

Giuseppe Levi, le balene, il pesce luna e i gangli cerebrospinali.

Viaggio storico-scientifico nelle ricerche sulle cellule nervose di un grande biologo del Novecento.

© Marco Piccolino, Antonio Barasa e Dario Cantino

Insegnandomi la geografia, mia madre mi raccontava di tutti i paesi dov'era stato mio padre da giovane. Era stato in India, dove s'era preso il colera, e, credo, la febbre gialla; ed era stato in Germania e in Olanda. Era stato poi anche nello Spitzberg. S'era sporcato tutto col sangue di balena, e i vestiti, che aveva riportato indietro, erano imbrattati e duri di sangue secco (Ginzburg, p. 51).

Così Natalia Ginzburg ci parla, attraverso i racconti che ascoltava da sua madre, Lidia Tanzi, dei viaggi di suo padre, il grande anatomico e biologo Giuseppe (Beppino) Levi, “il Professore” protagonista – insieme con la moglie – di *Lessico familiare*, un classico della letteratura italiana del Novecento.

Su questa epica ricerca dei gangli delle balene Natalia ritorna poi in un “piccolo teatrino familiare” con un grazioso battibecco tra i due genitori. Alludendo a sua madre, Emma Perugia, Giuseppe dice:

- Poveretta, quando sono tornato dallo Spitzberg, che ero stato nel cranio della balena a cercare i gangli cerebro-spinali, avevo con me in un sacco i miei vestiti tutti sporchi di sangue di balena, e a lei le faceva schifo toccarli. Li ho portati in soffitta, e puzzavano in un modo terribile!
- Non li avevo mica trovati, i gangli cerebro-spinali, – disse mio padre.
- Mia mamma diceva: “Ha sporcato dei vestiti buoni, per niente!”
- Forse non li avevi cercati bene Beppino! – disse mia madre. – Forse li dovevi cercare ancora!
- Macché! Sempia che non sei altro! Non era mica una cosa semplice! Sei subito pronta a buttarmi giù. Ma guarda che asina che sei!
- Io quand'ero nel mio collegio, – disse mia madre, – mi facevano anche a me studiare le balene. Insegnavano bene la storia naturale, a me mi piaceva molto. (*ibidem*. pp. 217-218)

Di questa ricerca dei gangli cerebrospinali delle balene nello Spitzberg (in realtà nell'isola Spitzbergen, la più vasta dell'arcipelago Svalbard nelle acque norvegesi, tradizionale stazione portuale nella caccia ai cetacei) ci offre un racconto un po' diverso Rodolfo Amprino, l'allievo più amato di Levi e suo principale biografo. La divergenza principale con il racconto di Natalia è nelle ragioni dell'insuccesso. Secondo Amprino (il quale specifica che la ricerca riguardava i gangli sensoriali), Levi i gangli li aveva trovati, ma “la conservazione dei campioni non era sufficientemente buona per le preparazioni istologiche”. A dispetto della presunzione di maggiore attendibilità della biografia “scientifica” dell'allievo rispetto alla narrazione familiare della figlia, non vi sono peraltro ragioni specifiche per credere che la versione di Amprino sia più affidabile di quella di Natalia. Della fonte citata da Amprino nella sua biografia del Maestro

non si riesce in effetti a trovare traccia. Dovrebbe essere una nota a piè di pagina di un lunghissimo articolo sull'argomento che Levi scrive nel 1908 – quasi quattrocento pagine – ma nessuna delle note di questo testo allude alla cattiva conservazione dei campioni di gangli di balena. Quello che apprendiamo dal ricordo del professore scritto da Amprino nel 1966, un anno dopo la sua scomparsa, è il motivo che portò Levi, in occasione di uno dei tanti suoi viaggi compiuti per interessi scientifici o per partecipare a congressi, ad affrontare i vari disagi connessi alla difficile ricerca dei gangli dei cetacei. Si trattava di approfittare di questi animali per valutare un problema biologico di grande rilevanza generale, che – a partire dagli anni della giovinezza – fu al centro degli interessi di Giuseppe Levi per tutta la sua lunga vita scientifica: il problema della relazione tra le dimensioni delle cellule nervose e la mole dell'animale. Una questione – come vedremo – che aveva attinenze con varie e importanti dimensioni della neurobiologia, e che si svilupperà in articolazioni dagli imprevedibili sviluppi, soprattutto nelle ricerche di una brillante allieva del professore, Rita Levi-Montalcini.

Le eccezionali dimensioni delle balene fornivano un'occasione speciale per verificare l'ipotesi alla quale Levi stava allora lavorando, secondo la quale, a parità di altre condizioni, le dimensioni delle cellule nervose, e – tra queste – in particolare quelle dei gangli sensitivi e dei centri motori dell'asse cerebrospinale – crescono in relazione con le dimensioni dell'animale. Per rendersi conto delle basi razionali di questa ipotesi, bisogna considerare che nelle balene, come in tutti gli altri vertebrati, le fibre nervose motrici o sensoriali (destinate rispettivamente ai muscoli o ai territori periferici della sensibilità) sono il prolungamento unico e continuo di una singola cellula nervosa. Di conseguenza (e in particolare nel caso delle fibre destinate ai territori più lontani dall'asse cerebrospinale), la lunghezza di ogni singola fibra è nella balena necessariamente dell'ordine di diversi metri, e appare dunque logico assumere che il corpo cellulare, la base trofica e strutturale dell'intera cellula nervosa, sia di dimensioni molto grandi, in qualche modo proporzionate alla grande massa di protoplasma contenuto in queste fibre di dimensioni gigantesche. Grande deve inoltre essere anche il territorio periferico di innervazione e quindi il numero e la grandezza dei prolungamenti nervosi dipendenti da ciascuna fibra, e questo rappresenta un ulteriore elemento di stimolo alla crescita delle dimensioni della cellula che si trova a dover assicurare il trofismo e l'attività metabolica di una grande massa protoplasmatica. Come abbiamo notato in apertura, nonostante il giustificato interesse per i gangli delle balene, nel corso della sua permanenza all'isola Spitzbergen, Levi non era riuscito a entrare in possesso di materiale utile per le sue ricerche istologiche intese a chiarire in questi animali dalla mole grandissima il problema della relazione tra dimensioni delle cellule nervose e dimensioni somatiche in toto. Nella sua ricerca pubblicata nel 1908 egli non poté dunque inserire le balene

tra le numerosissime specie esaminate (56), che comprendevano individui appartenenti alle varie classi dei vertebrati, dai ciclostomi ai mammiferi, uomo compreso. Tra gli esemplari di dimensioni corporee più grandi esaminati, Levi si era dovuto limitare a uno squalo toro (*Carcharias lamia*) di due metri di lunghezza, o qualche grosso rettile, come una *Iguana microtuberculata* di 85 cm di lunghezza, oppure, tra i mammiferi, allo studio delle cellule nervose di cavalli e di buoi. L'unico dei cetacei che era riuscito a studiare era un delfino, di cui – avendo ricevuto da un collega solo la colonna vertebrale fissata in alcol – non poteva specificare le dimensioni corporee globali.

Come Levi sottolinea, dal confronto di specie animali diverse emerge che il problema della relazione tra grandezza dell'animale e dimensioni della cellula nervosa non è unicamente determinato dalla mole somatica in se stessa, ma dipende in modo importante da altri elementi. Tra questi di particolare rilievo il modo in cui si determinano i limiti delle dimensioni corporee nel corso dell'accrescimento fisiologico, e la fase temporale dell'embriogenesi in cui si arresta la moltiplicazione dei precursori delle cellule nervose, i neuroblasti. In rapporto al primo elemento, vi sono specie in cui appaiono fissate in modo geneticamente ben definito le dimensioni che l'animale raggiunge nello stadio adulto, secondo limiti che non saranno superati per il resto della vita. Questa è la regola per la maggior parte degli esseri viventi, e in particolare dei vertebrati. Vi sono però importanti eccezioni a questa norma, che hanno attratto sin dall'inizio l'interesse di Levi per il problema. Per alcuni animali, come per esempio varie specie di cheloni, tra cui la comune tartaruga marina, *Thalassochelys caretta*, o la tartaruga d'acqua dolce, *Testudo lutaria* (ora denominata *Emys orbicularis*) oppure specie terrestri che Levi include nella sua ricerca del 1908 (*Testudo graeca*, *Testudo graeca*), non sembra esserci in effetti un periodo della vita in cui la crescita si arresti davvero in modo definitivo: la mole corporea tende ad aumentare, sebbene con ritmo via via rallentato, per tutta la durata della vita finché non interviene in modo più o meno accidentale la morte.

Come è noto, le cellule nervose appartengono a quella categoria di elementi cellulari il cui numero viene sostanzialmente fissato in una fase più o meno precoce dello sviluppo embrionale. E' quindi da aspettarsi che in animali come questi, a crescita potenzialmente indefinita, gli elementi nervosi aumentino di dimensioni in modo continuo, affinché le loro diramazioni possano estendersi per correlarsi alla progressiva estensione dei territori periferici da innervare. Questo non avviene per la maggior parte degli altri tipi cellulari (come gli elementi epiteliali) i quali, potendo riprodursi per tutta la vita, fanno fronte alle esigenze della crescita corporea semplicemente con un aumento del numero. Come Levi nota nell'articolo del 1908 riferendosi alle cellule nervose, "l'aumento di volume di questi elementi, il quale è forse la nota più

caratteristica del loro sviluppo in tutte le specie, dipende dalla precoce cessazione dei fenomeni di divisione cellulare negli elementi specifici” (p. 289).

Oltre alle tartarughe, tra gli animali a crescita apparentemente indefinita, vi è stato un animale che ha attratto in modo del tutto speciale l’attenzione di questo grande Maestro della biologia del Novecento. Si tratta di un pesce osseo, il pesce luna (o pesce sole – *sunfish*, nella terminologia anglosassone), così detto per la strana forma a disco del suo corpo appiattito in senso verticale. Il nome scientifico della specie studiata da Levi è *Orthogoriscus mola*. Può raggiungere delle dimensioni colossali, e in alcune specie del genere *mola* il peso può superare le due tonnellate, rappresentando così il pesce osseo più grande tra quelli conosciuti ricordiamo che le balene e gli altri cetacei sono mammiferi e non pesci).

Nel caso delle ricerche di Giuseppe Levi, le dimensioni dei pesci luna studiati sono molto inferiori a questi limiti estremi, raggiungendo – per l’esemplare più grande – gli 80 chili di peso. Questo esemplare gli era stato fornito, insieme a un altro più piccolo (di 40 chili) durante il suo soggiorno a Palermo, la città nella quale egli occupò la cattedra di Anatomia umana dal 1914 al 1919, anno del trasferimento definitivo a Torino. Era stato il direttore della locale tonnara di Trabia “Il Cavalier Dentici” – come Levi ricorda in una sua memoria presentata all’Accademia Reale di Scienze Lettere e Arti del capoluogo siciliano – a mettere gentilmente a sua disposizione i due pesci che, come egli dice, gli “furono spediti in ottimo stato di conservazione”.

Sebbene relativamente piccoli rispetto alle enormi dimensioni che questi pesci possono raggiungere, gli esemplari di Palermo erano comunque sensibilmente più grandi dei primi che Levi aveva avuto l’occasione di studiare, nel 1906, nel corso di un soggiorno presso la Stazione zoologica di Napoli (de peso di 3 e 20 chili e di età diversa). Come Levi ci dice, vi erano “delle grandissime differenze nella costituzione dei gangli fra quei due esemplari di età differente; nel secondo esemplare le cellule gangliari erano di dimensioni notevolissime”. Egli nota inoltre che nel pesce più grande il corpo cellulare aveva una morfologia molto particolare, specialmente per la presenza di “un apparecchio fenestrato complicatissimo e molto esteso”. Questa formazione – come avremo modo di vedere – era stata oggetto di un suo studio molto accurato già nell’articolo del 1908.

Le ragioni per cui i pesci come l’*Orthogoriscus* attraevano l’interesse di Levi non dipendevano solo dalla loro grande mole e dalla proprietà di crescita indefinita che li accomunava ai cheloni (e anche a diversi invertebrati). Stavano anche nel fatto che in questi animali il numero delle cellule nervose viene fissato precocemente nel corso dell’embriogenesi, cessando presto le divisioni cellulari. Il numero che è allora piccolo, ma proporzionato alla dimensione di questi pesci al

momento della schiusa, si rivela poi via via relativamente esiguo, man mano che – con l'accrescimento – la mole corporea assume dimensioni notevoli. Come Levi mette in evidenza discutendo il problema della crescita in questa specie, sembra che l'*Orthogoriscus* sia come programmato geneticamente per essere un pesce di dimensioni ridotte, con un midollo spinale lungo pochi centimetri e un piccolo numero di segmenti nervosi. Poi – per motivi difficili da comprendere – il corpo del pesce può crescere fino a raggiungere una dimensione corporea molto cospicua, e si viene a creare negli animali più adulti una evidente sproporzione geometrica tra l'estensione del midollo spinale e la lunghezza cranio-caudale del pesce, evidenziata particolarmente dalle misure cospicue delle radici nervose lombo-sacrali (la cosiddetta cauda equina che è particolarmente lunga in questi animali). Un'ulteriore ragione di grande crescita delle cellule nervose è data dall'ingrandimento del corpo in senso dorso-ventrale che determina un grande aumento dei territori di innervazione di ogni singolo segmento midollare, particolarmente importante in questi pesci con il corpo a disco, rispetto quelli comuni, a forma più allungata.

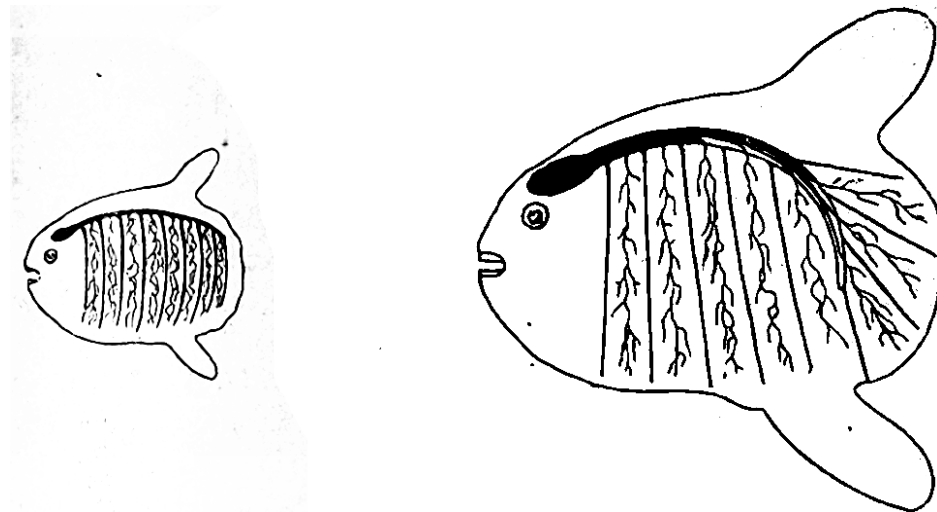


Fig. 1. Il disegno con cui nel lungo articolo del 1908 Levi illustra le ragioni della particolare crescita delle cellule dei gangli sensitivi nel pesce luna (*Orthogoriscus mola*)

Confrontando i pesci luna con specie animali che possono assumere dimensioni molto grandi, come per esempio gli elefanti, bisognerà tener conto che nel caso di questi ultimi, il numero definitivo dei neuroni è molto maggiore che in quei singolari pesci. In questi singolari pesci questa circostanza avrà una importante conseguenza, in rapporto alle caratteristiche di crescita indefinita, e all'acquisizione – particolarmente in alcuni esemplari – di dimensioni corporee molto grandi: nelle poche cellule nervose disponibili i prolungamenti nervosi, dovendo

innervare territori via via più estesi, cresceranno, a parità di altre condizioni, in modo molto più significativo che negli animali con numero elevato di neuroni. L'aumento della massa di prolungamenti che si irradiano dal corpo cellulare in animali di grandi dimensioni, e della quantità di materiale protoplasmatico contenuto negli assoni (i quali crescono necessariamente in rapporto diretto con le dimensioni corporee), comporterà una crescita anche per i corpi cellulari, centri metabolici – come sappiamo – dei neuroni. Questo avrà come conseguenza un significativo ingrandimento dei corpi cellulari, che – nel caso degli esemplari più grandi di *Orthogoriscus* esaminati da Levi – possono raggiungere diametri di mezzo millimetro, una dimensione enorme per neuroni di vertebrati.

Vi è una considerazione importante che Levi sviluppa nel discutere il significato della relazione tra grandezza dei neuroni e mole dell'animale, un fatto in linea di massima sorprendente perché – se si realizzasse in modo indiscriminato per tutte le cellule comporterebbe un aumento delle dimensioni cellulari in alcuni casi del tutto insostenibile dal punto di vista sia strutturale che fisiologico (basterebbe immaginare l'ingrandimento a cui, se valesse questo principio, andrebbero incontro cellule omologhe passando dal topolino all'elefante).

Nell'articolo del 1908 Levi riconosce come, nel caso dei neuroni, possa destare meraviglia il fatto che sussista...

una dipendenza fra due elementi tanto eterogenei quali la grandezza del corpo e la struttura di un organo, sebbene ad ogni modo sia più verosimile che questa dipendenza esista fra organi che, come i nervosi, risentono più di tutto gli altri le conseguenze della maggiore durata e intensità dell'accrescimento del corpo; e questo avviene in particolar modo per effetto degli intimi rapporti anatomici, che si stabiliscono in un periodo precocissimo dello sviluppo, tra la loro parte periferica, la quale forma con la parte centrale un tutto unitario almeno dal punto di vista funzionale, e gli altri sistemi ed organi del corpo" (p. 312)

La considerazione qui sviluppata sugli "intimi rapporti anatomici" tra gli organi nervosi e "gli altri sistemi ed organi del corpo" pone l'accento su quella che potremmo considerare la più importante singolarità morfologica del sistema nervoso nella sua relazione strutturale e funzionale con il resto dell'organismo. Si tratta di una caratteristica che suscitò la meraviglia dei primi microscopisti i quali, come nel caso di Marcello Malpighi e del suo collega a Pisa, Carlo Fracassati, si trovarono a intravedere la totale permeazione dei tessuti del corpo da parte delle fibre nervose.

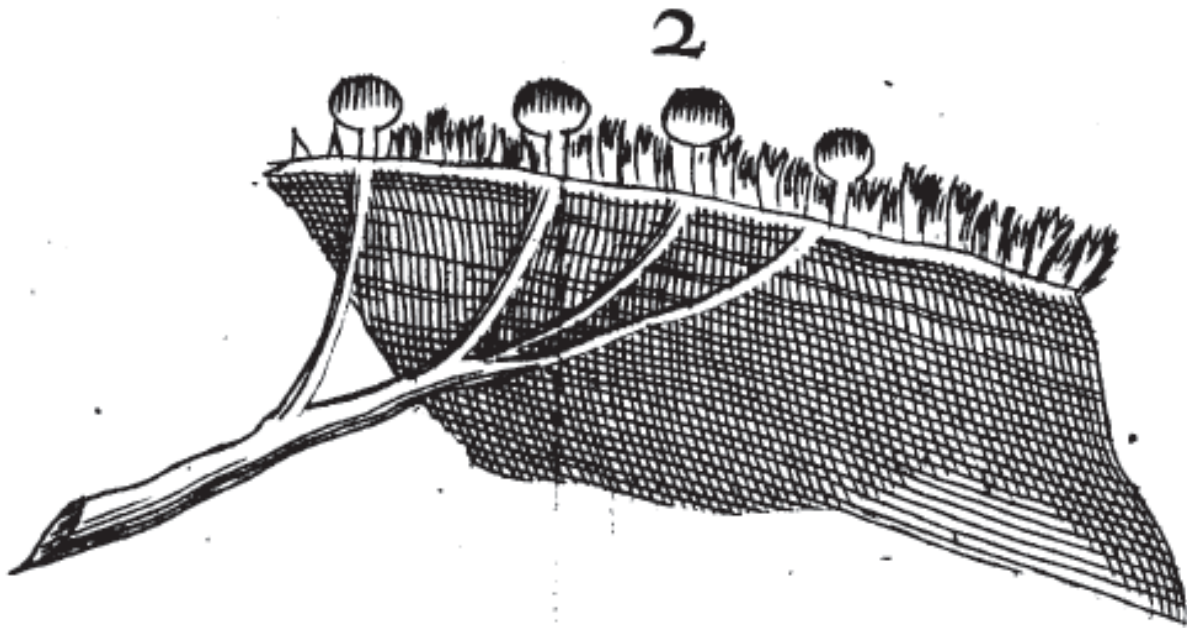


Fig. 2. Le papille gustative della lingua e le loro relazioni con le fibre nervose in un disegno che illustra il breve trattato in forma epistolare *De lingua* che Marcello Malpighi pubblica nel 1665 (Malpighi 1965 b).

L'anatomico emiliano per primo identificò le strutture di senso della cute e della lingua e spiegò il funzionamento dei sistemi sensoriali attraverso l'associazione di queste strutture con le fibre irradiate dai centri nervosi. In vista della sensibilità diffusa a ogni singolo punto della cute e delle mucose, la concezione malpighiana implicava una totale compenetrazione dei tessuti periferici da parte dei prolungamenti nervosi. Si trattava di una visione sorprendente, che andava completamente contro il senso comune di un'epoca in cui si era portati a credere che la cute avesse facoltà sensoriali proprie, spiegabili sulla base della compenetrazione dell'intero organismo da parte dell'anima, principio immateriale della sensibilità e del moto.

Nello sviluppare, all'interno della sua osservazione anatomica *De externo tactus organo*, l'ipotesi della innervazione delle innumerevoli papille identificate nel derma da parte di singole fibre perforanti gli strati profondi della cute, Malpighi si rendeva conto della difficoltà che si opponevano alla concezione della permeazione dei tessuti cutanei da parte di una ricchissima rete nervosa (Malpighi, 1665 a). Indirizzando il suo discorso al nobiluomo pugliese, Giacomo

Ruffo, visconte di Francavilla, personaggio dai grandi interessi culturali e scientifici, egli esprimeva appunto la problematicità della sua concezione:

Mi rendo ben conto di un'obiezione contro l'asserita derivazione delle papille dai nervi perforanti la cute: essere cioè incredibile che tante è quasi infinite papille, erompenti da tutta la superficie del corpo, siano porzioni di nervi provenienti dal midollo spinale, nonché da tutto il cervello e cervelletto: Infatti, raccogliendole tutte assieme, la loro mole di gran lunga supererebbe il piccolo fascio costituito dal midollo e dal cervello. (Malpighi 1665 a; trad. it. in Belloni, 1967, p. 146)

Continuava poi risolvendo le difficoltà con paragoni derivati sia dall'ambito fisico che da quello botanico, i quali lasciavano intravedere lo straordinario "modo di operare della Natura", basato sull'uso di "macchine meravigliose", costituite da strutture minute (*minima* o *atoma*), così piccole da sfuggire all'indagine microscopica, in accordo con i principi dell'atomismo galileiano, che era un punto di riferimento fondamentale per la concezione sensoriale dell'anatomico emiliano.

Sempre indirizzandosi a Ruffo, scriveva Malpighi:

A te, tuttavia, che nella natura scopri meraviglia anche maggiori, un siffatto argomento apparirà ben poca cosa. Ogni giorno, infatti, tu esperimenti che, a guisa di sottilissimi fili allungati, i quasi infiniti raggi provenienti da un campo visivo si intersecano intimamente e si uniscono nell'angusto foro della pupilla – o in altro foro intermedio, e anche esterno – pur rimanendo ciascuno di essi perfettamente rettilineo e intatto; in modo che, paragonando quell'esiguo ed angusto foro con l'amplissimo campo visivo, sarebbe impossibile trovare tra di essi una ragionevole proporzione. Qualcosa di simile costi, ti indicheranno concretamente le piante. Infatti da un sottile e stretto caule erompe abbondantissima quantità di fibre, al punto che ne provengono grandissime foglie, fiori e anche frutti; e tuttavia è certo che il numero delle fibre non si moltiplica, ma esse semplicemente si prolungano dal tronco. Punto analoga, ed ancor più evidente, constatazione offrono i tronchi, ai quali nessuno mai potrebbe paragonare la mole dei filamenti che compongono i rami, le foglie e i frutti. (*ibidem*, pp. 146-147)

E' la dottrina della atomizzazione del mondo fiorita all'alba della scienza moderna con la riscoperta dell'opera di Lucrezio che fornisce a Malpighi e ai suoi contemporanei, sull'orma di Galileo, e della nuova filosofia della "struttura nascosta" "elaborata da Francesco Bacone, il paradigma di una concezione microscopica della struttura dei corpi animati, fondata su quelle che Malpighi chiamava "minute macchine".

Intravedere, con l'uso dei microscopi abbastanza rudimentali del '600, l'esistenza di strutture invisibili a occhio nudo, era solo spostare un livello di miniaturizzazione che si annunciava ancora più fine di quella percettibile con lo strumento, come nel suo *Apiarum* aveva ben messo in evidenza Federico Cesi, amico di Galileo e fondatore dell'Accademia dei Lincei, (Cesi, 1625):

“Se discerni col microscopio molte strutture sottili, devi concludere che ne esistono altre ancor più minute, tali da sfuggire ed eludere ogni acutezza degli strumenti da noi costruiti”.

Quando, molto tempo dopo Malpighi, con le ricerche di neuroistologia dell'Ottocento, divenne chiaro, oltre ogni dubbio, che ciascuna fibra nervosa, sensitiva o motoria, è il prolungamento di una singola cellula nervosa (il cui corpo cellulare è situato all'interno dell'asse cerebrospinale, o in stretta associazione con esso), divenne chiaro che alcune classi di cellule nervose possono avere una enorme estensione geometrica, particolarmente negli animali di grandi dimensioni.

Con le sue ricerche sui gangli cerebrospinali, Levi fu il primo, all'inizio del '900, a esaminare in modo sistematico il problema della relazione tra grandezza delle cellule nervose e mole dell'animale. Come abbiamo notato, le sue ricerche misero in evidenza la complessità di questo rapporto, che non dipendeva soltanto da fattori puramente anatomici, ma implicava caratteristiche funzionali, quali i tempi e i ritmi della divisione cellulare, e tempi e i modi della crescita corporea. Sebbene l'interesse di Levi per il sistema nervoso fosse stato molto precoce, risalendo alle sue prime ricerche, quando – ancora studente – lavorava insieme a Gino Galeotti nell'Istituto di Patologia Generale di Firenze diretto da Alessandro Lustig, indubbiamente gli studi sulla grandezza delle cellule nervose contribuirono a rafforzare in lui la passione per la neuroistologia. In particolare, essi furono un elemento importante del suo grande interesse per i meccanismi della riproduzione e differenziazione delle cellule nervose, e per i rapporti anatomico-funzionali che le cellule nervose stabiliscono tra di loro e con le altre cellule dell'organismo.

Una importante ricaduta dell'attenzione di Levi per il sistema nervoso fu indubbiamente la sua messa a punto della tecnica delle culture cellulari, che egli riuscì a sviluppare nel 1916, proprio negli anni di Palermo, sulla scia delle ricerche condotte a partire dal 1909 dal biologo americano Ross Granville Harrison (Harrison, 1907; Levi, 1916 a-c). E non si va lontano dal vero dicendo che è dalle varie diramazioni delle ricerche di Levi e della sua scuola, nate sull'onda dell'interesse per i fattori che sono alla base della grandezza dei neuroni che si svilupperà poi quel cammino di ricerca che – a partire dagli anni delle leggi razziali e della guerra – porterà una sua brillante allieva, Rita Levi-Montalcini, a iniziare gli studi destinati a concludersi, molti anni più tardi, con la scoperta del fattore della crescita neurale (NGF nell'abbreviazione inglese: Levi-Montalcini, 1987; Piccolino, 2020).

Tornando alle indagini di Levi sulle cellule nervose in animali di grosse dimensioni, e in particolare sul pesce *Orthogoriscus mola*, vi furono caratteristiche di carattere citologico specialmente evidenti nelle cellule nervose di maggiori dimensioni alle quali lo studioso rivolse in modo speciale la sua attenzione. Si tratta di singolari modificazioni della forma del corpo cellulare, e tra queste dello sviluppo di quello speciale “apparecchio fenestrato complicatissimo e molto

esteso” a cui egli allude nella memoria del 1919 sugli esemplari più grandi di *Orthagoriscus* che Levi studiò negli anni del soggiorno a Palermo.

Osservando queste modificazioni, Levi mette in evidenza come la crescita del corpo cellulare non avvenga nelle grandi cellule in modo semplice, mantenendosi forma e proporzioni rispetto alle cellule piccole, con un semplice cambiamento della scala. Nelle cellule grandi, il citoplasma assume forme molto singolari per lo sviluppo di strutture che egli indica come “lobulazioni”, “canalicoli” “trabecole” “fenestrazioni”, “fibre clavate” (e che ora sono indicate più comunemente come “parafiti”, con un termine introdotto nel 1906, in altro contesto, dall’istologo francese Jean Nageotte). Alcune di queste formazioni sembrano attraversare il protoplasma, e quasi lacerarlo, facendo assumere ai contorni cellulari il carattere di una rete molto intricata che in alcuni casi simula maglie di una rete dendritica.

Dinanzi a queste formazioni, indubbiamente Levi sente, come morfologo, l’attrazione per queste strutture ‘lussuose’ e ‘barocche’ delle cellule nervose grandi, presenti in molte specie, dalle tartarughe ai grossi vertebrati, ma particolarmente nel pesce luna, e le descrive con dovizie di particolari, raffigurandole in alcune nelle numerose figure (oltre 400) che illustrano l’articolo del 1908 (e anche in una tavola della memoria del 1919).

Egli non si limita comunque alla sola osservazione, ma va oltre il puro dato strutturale e sviluppa a riguardo importanti considerazioni di natura biologico-funzionale.

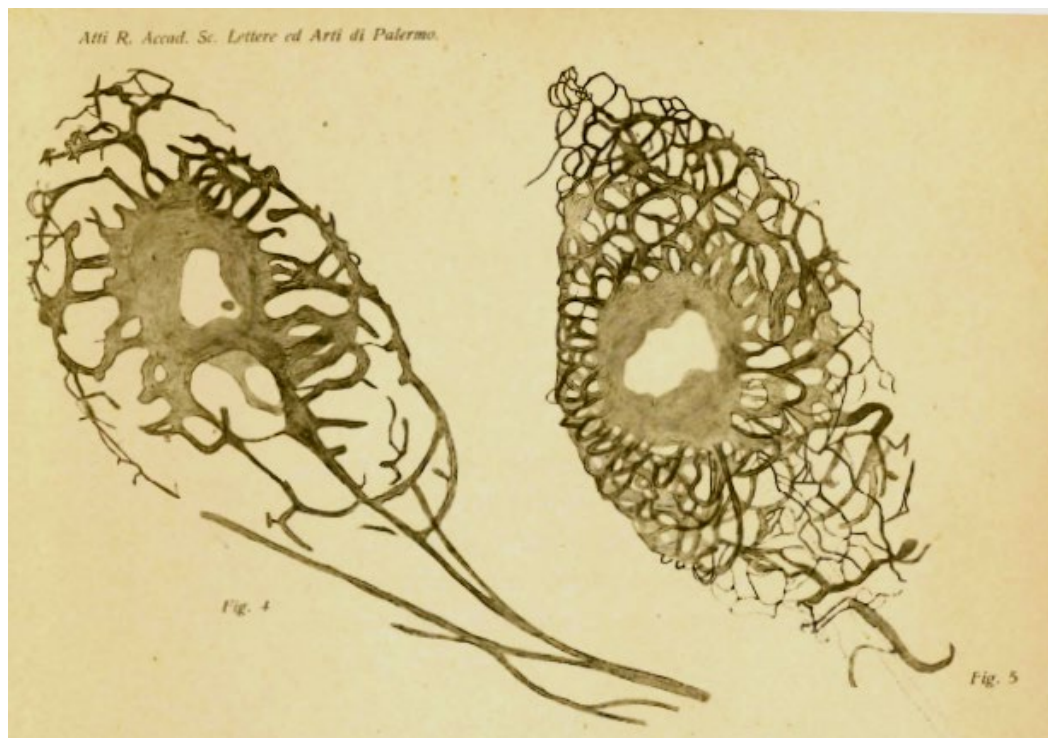


Fig. 3 Le due grosse cellule nervose del pesce luna da 80 chilogrammi che Levi illustra nella sua memoria del 1919, mettendo in evidenza la complessità delle formazioni in cui si sviluppa il corpo cellulare.

Levi si rende ben conto di come una crescita smisurata ponga dei problemi di ordine metabolico per i neuroni che sono tra le cellule a consumo di energia più elevato nei vertebrati. Gli scambi metabolici (di nutrienti, prodotti del catabolismo, di acqua e dei gas fondamentali per la vita cellulare – ossigeno e anidride carbonica) avvengono attraverso la membrana plasmatica, e – con un eccessivo aumento delle dimensioni cellulari – si determinerebbe, per ragioni puramente geometriche, una condizione sfavorevole all’interscambio tra il protoplasma e il microambiente extracellulare. Questo avviene in quanto la massa cellulare aumenta con il cubo del raggio, mentre la superficie aumenta invece con il quadrato, e – di conseguenza – il rapporto superficie/volume diminuisce di 10 volte ogni volta che il raggio diventa dieci volte più grande. Per far fronte a queste difficoltà fisico-chimiche legate alle variazioni delle dimensioni, le cellule devono porre in atto accorgimenti opportuni, in grado di aumentare la superficie cellulare ed evitare così una riduzione del suo rapporto con il volume, tale da pregiudicare le funzioni metaboliche. E’ proprio ciò che si realizza con le varie espressioni di quello che Levi indica come “apparecchio fenestrato complicatissimo e molto esteso”.

Nell’articolo del 1908, dopo aver menzionato le leggi della geometria che impongono limiti alle dimensioni massime delle cellule, egli scrive che “le variazioni della grandezza delle cellule in generale [sono] contenute entro limiti relativamente ristretti” (p. 313). Ponendo l’accento sulle differenze biologiche tra gli elementi cellulari che mantengono la loro capacità di divisione anche negli individui adulti (elementi stabili e labili), rispetto agli elementi che (come i neuroni) sono ritenuti incapaci di riprodursi dopo la nascita, Levi continua dicendo:

Negli elementi stabili e labili gli stessi stimoli trofici che provocano l’accrescimento della cellula, ne determinano la divisione, quando essa è prossima a raggiungere la sua grandezza limite. Questo non può naturalmente accadere in elementi che, come nervosi, hanno perduto la capacità di dividersi, sin dai periodi più precoci della loro evoluzione; e perciò quando per effetto di stimoli informativi molto intensi, quali sono quelli che caratterizzano lo sviluppo degli animali di grande mole, la cellula gangliare sorpassa la sua grandezza limite, essa tende a raggiungere una forma che meglio della sferica ne favorisca la nutrizione, e a tale condizione rispondono appunto le reti e le fibre clavate per l’aumentata superficie in confronto alla massa, e anche per gl’intimi loro rapporti con la capsula connettivale. (*ibidem*)

E sottolinea poi le grandi necessità metaboliche delle cellule nervose che rendono ancora più imperativi adattamenti morfologici atti a controbilanciare le sfavorevoli situazioni biologiche che si verrebbero a creare con aumenti eccessivi delle dimensioni cellulari.

Una circostanza ci rende anche meglio ragione della necessità di speciali adattamenti morfologici atti a favorire la nutrizione di questi elementi; che alla normale funzionalità delle cellule nervose in genere è indispensabile, più che a qualsiasi altro elemento, un perenne ed abbondante a flusso di materiali nutritivi liquidi e gassosi; una dimostrazione palese ne è data dalle rapidissime e profonde alterazioni che vi determina la soppressione della circolazione sanguigna.

Nella letteratura scientifica viene indicata come “legge di Levi” la norma che stabilisce la correlazione tra grandezza somatica delle cellule nervose e mole dell’animale, proprio per dell’importanza degli studi di Levi in questo ambito, sebbene personalmente lo studioso non avesse mai usato questa espressione nei suoi scritti.

Come abbiamo cercato di mostrare in questo articolo, non si trattava di una pura legge anatomica, ma di un principio che ha importanti implicazioni funzionali, e che – come abbiamo detto – fu storicamente uno degli elementi del grande interesse di Levi e della sua scuola per la biologia delle cellule nervose, contribuendo a tenere alto il livello degli studi italiani in questo settore, anche in anni difficili per la cultura e la scienza come quelli del fascismo.

Esponendo in questo articolo le ragioni che indussero lo studioso a interessarsi di queste problematiche, e delineando in modo sommario le sue conclusioni, ci siamo sforzati di far luce su un capitolo importante della biologia del ‘900, ora quasi dimenticato.

Vi è un’altra ragione che è alla base di questo nostro scritto. Essa è in relazione con un fatto singolare. Attraverso le vie misteriose della storia minore, è sopravvissuto e giunto fino a noi uno dei vetrini istologici degli studi condotti da Levi su questo tema, utilizzando, per colorare le cellule nervose, il metodo dell’argento ridotto di Cajal (nella modificazione messa a punto da Fernando de Castro Rodríguez, allievo dello scienziato spagnolo).

Oltre alle iniziali di Levi, sulla superficie del vetrino sono annotate poche lettere, che – pur nella loro criptica laconicità – rappresentano indicazioni ragionevolmente sufficienti a identificare l’animale da cui erano stati prelevati i gangli spinali usati per lo studio, e anche, in modo indiretto, le circostanze di tempi e di luoghi in cui la ricerca fu condotta: “O. K. 80”. La “O.” significa evidentemente *Orthogoriscus*, “K. 80”, è un’indicazione del fatto che si tratta di un esemplare di 80 chilogrammi, il più grosso tra quelli studiati da Levi. Se l’interpretazione è corretta, siamo dinanzi a un vetrino dello studio del pesce luna più grande che Levi ottenne nel 1915 a Palermo – come sappiamo – dal direttore della tonnara di Trabia “il Cavalier Dentici”.

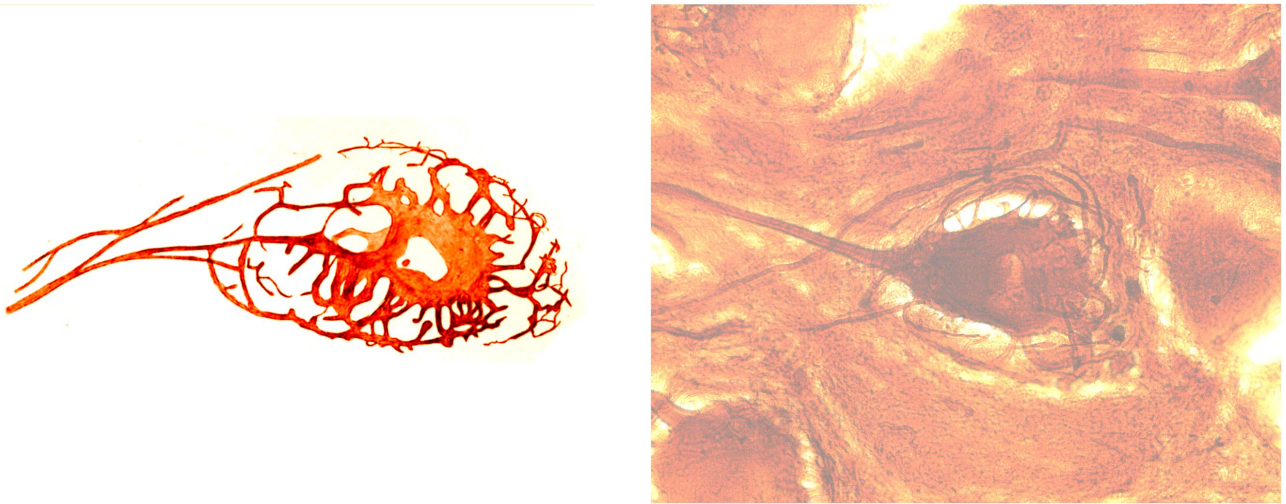


Fig. 4. Confronto tra il disegno di una delle due cellule del pesce luna da 80 chilogrammi studiato da Levi a Palermo, e la foto eseguita recentemente sul vetrino giunto fino a noi. L'immagine a destra è una microfotografia eseguita da Dario Cantino.

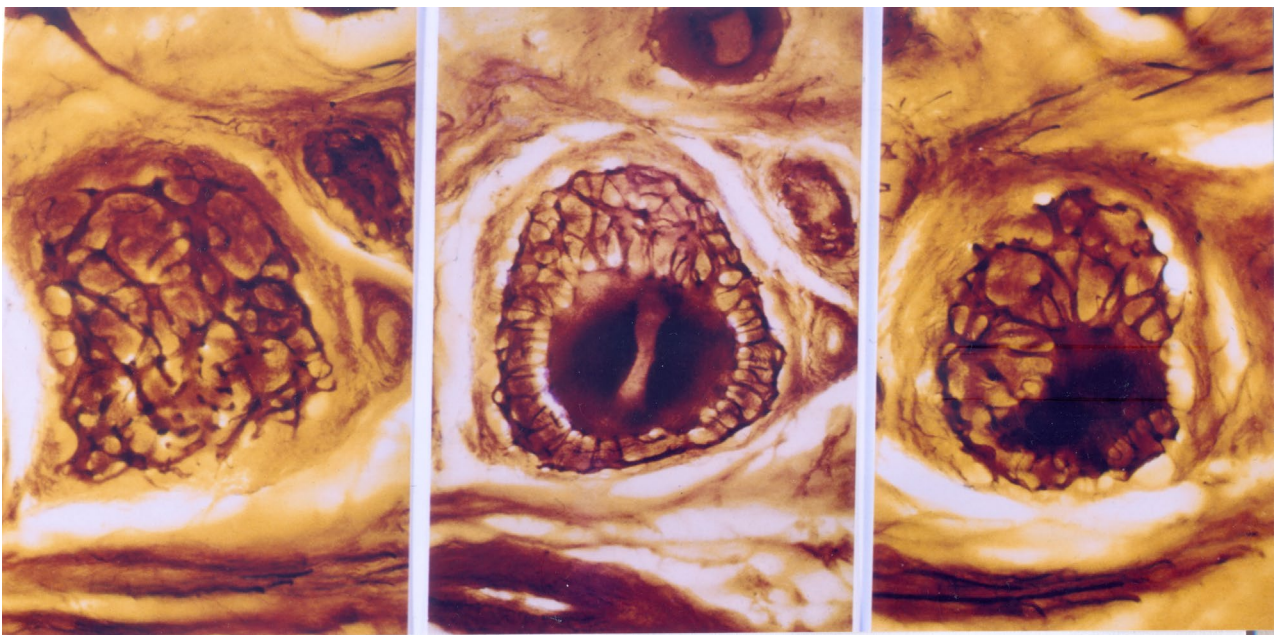


Fig. 5. Tre microfotografie a successivi piani focali di un vetrino di Levi con immagini di un neurone dei gangli sensitivi di pesce luna che permettono di apprezzare meglio lo sviluppo dell'apparato fenestrato caratteristico del corpo di queste cellule. Metodo dell'argento ridotto di Cajal-De Castro. (Microfotografie di Antonio Barasa).

In effetti il confronto tra una delle figure della memoria del 1919 con il disegno di una delle immagini ad alto ingrandimento del neurone dell'*Orthogoriscus* di 80 chilogrammi, con una foto scattata recentemente sul vetrino giunto fino a noi sembra confermare l'identificazione (cfr. Fig. 4).

Riguardo all'epoca della ricerca di Levi, ci potremmo porre il problema delle ragioni per cui si concluda nel 1919 una ricerca iniziata certamente nel 1915 (i gangli dovevano essere fissati il più

presto possibile dopo l'arrivo perché lo “stato di conservazione” era uno dei fattori più importanti del successo delle procedure istologiche). Cosa particolarmente sorprendente questo apparente ritardo per un personaggio come Levi capace di lavorare a un ritmo decisamente intenso, e – secondo la testimonianza di allievi e colleghi – pressoché insensibile alla fatica fisica.

Uno dei fattori che certamente contribuiscono a spiegare il ritardo è il fatto che nel 1915 Levi era certamente occupato a sviluppare la metodica delle cellule in cultura, che per le sue complessità tecniche e sperimentali richiedeva da lui un grande impegno fisico e intellettuale. Nel periodo 1916-1919 egli pubblica infatti una quindicina articoli basati sull'uso di tessuti e cellule coltivati al di fuori dell'organismo (cfr. la bibliografia di Levi in Amprino, 1966).

L'altro fattore è certamente l'irruzione nella nostra piccola storia, della grande e drammatica storia del '900. Come apprendiamo dal libretto personale del Comitato provinciale di Torino della Croce Rossa Italiana intestato a Levi, l'undici di agosto del 1916, egli viene “chiamato in servizio nel personale della C.R.I. e contemporaneamente collocato fuori quadro a disposizione della Sanità Militare”; lo stesso giorno gli viene riconosciuto “il grado di Medico Capo (CAPITANO) con decreto legge del 18/2/1917; e poi “il 15 agosto 1916 egli viene “assegnato per mobilitazione alla 18 Sezione Sanità” e subito condotto “in territorio dichiarato in stato di guerra”. Levi rimarrà in servizio nella Sanità Militare per tutta la durata della Grande Guerra, prima come Capitano, e poi (dal 31 maggio 1917) come Maggiore, e verrà congedato il 2 maggio del 1918.¹

Queste poche note nel linguaggio della burocrazia militare dell'epoca rendono ampiamente ragione del tempo che trascorre tra l'arrivo del grosso pesce nei locali dell'Istituto di Anatomia di Palermo (allora collocato nella zona di Porta Carini, come Levi stesso ricorda in una lettera ad Amprino del 1960) e la pubblicazione della ricerca. Probabilmente egli aveva subito fissato i gangli, e, verosimilmente, li aveva presto colorati e sezionati, ma aveva dovuto rinviare lo studio vero e proprio a tempi più propizi.

Poco tempo prima della mobilitazione di Levi, si era verificato un avvenimento importante per la sua vita familiare. Sua moglie Lidia Tanzi aveva dato alla luce, il 14 luglio 1916, una bambina, l'ultima dei quattro figli della coppia: Natalia.

In *Lessico familiare*, il libro scritto molti anni dopo da quella che rimarrà per sempre la piccola di casa (Natalia era di sette anni più piccola del minore dei suoi fratelli, Alberto), “il Professore” emerge – insieme con sua moglie – in memorabili episodi in cui la vita quotidiana di casa Levi

¹ Il libretto della Croce Rossa Italiana si trova stranamente inserito in calce a una biografia anonima di Levi pubblicata sul Portale dell'Ebraismo Italiano alla pagina: <http://moked.it/ame/files/2017/12/LeviGiuseppe2.pdf>

si interseca con la grande storia del '900. Del volume di Natalia ci interessa ora più di tutto la narrazione, fatta da Lidia alla figlia nel corso di lezioni familiari di geografia, della ricerca infruttuosa dei gangli delle balene. una ricerca che aveva condotto il padre in una lontana isola dei mari del nord, spinto da un interesse che noi abbiamo in parte condiviso, e che, in questo articolo abbiamo cercato di spiegare, e forse anche di suscitare, nei nostri lettori.

Bibliografia

- Amprino R (1967) Giuseppe Levi (1872-1965). *Acta Anatomica*. 66:1-44.
- Barasa A (1960) Forma, grandezza e densità dei neuroni della corteccia cerebrale in mammiferi di grandezza corporea differente. *Zeitschrift für Zellforschung*. 53:69-89.
- Ginzburg N (1963) Lessico familiare. Torino: Einaudi
- Harrison RG (1907) Observations on the living developing nerve fiber. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*. 4:140-143.
- Levi G (1904) Nuovi fatti pro e contro la teoria del neurone. *Monitore zoologico italiano* 15: 130-147.
- Levi G. (1906). Studi sulla grandezza delle cellule, I, Ricerche comparative sulla grandezza delle cellule dei Mammiferi. *Archivio italiano di anatomia e di embriologia*, 5:291-358.
- Levi G (1907) Di alcuni problemi riguardanti la struttura del sistema nervoso. *Archivio di Fisiologia* 4: 367-396.
- Levi G (1908) I gangli cerebrospinali. Studi di istologia comparata e di istogenesi. *Archivio italiano di anatomia e embriologia*. 7:1-392.
- Levi G (1916 a) Differenziazione “in vitro” di fibre da cellule mesenchimali e loro accrescimento per movimento ameboide. *Monitore zoologico italiano*. 27: 77-84.
- Levi G (1916 b) Migrazione di elementi specifici differenziati in colture di miocardio e di muscoli scheletrici. *Archivio di Scienze mediche*. 40: 14-21.
- Levi G (1916 c) Sull’origine delle reti nervose nelle colture di tessuti. *Rendiconti della Reale Accademia dei Lincei*, Serie 5, 25: 663—668.
- Levi G (1919) Nuovi studi sull’accrescimento delle cellule nervose. Ricerche in *Orthogoriscus mola*. *Atti della Reale Accademia delle Scienze, Lettere e Arti di Palermo* 11: 3-11.
- Levi G (1925) Wachstum und Körpergröße. Die strukturelle Grundlage der Körpergröße bei vollausgebildeten und in Wachstum begriffenen Tieren. *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. 26:87-342.
- Levi-Montalcini R (1987) Elogio dell’imperfezione. Milano: Garzanti.
- Malpighi, M. (1665a). De externo tactus organo anatomica observatio [...] ad [...] Iacobum Ruffum. Neapoli: Apud Aegidium Longum
- Malpighi, M. (1665b). Tetras anatomicarum epistolarum de lingua, et cerebro . Bononiae: Benati
- Belloni L. (1967) Opere scelte di Marcello Malpighi. Torino: UTET.
- Piccolino M. (1999 a) Marcello Malpighi: una rivoluzione galileiana nella biologia e medicina del Seicento I. Vita da scienziato: perpetua molestia e vessazione e grandi scoperte. anno 12. n. 2: 9-14.
- Piccolino M. (1999 b) Marcello Malpighi: una rivoluzione galileiana nella biologia e medicina del Seicento. Galenisti ed empiristi contro la Scienza Nuova (parte seconda) Naturalmente, anno 12. n. 3: 1-8.
- Piccolino M. (2020) (a cura di) Ritratti di scienziati: Rita Levi-Montalcini. Pisa: E.T.S.