediato sulla sintesi di RNA. L'azione del siero appare altrettanto rapida *in vivo*, come si osserva nella Tabella 2, ove sono riportati i dati relativi all'incorporazione di uridina marcata in gangli di topolini controllo (iniettati con siero normale di coniglio) e in gangli sperimentali (di topolini iniettati con siero anti-NGF, tre ore prima del sacrificio).

TABELLA 2.

Effetto « *in vivo* » del siero anti-NGF sull'incorporazione di uridina-C<sup>14</sup>,  
in gangli cervicali superiori di topini neonati iniettati con siero  
anti-NGF o con siero normale.

Esperimento (N°)	Incorporazione di uridina-C <sup>14</sup>	
	In topini trattati con siero controllo (cpm/ganglio)	In topini trattati con siero anti-NGF (cpm/ganglio)
1	480	215
2	562	235
3	520	315
	media 500 ± 42	media 255 ± 30 *

\* P < 0,01.

Gruppi di 6 gangli incubati per due ore con uridina-C<sup>14</sup> (5 µc/ml). I topini usati in ogni esperimento appartengono alla stessa nidiata.

*Sintesi proteica.* — Dati i ben noti rapporti fra sintesi di RNA e sintesi proteica, in un'altra serie di esperimenti è stato studiato l'effetto del siero anti-NGF sulla sintesi netta di proteine nei gangli simpatici.

Topolini della stessa nidiata erano divisi in tre gruppi e un gruppo era iniettato con NGF (0,1 ml, cioè circa 30 µg) due volte al giorno, un se-

condo gruppo con antisiero attivo 1:1000 (0,05 ml/ animale, due volte al giorno) ed un terzo con una soluzione fisiologica come controllo. A vari intervalli di tempo due animali per gruppo venivano sacrificati, i gangli cervicali superiori accuratamente dissezionati ed usati per la determinazione delle proteine totali. Come si osserva nella Fig. 1, mentre nei gangli trattati con NGF si verifica un rapido e marcato aumento del contenuto in proteine per ganglio (aumento dovuto all'effetto iperplastico ed ipertrofico del fattore di crescita), nei gangli esposti all'azione del siero anti-NGF il contenuto proteico del ganglio diminuisce gradatamente col tempo in parallelo agli imponenti fenomeni di necrosi e lisi dei neuroblasti che praticamente scompaiono dopo due o tre giorni di trattamento.

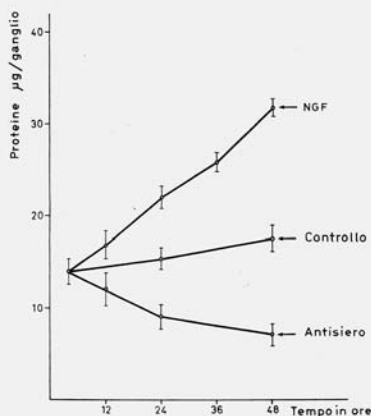


Fig. 1. — Variazioni nel tempo delle proteine totali dei gangli cervicali superiori di topini neonati, trattati con NGF e con siero anti-NGF.

*Osservazioni all'ultramicroscopio.* — Lo studio ultramicroscopico dei gangli trattati con siero anti-NGF (V. anche: SABATINI, PELLEGRINO DE IRALDI & DE ROBERTIS, 1965) dimostra che le prime alterazioni osservabili dopo esposizione *in vitro* e *in vivo* all'azione del siero anti-NGF sono a carico dell'apparato nucleare. Nella Fig. 2 si osserva una sezione di ganglio cervicale superiore di controllo, dopo 4 ore di incubazione, dove si nota l'organizzazione normale del tessuto; la membrana nucleare (m. n.) ha contorni regolari e la cromatina è distribuita in fini granuli (n. n.). Nella Fig. 3, già dopo due ore dall'iniezione del siero specifico anti-NGF sono evidenziabili caratteristiche lesioni ultrastrutturali a carico dei neuroblasti nei gangli



simpatici. In particolare si osservano deformazioni (p. n.) della membrana nucleare che presenta contorni irregolari, mentre la struttura cromatinica appare notevolmente alterata quando ancora le strutture citoplasmatiche (m.) appaiono sostanzialmente indenni. Alterazioni simili si osservano in gangli esposti all'azione dell'antisiero *in vitro* (Fig. 4).

## DISCUSSIONE

L'azione citotossica di antisieri specifici è stata oggetto di numerosi studi, condotti sia *in vitro* che *in vivo*, a livello morfologico e biochimico. Le alterazioni osservate e descritte sono molteplici e variano in genere a seconda del sistema sperimentale in esame. In una serie dettagliata di ricerche, GOLDBERG & GREEN (1959) hanno messo a fuoco le alterazioni strutturali e le modificazioni chimiche di cellule tumorali esposte *in vitro* all'azione di un antisiero specifico. L'analisi ultramicroscopica dimostra che il primo punto d'attacco degli anticorpi è sulla membrana cellulare e solo in seguito all'aggiunta di complemento si rivelano lesioni caratteristiche della matrice citoplasmatica, dei mitocondri e del reticolo endoplasmico. Risultano praticamente assenti, almeno nelle fasi iniziali precedenti la lisi cellulare, alterazioni visibili a livello delle strutture nucleari. L'analisi chimica di vari componenti cellulari dimostra nello stesso sistema una rapida perdita di circa il 90 % del potassio, circa tre quarti del RNA e perdite di circa il 30-60 % delle proteine cellulari (GREEN *et al.*, 1959). Nessuna modificazione era osservata dagli stessi Autori per quanto riguarda il contenuto in DNA.

I risultati delle nostre ricerche sembrano invece indicare una sequenza di eventi sostanzialmente diversa per quanto riguarda l'effetto citotossico del siero anti-NGF sulla cellula nervosa simpatica. Le prime alterazioni osservabili all'ultramicroscopico sono infatti a carico dell'apparato nucleare.

Gli esperimenti di incorporazione di uridina dimostrano parallelamente una marcata diminuzione dell'attività sintetica del nucleo; tenendo infatti presente che nel sistema sperimentale da noi studiato (gangli cervicali *in toto*) la popolazione gliare rimane apparentemente indenne all'azione precoce del siero anti-NGF (LEVI-MONTALCINI & BOOKER, 1960), la diminuita incorporazione di uridina appare imputabile ad un blocco quasi totale della sintesi di RNA nei nuclei delle cellule nervose. Esperimenti autoradiografici tuttora in corso sembrano convalidare questa ipotesi.

La possibilità che l'azione lesiva del siero anti-NGF sulle cellule nervose simpatiche si svolga in modo diverso da quanto osservato nel caso di altri sieri citotossici, appare verosimile se si tiene conto della sostanziale differenza fra i due fenomeni. Per i sieri citotossici si tratta infatti della reazione tra una misura più o meno complessa di anticorpi prodotti da una

SABATINI, LEVI-MONTALCINI E ANGELETTI

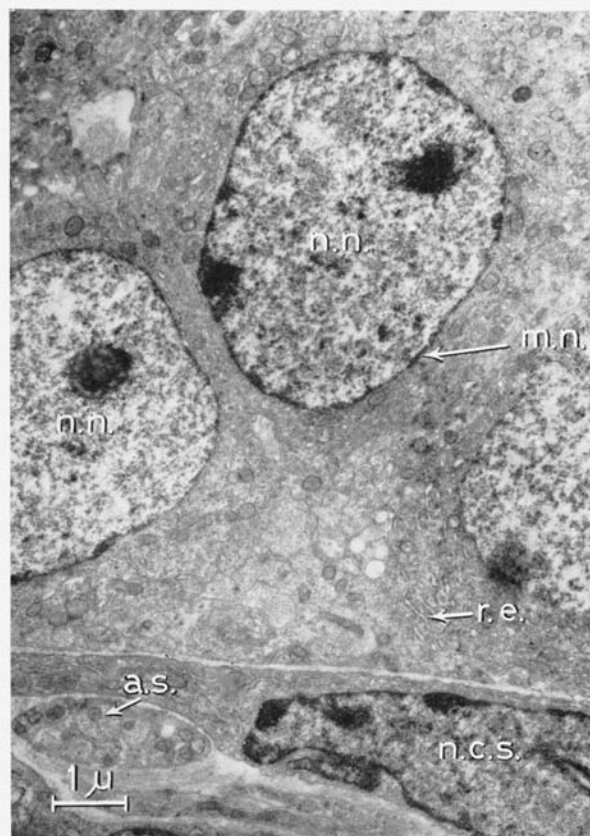


Fig. 2. — Fotografia al microscopio elettronico di un ganglio cervicale superiore di topo neonato. Controllo mantenuto 4 ore *in vitro* in mezzo di Eagle. Si possono osservare tre neuroblasti ed una cellula satellite in basso. Si nota l'organizzazione compatta del tessuto, con i processi cellulari (principalmente assoni), fra i neuroni.  $\times 17.000$ .  
n. n. nucleo di neuroblasto; m. n. membrana nucleare; r.e. reticolo endoplasmico; n.c.s. nucleo di cellula satellite; a. s. assone

Ann. Ist. Super. Sanità (1966) 2, 349-355.



SABATINI, LEVI-MONTALCINI E ANGELETTI

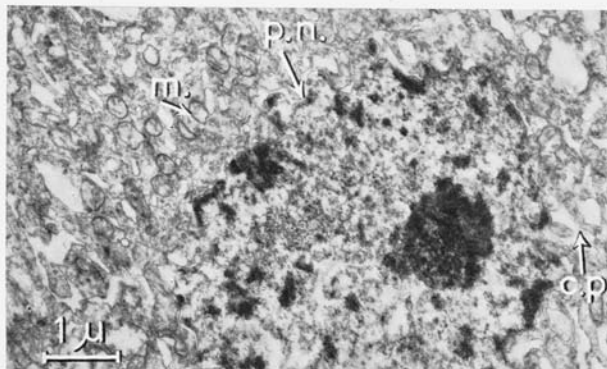


Fig. 3. — Neurone di un ganglio cervicale superiore a due ore di distanza dall'iniezione di siero anti-NGF (0,1 ml di antisiero 1:1000). Si osserva la membrana nucleare irregolarmente ripiegata (p. n.), la cromatina condensata in masse e le cisterne perinucleari (c. p.) molto dilatate. m. mitocondrio.  $\times 17000$ .

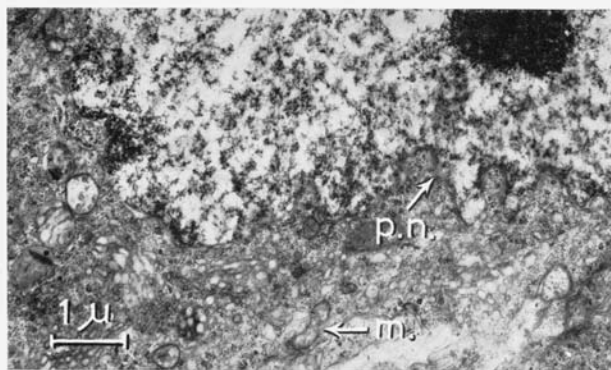


Fig. 4. — Neurone di un ganglio cervicale superiore mantenuto *in vitro* per 4 ore in presenza di siero anti-NGF (0,2 ml per ogni ml di mezzo). La membrana nucleare si presenta a contorni molto irregolari (p. n.). La cromatina ha un aspetto granulare, condensata in piccole masse irregolari. m. mitocondrio. 17.000.

*Ann. Ist. Super. Sanità* (1966) 2, 349-355.

varietà di antigeni estratti dalle stesse cellule, mentre il siero anti-NGF è praticamente rappresentato da un unico tipo di anticorpo, determinato da una proteina purificata ed isolata da un organo completamente diverso e da animali di specie diverse. Esistono dunque nel caso del siero anti-NGF una specificità ed una selettività d'azione tali da renderne difficile una omologazione con i sieri citotossici, preparati con estratti d'organo o di popolazioni cellulari.

Questa ricerca è stata eseguita con un contributo del C.N.R.

1° aprile 1966.

#### BIBLIOGRAFIA

- COHEN, S., 1960 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **46**, 302.  
FLEXNER, J. B., L. B. FLEXNER, G. DE LA HABA, R. B. ROBERTS & E. STELLAR, 1962. *J. Neurochem.*, **9**, 595.  
GOLDBERG B. & H. GREEN, 1959. *J. Exptl. Med.*, **109**, 505.  
GREEN, H., R. A. FLEISCHER, P. BARROW & B. GOLDBERG, 1959. *J. Exptl. Med.*, **109**, 511.  
LEVI-MONTALCINI, R., 1962. *Sci. Repts. Ist. Super. Sanità*, **2**, 345.  
LEVI-MONTALCINI, R., 1964. *Science*, **143**, 105.  
LEVI-MONTALCINI, R. & P. U. ANGELETTI, 1961. *Quart. Rev. Biol.*, **36**, 99.  
LEVI-MONTALCINI, R. & B. BOOKER, 1960. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **46**, 384.  
LEVI-MONTALCINI, R., H. MEYER & V. HAMBURGER, 1954. *Cancer Res.*, **14**, 49.  
LOWRY, O. H., N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL, 1951. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265.  
SABATINI, M. T., A. PELLEGRINO DE IRALDI & E. DE ROBERTIS, 1965. *Exptl. Neurol.*, **12**, 370.



*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, aprile 2009*



Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299  
00161 Roma  
[www.iss.it](http://www.iss.it)