

R B A

Rita Levi-Montalcini
**Cronología de un
descubrimiento**



Título original: *Cronologia di una scoperta*.
© Baldini Castoldi Dalai editore, 2009.
© de la traducción: Helena Aguilà Ruzola, 2012.

Todas las imágenes y fotos de este libro han sido cedidas gentilmente por la autora.

© de esta edición digital: RBA Libros, S.A., 2014.
Avda. Diagonal, 189 - 08018 Barcelona.
www.rbalibros.com

REF.: OEBO747
ISBN: 978-84-9056-344-1

Composición digital: Víctor Igual, S. L.

Queda rigurosamente prohibida sin autorización por escrito del editor cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra, que será sometida a las sanciones establecidas por la ley. Todos los derechos reservados.

Índice

Prólogo

PRIMERA PARTE

1. Prehistoria
2. Neurogénesis experimental
3. En la jungla del sistema nervioso
4. De los tejidos malignos al factor de crecimiento nervioso (NGF)
5. Primera etapa
6. Segunda etapa
7. Tercera etapa
8. Macrofuentes y microfuentes
9. Estructura del NGF y su gen
10. Función vital del Nerve Growth Factor

SEGUNDA PARTE

1. El mastocito: de cenicienta a prima donna
 2. NGF, neurotrofinas y sus receptores
 3. El NGF y sus receptores
 4. El NGF en la tríada neuro-endocrina-inmunitaria
 5. El NGF en la red neurocutánea
 6. Aumento del NGF en estado de estrés y ansiedad
 7. El NGF y la enfermedad de Alzheimer
 8. El NGF en las patologías oculares
 9. El NGF en la red homeodinámica del organismo
- Descubrimiento del NGF, resultados obtenidos y perspectivas. Informe de Rita Levi-Montalcini, 1952-1992

[Agradecimientos](#)

[Bibliografía](#)

[Imágenes](#)

[Notas](#)

PRÓLOGO

El objetivo de la neurobiología es estudiar la estructura, función y actividad del sistema nervioso, todo ello analizado desde la perspectiva de la célula individual, de los sistemas neuronales y del organismo entero en todas las especies animales, de los cnidarios al hombre.

En las últimas décadas, se ha producido una eclosión de investigaciones, cada vez a un ritmo más intenso, en los distintos sectores de la neurobiología. En gran parte, ello se debe a la elaboración y aplicación de nuevas técnicas de alto poder resolutivo, que han revolucionado la investigación llevada a cabo en varios campos (morfológico, fisiológico, farmacológico y comportamental).

La incursión masiva de investigadores procedentes de otras disciplinas en la neurobiología no se debe únicamente a la introducción de técnicas avanzadas en las diferentes áreas de investigación, sino también a la superación de las barreras que antaño fragmentaban el estudio del sistema nervioso en compartimentos estancos, donde los estudiosos, con distintas formaciones y líneas de investigación, realizaban sus actividades sin conocer cuanto ocurría al mismo tiempo en otros sectores.

El neurobiólogo de hoy, y más aún el de mañana, se diferencia de sus antecesores tanto en la formación técnica

como en la visión unitaria que conecta a todos los investigadores en busca de un único objetivo: el conocimiento global del sistema nervioso, del cual depende —como dijo Francis Crick— la visión completa del universo y el futuro de la especie humana.

El sistema nervioso del ser humano consiste en un número astronómico de interacciones que se activan entre los miles de millones de células presentes sobre todo en el componente neocortical. Se trata de miles de millones de movimientos comparables a los que realizan las piezas durante una partida de ajedrez.

En el tablero de ajedrez de las neurociencias, los peones son las linfoquinas, las endorfinas, los factores humorales y los factores de crecimiento.

¿Qué entendemos por factores de crecimiento?

Los factores específicos de crecimiento neuronal son moléculas proteicas que inciden sobre el desarrollo de las células nerviosas de los vertebrados. En la década de 1950, se identificó uno de estos factores, llamado «factor de crecimiento nervioso» (Nerve Growth Factor [NGF]), gracias a estudios neuroembriológicos.

Una de las constantes de la larga y tortuosa ruta del NGF desde su aparición en el escenario biológico ha sido el aspecto cambiante de su trayectoria. El factor de crecimiento nervioso ha abierto panoramas y horizontes cada vez más anchos.

En 1975, afirmé lo siguiente:

[...] tal como viene haciendo desde que salió a la luz, ha llevado a sus seguidores a nuevos terrenos. Sin embargo, a diferencia del pasado y siguiendo la línea de las tendencias más extendidas, los nuevos ambientes no son espacios de un mundo inexplorado, sino un área que, si bien ya ha sido extensamente rastreada, solo ha revelado una mínima parte de sus tesoros ocultos [...] Los éxitos cosechados no marcan el fin de esta larga aventura científica.

A pesar de sus extraordinarias cualidades, el NGF todavía no ha hallado una ubicación precisa entre las piezas en continuo movimiento del tablero de ajedrez de las neurociencias. Y probablemente ello constituya la mejor prueba de su vitalidad y del impacto que ha tenido y tendrá en un área que actualmente se halla en la fase más fértil de su desarrollo.

Por aquel entonces, el NGF era considerado el primogénito y fundador de una estirpe en continua evolución de factores específicos de crecimiento de naturaleza endógena. Tras obtener el solemne reconocimiento de la academia sueca en 1986, dicho factor se convirtió en objeto de atención de los biólogos y los no especialistas, así como de investigadores pertenecientes a otros sectores científicos.

Hoy, más de medio siglo después de su descubrimiento, el factor ha hallado su ubicación en el tablero de ajedrez de las neurociencias y ha posibilitado que se identifiquen otros factores incluidos en la clase de los «peones», recientemente salidos a la luz.

En el tablero de las neurociencias la capacidad de trabajo de los peones es distinta a su capacidad de trabajo en el tablero lúdico, ya que en esta última todos desempeñan una función idéntica, mientras que en la cerebral cada peón, aun formando parte de la misma categoría, desarrolla una actividad específica.

Al estudiar cada vez con mayor profundidad la función del peón NGF, se ha abierto un horizonte inmenso y se ha revelado la importancia de la acción de abajo arriba (*bottom up*), en contra de la teoría comúnmente aceptada de la acción de arriba abajo (*top down*).

Los enormes avances tecnoinformáticos han atribuido a dicho peón una ubicación y un papel muy superiores a los que tenía anteriormente.

Cuando se descubrió el NGF, el objetivo era averiguar qué papel desempeñaban los tejidos y órganos periféricos

en los centros nerviosos de la médula espinal que inervaban, una cuestión en aquel entonces considerada «periférica» en el doble sentido del término. Primero, porque las células activas tenían un lugar y una función periférica. Segundo, porque dichas células realizan funciones de escasa relevancia si las comparamos con las células del sistema nervioso central, implicadas en las funciones cognitivas (elaboración del pensamiento, memoria, creatividad y funciones físico-emotivas).

Los peones del tablero de ajedrez de las neurociencias tienen el mérito de haber reinsertado el sistema nervioso en el conjunto del organismo, lugar del que anteriormente había sido excluido. El hecho de identificar la capacidad de los peones ha abierto un nuevo capítulo en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la coordinación de las funciones homeodinámicas y en los procesos vinculados al inmenso universo neuronal.

Cronología de un descubrimiento describe por etapas el itinerario científico del factor de crecimiento nervioso desde sus inicios hasta hoy, y nos lleva hasta territorios inexplorados, donde nos aguardan resultados completamente imprevistos.

PRIMERA PARTE

1

PREHISTORIA

Durante la segunda mitad del siglo XIX, el sistema nervioso de los vertebrados era una especie de tierra inexplorada que alentaba y hacía plausibles hipótesis de lo más arbitrarias sobre su estructura y función.

En 1875, el histólogo italiano Camillo Golgi tuvo el gran mérito de idear la técnica denominada «método de impregnación cromoargéntica», basada en la coloración selectiva de las células nerviosas según sus afinidades específicas con las sales argénticas. Así, en los fragmentos de cerebro o de médula espinal coloreados con el método Golgi, las células nerviosas resaltan por su intenso color negro sobre el fondo amarillo oro de los tejidos no impregnados que las rodean.

Utilizando esa técnica y otra basada en el mismo principio, el gran neuroanatomista español Ramón y Cajal, contemporáneo de Golgi, con quien compartió el premio Nobel en 1906, llevó a cabo su formidable proyecto de identificar los miles de poblaciones neuronales que constituyen el sistema nervioso central de los vertebrados. A tal fin, Ramón y Cajal recurrió a la estrategia de someter a observación microscópica el sistema nervioso en vías de desarrollo cuando este consta de pocos miles de células en fase inci-

piente de diferenciación. En su autobiografía, el científico expone los motivos que lo indujeron a seguir tal camino: «El problema de analizar la estructura del tejido nervioso consiste en la dificultad insuperable de determinar el origen y las terminaciones de millones de fibras, que se cruzan en todas direcciones dentro de una maraña inextricable de comisuras nerviosas. Estas se unen y superponen, impidiendo así la posibilidad de localizar el número astronómico de axones y sus ramificaciones [...] Puesto que el bosque es impenetrable, ¿por qué no inspeccionarlo cuando aún es un vivero, cuando los pequeños árboles atraviesan la fase inicial de su crecimiento? Afortunadamente, el método de la impregnación argéntica hace visibles las células y las fibras nerviosas de forma selectiva, más en la fase inicial de crecimiento que cuando han alcanzado un desarrollo adulto completo».

Gracias al análisis del sistema nervioso en vías de desarrollo, Cajal pudo probar la hipótesis según la cual dicho sistema consta de unidades singulares llamadas neuronas. Estas establecen conexiones con otros cientos o miles de células neuronales a través del contacto de sus fibras con el cuerpo celular y las ramificaciones dendríticas de las células a las que transmiten su mensaje. Esta teoría, denominada teoría neuronal, extendía al sistema nervioso la propiedad de la estructura celular de los tejidos vegetales y animales conocida desde principios del siglo XIX.

En otoño de 1940, vino a verme a Turín Rodolfo Amprino para pedirme información de un modo brusco, al estilo piamontés, sobre mis proyectos. Me sorprendieron su pregunta y su interés por una cuestión que me preocupaba y que no lograba resolver. Tenía la impresión de que, en aquel clima de guerra, mi situación personal debía de ser irrelevante para los demás. Por eso me quedé muy sorprendida, y también porque mi contacto con Rodolfo, desde

que nos conocimos en el Istituto Anatomico ocho años atrás, siempre se había limitado a un lacónico intercambio de información sobre técnicas histológicas. Mi silencio provocó en él una reacción brusca y algo irritada. «No hay que desanimarse ante las primeras dificultades. Monte un pequeño laboratorio y siga con las investigaciones interrumpidas. Piense en Cajal: en esa ciudad somnolienta que debió de ser Valencia a mediados del siglo pasado, construyó una obra fundamental, que sentó las bases de todo cuanto sabemos sobre el sistema nervioso de los vertebrados».

En ese momento vi a Rodolfo como si fuera Ulises, tal como lo inmortalizó Dante en el Canto XXVI del *Infierno*, cuando anima a sus compañeros de viaje a no desistir y a proseguir su ruta. Rodolfo me había tocado una fibra sensible, algo que yo sentía desde mi primera infancia: el deseo de explorar lugares desconocidos con espíritu aventurero. En ese momento, la jungla que se presentaba delante de mí era más fascinante que una selva virgen; se trataba del sistema nervioso, con sus miles de millones de células agrupadas en poblaciones, unas distintas a otras, encerradas en el cúmulo aparentemente indisoluble de los circuitos nerviosos, que se cruzan en todas direcciones en el eje cerebroespinal.

La idea prometía, y a ello se unía la satisfacción de poner en marcha el proyecto en las condiciones prohibitivas que habían creado a nuestro alrededor las leyes raciales. Si Cajal, con sus pasos de gigante y su intuición excepcional, se atrevió a entrar en aquella jungla, ¿por qué no había de aventurarme yo en el camino que él había abierto?

Viví mi primera experiencia, que resultó muy estimulante, con Fabio Visentini; consistió en identificar la relación entre diferenciación estructural y funcional de los centros y las vías venosas en el embrión del pollo. No podía continuar con el mismo tipo de investigación, a causa de la falta

de espacio y de competencia en electrofisiología. Sin embargo, podía analizar otros aspectos del sistema nervioso en vías de desarrollo, gracias a mi pericia en el uso de las técnicas de coloración selectiva del sistema nervioso con los métodos argénticos, así como mi aptitud para la microcirugía.

El éxito de Cajal y, a una escala mucho más moderada, el que conseguimos Visentini y yo al estudiar la estructura y función del sistema nervioso del embrión del pollo, se debían a la táctica de afrontar el estudio de dicho sistema en su *status nascendi*, cuando todavía consta de pocos miles de células nerviosas interconectadas mediante un exiguo número de circuitos neuronales. Los embriones de pollo eran un modelo ideal, porque era fácil conseguirlos y dejar que se desarrollaran en un ambiente casero.

Los instrumentos necesarios para activar mi programa eran pocos. En vez de una incubadora, utilizaba un pequeño termostato de circulación de aire que hacía exactamente la misma función. Un termostato de alta temperatura me servía para la inclusión en parafina de los embriones. Luego los coloreaba y seccionaba en serie con un microtomo. Los gastos más significativos fueron un microscopio estereoscópico para operar a los embriones y un microscopio binocular Zeiss con sus objetivos y su aparato fotográfico. Completaban el instrumental una serie de pinzas de relojero, microtijeras para uso oftalmológico e instrumentos quirúrgicos consistentes en agujas de coser que, con la ayuda de una piedra molar muy fina, transformaba en microbisturías extremadamente cortantes y en espátulas. El conjunto de instrumentos, utensilios de vidrio y reactivos químicos era muy similar al que utilizaban los investigadores decimonónicos.

Transformé mi pequeño cuarto en laboratorio. Ante la ventana del largo balcón que daba al patio del edificio co-

loqué una mesa y sobre ella la caja donde operaba a los embriones. Entre la mesa de operaciones y la cama, había otras dos mesas con el microtomo y el microscopio Zeiss para realizar el estudio histológico de las secciones de embriones fijados y coloreados. El microscopio llevaba una cámara lúcida, con la que dibujaba las secciones de embriones operados y otro aparato Zeiss para microfotografía. En la pared opuesta a la que ocupaba la cama, instalé una histoteca, en la cual guardaba las secciones seriadas de los embriones, la incubadora y el termostato para la inclusión en parafina.

Pasé el invierno de 1940 y la primavera de 1941 haciendo experimentos, lo cual me absorbía por completo y me permitía investigar en la calma de mi diminuto laboratorio.

El objetivo de mi investigación era determinar el papel de los tejidos periféricos en el desarrollo de los centros nerviosos dedicados a su inervación.

2

NEUROGÉNESIS EXPERIMENTAL

En cierto modo, la embriogénesis es un sistema modelo; los embriólogos siempre se han distinguido por la precisión puntillosa de sus experimentos. Una de las conferencias de un gran maestro de la embriología podría ser considerada como un texto clásico dentro de los discursos sobre el método científico; sin embargo, hay algo que no cuadra. No existe una teoría del desarrollo como en el caso de la teoría de Mendel, que favorece una explicación de los resultados de los experimentos de reproducción. En muchos casos, las conferencias presentadas en los congresos de embriología son modelos de perfección, pero les falta el sentido de progreso, de tiempo. Por muy excelentes que sean, uno tiene la impresión de que las habrían podido presentar cinco años antes sin aportar ningún beneficio al conocimiento científico y de que las habrían podido presentar cinco años después sin causar ningún retraso en el progreso.[1]

Mucho antes de conocer esta aguda y punzante crítica de Peter Medawar, a mí también me asaltaron las dudas sobre si podría aclarar los mecanismos en que se basaban los procesos neurogénéticos con las técnicas de que disponía en aquellos tiempos.

Mi perplejidad aumentó tras conocer directamente los formidables avances de la genética, la virología y la biología molecular, que en esos años obtuvieron sus primeros triunfos.

No compartía el optimismo sobre los avances de la neuroembriología experimental que mencionaba Harrison en la Croonian Lecture por dos motivos. El primero consistía en la vaguedad de los neuroembriólogos de la época a la hora de plantear sus objetivos; el segundo era la constatación del bajo poder resolutivo de las técnicas con que contábamos, razón por lo cual era muy improbable identificar hipotéticos agentes que pudiesen dejar los