

Articoli/Articles

SENESCENZA, RIGENERAZIONE E IMMORTALITÀ:
GIUSEPPE LEVI E IL FENOMENO VITALE

ARIANE DRÖSCHER

Storia della scienza e delle tecniche, Dip. di Culture e Civiltà,
Università degli Studi di Verona, Verona, I

SUMMARY

*SENESCENCE, REGENERATION AND IMMORTALITY:
GIUSEPPE LEVI AND THE PHENOMENON OF LIFE*

Although Giuseppe Levi is mainly remembered for his neurohistological studies and his mastery of cytological techniques, the phenomena of life and death, of senescence and immortality constituted the main threads of his scientific work. Since he was a student he had a dynamic and holistic conception of structure and directed his anatomical attention towards the study of development and growth, identifying in mitosis the mechanism of immortality. Yet, for him, life and death were not inherent properties of cells but induced by external factors. He broke with the medical tradition declaring that senescence and death were not pathological but the final physiological steps of growth. From 1916 on he became one of the pioneers of cell culturing and from 1928 of microcinematography, applying both successfully in his investigations of cell individuality and of the structural transformations taking place within cells during lifetime.

Introduzione

Nei libri di testo di storia della biologia si incontra spesso l'affermazione che la questione 'Che cos'è la vita?' venne abbandonata dai biologi all'inizio del Novecento a favore di ricerche più concre-

Key words: Giuseppe Levi - Cell culture - Senescence - Death

te e meno speculative. Questo luogo comune ritorna in quasi tutte le dichiarazioni dei pionieri della biologia molecolare, culminando nel giudizio del fisico Leo Szilard (1898-1964) sul contributo dei fisici al nascente campo di ricerca: "... not any skills acquired in physics, but rather an attitude: the conviction which few biologists had at the time, that mysteries can be solved¹." Un secondo sguardo smentisce questo giudizio. È vero che in quel periodo si pubblicarono sempre meno trattazioni di ampio respiro o contenenti espliciti riferimenti filosofici ed è vero che le ricerche biologiche erano diventate sempre più specialistiche e limitate nella loro impostazione sperimentale. Tuttavia non furono soltanto i fisici, i chimici e i matematici a gettare, con gli strumenti e i metodi offerti da quella che più tardi sarà chiamata biologia molecolare, nuova luce sul fenomeno vitale.

Al contrario, pur limitandosi ad ambiti specifici della ricerca biologica e non riferendosi quasi mai esplicitamente alla domanda "Che cos'è la vita?" né rappresentando un progetto di ricerca comune, questi decenni si rivelano particolarmente interessanti e variegati per quanto riguarda nuovi approcci per risolvere o almeno avvicinarsi all'antica domanda sulla vita. Questo vale per tanti temi 'caldi' di questi anni: il rapporto tra struttura e funzione, le indagini sulla rigenerazione, la ricerca delle cause che dirigono lo sviluppo normale e patologico e tante altre espressioni squisitamente vitali che continuarono ad aspettare di ricevere un'adeguata spiegazione. Fatta eccezione dell'embriologo Ludwig von Bertalanffy (1901-1972) e della sua teoria dei sistemi, quasi tutti i biologi e i medici del tempo preferirono comunque velare le loro idee dietro esposizioni descrittive piuttosto che essere annoverati fra i vitalisti.

Anche Giuseppe Levi, nonostante l'estrema cautela di rimanere sulla base dei fatti positivi e di non cadere in speculazioni filosofiche, non si sottrasse al grande quesito. Anzi, dalla lettura delle sue pubblicazioni è ben chiaro che non perse mai di vista le implicazioni generali

delle sue ricerche. Al contrario, esse mostrano una sorprendente coesione che si articola intorno al trinomio forma, funzione e crescita.

La vita e la cellula

L'approccio scientifico di Levi fu fundamentalmente anatomico e ricorda l'impronta che più di 150 anni prima il padre fondatore della fisiologia, Albrecht von Haller (1708-1777), diede alla nuova disciplina, da lui chiamata *anatomia animata*: 1. descrivere la struttura e la funzione; 2. spiegare la funzione dalla struttura; 3. analizzare la struttura e il movimento partendo sempre da un determinato e concreto fenomeno complesso². Metodologicamente Levi proseguì secondo questo schema. Concettualmente, tuttavia, la sua impostazione non fu puramente anatomica. Per lui non era la struttura che determina la funzione, né al contrario. Nelle sue conclusioni assunse posizioni di tipo olistico-fisiologico o, come lui lo chiamava, 'biologico'. Sotto la guida di Giulio Fano (1856-1930), Giulio Chiarugi (1859-1944), Alessandro Lustig (1857-1939) e Davide Carazzi (1858-1923) Levi aveva ottenuto a Firenze una formazione particolare che si era scostata dal tradizionale approccio microscopico-morfologico, ancora prevalente nella citologia italiana, dominate dalle scuole di Giulio Bizzozero (1846-1901) e Camillo Golgi (1843-1926)³, per aprirsi verso l'indagine fisico-chimica del protoplasma. Decisivo per queste scelte fu anche la sua stretta amicizia con Gino Galeotti (1867-1921), Filippo Bottazzi (1867-1941) e Amedeo Herlitzka (1872-1949), uniti dall'inclinazione per la chimica colloidale della cellula e dalla loro volontà di sviluppare nuove tecniche citochimiche, citofisiche e perfino matematiche⁴.

Levi tuttavia non tentò mai di fornire una spiegazione puramente chimica dei fenomeni, né matematico-geometrica, come aveva proposto D'Arcy W. Thompson (1860-1948) in *On Growth and Form* (1917), né tanto meno gli interessarono i meccanismi molecolari di base. Anzi, nella sua famosa monografia del 1934, apparsa in te-

desco nelle *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte* e diventata presto l'opera standard di chi si occupava di colture *in vitro*⁵, difese l'importanza della morfologia e dell'embriologia: "sarebbe erroneo, rinunciare alle proprietà di forma di una razza cellulare e alla sua discendenza per prendere in considerazione esclusivamente le sue proprietà biologiche⁶." In lui possiamo osservare un'interessante dialettica tra i termini più classici della biologia quali forma e funzione. Per lui non erano due concetti distinti o addirittura opposti ma intimamente legati: fisiologia come dinamica della forma e anatomia come lo studio delle interazioni tra le parti di un corpo, una concezione che richiama fortemente quella di Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)⁷. A questi due termini basilari della filosofia biologica di Levi si unì il terzo, la crescita, intesa come la dinamica dei cambiamenti della forma, ovvero il processo fondamentale per studiare la vita e dunque anche la rigenerazione, la senescenza e la morte.

Il contributo di Levi alla questione del ruolo della cellula nei fenomeni vitali, un dibattito che andava avanti da circa un secolo, illustra bene la sua posizione. Nel 1838 il botanico Matthias Schleiden (1804-1881) aveva circoscritto la cellula come "nucleo, membrana e muco". Questa definizione aveva subito una sostanziale modifica un ventennio più tardi quando zoologi come Max Schultze (1825-1874), Ernst Haeckel (1834-1919) e Thomas Huxley (1825-1895) rifiutarono la membrana come costituente essenziale, individuando nel nucleo e nel citoplasma, chiamato 'protoplasma', i due caratteri basilari della cellula. Anche questa definizione però non riuscì ad accontentare tutti gli scienziati e, di fronte alle tante particolarità ed eccezioni e in mancanza di valide alternative, si preferì evitare l'uso stesso delle definizioni⁸. Nonostante ciò le discussioni continuarono. Una di queste verteva intorno ai sincizi, cioè aggregati nei quali le membrane plasmatiche, che di solito confinano la cellula, si erano dissolte o non si erano formate, un fenomeno piuttosto frequente

nelle fibre muscolari, nei neuroblasti e durante i primi stadi dello sviluppo embrionale. Davanti alla questione se questi aggregati rappresentassero una prova contro l'idea della cellula come individualità anatomica e funzionale, se costituissero una singola cellula polinucleata oppure due cellule non separate da membrana, Levi avanzò un ragionamento interessante:

anche quando i prolungamenti di vari neuroblasti si sono fra loro anastomizzati in una rete, l'individualità anatomica dei neuroni è bensì scomparsa, ma abbiamo ragione di ritenere che una parte del protoplasma nervoso [... che] si trova sotto la dipendenza del neuroblasto [il nucleo della cellula nervosa], per oscure affinità biologiche, mantenga con quest'ultimo dei rapporti funzionali più intimi, dimodoché ad un certo momento possa rendersi un'altra volta indipendente⁹.

Due anni dopo, nel 1918, si espresse in modo ancora più concreto. Anche nei sincizi i territori non erano da intendersi in senso anatomico, ma biologico, cioè “corrispondenti alla sfera di influenza esercitata dai singoli nuclei, nei quali si mantiene in potenza la proprietà di divenire indipendente¹⁰.” La difesa di Levi della dottrina cellulare si basava dunque non su prove visive momentanee, giacché i sincizi al microscopio non presentavano la classica suddivisione del tessuto in territori citoplasmatici separati da membrane e contenenti ciascuno un nucleo, ma piuttosto su un ragionamento fisiologico, cioè sulla *potenzialità* di separarsi in qualunque momento dall'unione e formare di nuovo una cellula nel senso classico.

Ciò dimostra la dinamicità della visione di Levi. Per lui la forma non è, ma cambia di continuo, e anzi, più una struttura è vitale più è dinamica. Non è, dunque, sensato cercare nella costituzione temporanea della forma la sua ragion d'essere. Il ragionamento strutturista lo lasciava insoddisfatto. Ma anche quello colloidale, che nella sua forma più estrema (sostenuta per esempio dal suo amico Filippo Bottazzi) negava l'esistenza di qualunque struttura endocellulare, non era una

soluzione. Bisognava affrontare la questione da un'angolazione diversa e cercare un nuovo approccio metodologico. Levi decise quindi di concentrarsi sul fenomeno della rigenerazione, per lui il più idoneo per sperimentare sul dinamismo della crescita. E un nuovo metodo si era offerto con lo sviluppo della tecnica delle colture *in vitro*.

La rigenerazione, le colture in vitro e l'immortalità

Lo studio della rigenerazione di tessuti, arti e perfino interi organismi come il polipo d'acque dolci e le planarie, aveva visto un forte sviluppo a partire dagli anni ottanta dell'Ottocento, coinvolgendo embriologi o fisiologi dello sviluppo del calibro di Jacques Loeb (1859-1924), Hans Driesch (1867-1941), Harriet Randolph (1856-1927), Thomas H. Morgan (1866-1945) e Edmund B. Wilson¹¹. La rigenerazione delle fibre muscolari e nervose aveva interessato Levi fin dalle sue primissime pubblicazioni¹². Per lui, tuttavia, l'embriologia era solo un mezzo. Il suo interesse era rivolto agli aspetti morfologico-citologici che la capacità di rigenerazione degli elementi nervosi potevano rivelare.

A cavallo del secolo, il grande dibattito tra reticularisti e neuronisti che aveva diviso la comunità neuroistologica in coloro che vedevano il sistema nervoso costituito da cellule nervose individuali, i neuroni, e coloro secondo cui le cellule nervose si erano anastomizzate tra loro formando una grande rete, sembrava vedere i neuronisti vincitori definitivi. Le loro prove si basavano però sull'indagine microscopica di cellule nervose *adulte*, e i reticularisti fecero valere i loro argomenti provenienti dallo studio della rigenerazione dei nervi e della neurogenesi embrionale.

La posizione di Levi inizialmente non era ben definita, perché era consapevole che l'approccio microscopico statico non offriva buone possibilità di risolvere la questione. Questo lo portò ad interessarsi, fra i primi al mondo, della tecnica della coltura *in vitro*, dando alle stampe, tra il 1916 e il 1957, più di sessanta pubblicazioni.

È impossibile datare l'origine storica delle colture *in vitro*. Sforzi per mantenere organi animali espianati vivi caratterizzavano gli studi di fisiologia sperimentale almeno a partire dalla metà del Settecento. In campo embriologico le prime osservazioni vitali delle segmentazioni iniziali avvennero negli anni venti dell'Ottocento¹³, e un pionieristico tentativo di isolare frammenti di questi primi stadi e di osservare le loro attività in una soluzione di zucchero fu eseguito da Robert Remak nel 1855, seguito indipendentemente da numerosi altri embriologi e alcuni fisiologi¹⁴. Nel 1885 l'embriologo e grande sperimentalista Wilhelm Roux rimosse piccole parti della placca neurale di embrioni di pulcini e li mantenne in una tiepida soluzione salina per alcuni giorni. Simili esperienze furono pubblicate per linfociti di rana e perfino per pezzi di pelle umana¹⁵. Nel 1902 il botanico Gottlieb Haberlandt (1854-1945) riuscì ad ottenere risultati analoghi usando cellule vegetali mature¹⁶.

Gli esperimenti di Ross Granville Harrison (1870-1959) rappresentarono un salto di qualità. I suoi tentativi scaturirono proprio dal dibattito tra neuronisti e reticularisti¹⁷. Per essere in grado di osservare se le fibre nervose crescessero partendo da singole cellule, cioè da singole unità, o se il processo fosse determinato e guidato dall'intero contesto nervoso, cioè dalla rete, Harrison era alla ricerca di un nuovo approccio sperimentale. Nel 1907, nonostante la sua formazione da embriologo e pur essendo a conoscenza dei lavori di Haberlandt, prese spunto dalle preparazioni '*hanging drop*' (sospensione in goccia), sviluppate nel 1880 dal batteriologo Robert Koch (1843-1910). Piazzò frammenti di tessuto embrionale di rana in una goccia di linfa di rana su un vetrino copri oggetto. Non appena la linfa coagulò, invertì il vetrino, lo pose su un altro vetrino con un incavo e sigillò il tutto con della paraffina. In questo modo fu in grado non solo di tenere la cellula in vita ma di vedere escrescere un prolungamento e come la crescita partì dall'espianato isolato¹⁸ - una tappa fondamentale nell'accettazione della teoria del neurone.

Nonostante questo successo, la tecnica delle colture cellulari inizialmente non ebbe molta diffusione. Nei primi anni molti le videro con scetticismo¹⁹. Come sottolineato da Rheinberger, le colture posero una doppia sfida, sollevando questioni sia concettuali, relative alla possibilità che i fenomeni vitali hanno di essere autenticamente ri-prodotti in una capsula di Petri; sia tecniche, relative alla difficoltà di ricreare un ambiente artificiale tale da permettere alle cellule o ai tessuti di sopravvivere e di eseguire le loro funzioni nel modo più naturale possibile²⁰. Levi era ben informato sui lavori di Harrison e quindi seppe presto dei suoi esperimenti *in vitro*. Si mostrò subito entusiasta. Dopo un primo momento, in cui si era concentrato sui movimenti ameboidi come prova della vitalità della cellula coltivata²¹, scelse la mitosi, la divisione cellulare, come criterio prediletto. Ne *Il ritmo e le modalità della mitosi nelle cellule vive coltivate "in vitro"*, Levi infatti descrisse minutamente le mitosi in atto²², e nel suo primo grande saggio sul tema, uscito nel 1919, affermò:

Chi ha trascorso tanti anni della sua vita nello studio microscopico di tessuti morti, ed ora può seguire le cellule viventi dei Metazoi per giorni e per mesi nelle loro più svariate manifestazioni, ha la sensazione di aver dinnanzi un mondo nuovo pieno di promesse, ed è forse per questa via che noi perverremo a scoprire il dominio finora misterioso del fondamento morfologico delle funzioni cellulari²³.

Nonostante l'autentico entusiasmo, Levi non mancò mai di cautela verso i limiti del metodo, cercando di assicurarsi dei suoi risultati attraverso meticolosi controlli, variazioni e analisi comparative²⁴. Ammise che le cellule coltivate non erano identiche a quelle *in vivo*, e che anzi mostravano notevoli differenze, e notò pure che le cellule espunte non perdevano del tutto alcune loro caratteristiche, dimostrando così che la dedifferenziazione non era un ritorno allo stato embrionale indifferenziato. Tuttavia, tutti questi non erano argomenti contro la nuova tecnica ma anzi:

Il valore del metodo non diviene diminuito dal fatto che nella coltura i caratteri del tessuto subiscono sostanziali modificazioni, ed anzi il poter variare arbitrariamente le proprietà del mezzo, in cui le cellule vivono, lo fa assurgere alla dignità di un procedimento di citologia sperimentale²⁵.

Le colture *in vitro* divennero così il metodo prediletto di Levi e su di esse si plasmavano le sue concezioni sul fenomeno vitale. Di conseguenza, due aspetti ‘tecnici’ influenzarono le sue idee generali: in primo luogo l’origine batteriologica della tecnica, in secondo, l’importanza della soluzione nutritiva per la crescita della coltura.

Come già detto, le colture *in vitro* fornirono una prova decisiva a favore dell’individualità della cellula nervosa. Ma l’analogia andava oltre e, come evidenzia un’affermazione di Harrison del 1910 che con il suo metodo le cellule potessero essere coltivate come microbi, le cellule *in vitro* furono interpretate come cellule somatiche ritornate allo stato unicellulare.

Con la formulazione della prima teoria cellulare, il ruolo coperto dalla cellula negli esseri viventi fu oggetto di vivaci discussioni. Matthias Schleiden, per esempio parlava già nel 1838 della “doppia vita della cellula”. Per lui, erano insieme unità autonome e parti di un organismo. Anche Edmund B. Wilson, nel suo famoso libro di testo *The Cell in Development and Inheritance* (1896) segnalava che proprio qui, secondo lui, era nascosto il segreto della vita:

Al momento non c’è una questione biologica più importante del modo come le attività cellulari individuali vengano coordinate e l’unità organica del corpo mantenuta; su questa questione pende non solo il problema della trasmissione dei caratteri e della natura dello sviluppo, ma la nostra concezione della vita stessa²⁶.

Gli esperimenti di cellule *in vitro* gettarono nuova luce su questa domanda, specialmente da quando Alexis Carrel (1871-1944) era apparso sulla scena²⁷. Carrel non fu né embriologo né anatomista, ma chirurgo, premiato nel 1912 con il Nobel per i suoi contributi

alle tecniche operatorie. Fu quindi maggiormente interessato nelle opportunità pratiche che il metodo offriva. Insieme a Montrose Burrows (1884-1947) diede una serie di impulsi decisivi alla tecnica e allo studio delle colture cellulari: modificò il metodo di Harrison, rendendolo applicabile anche ad altri campi di ricerca; coniò nel 1911 il termine *tissue culture* e sviluppò il *subculturing*, il trasferimento di alcune cellule di una coltura sicché dessero inizio ad una nuova coltura. Particolarmente importante per la questione sulla natura della vita fu la sua famosa coltura 725 di cellule di cuore di pollo, dai media chiamata *immortal chicken heart*, perché sotto gli increduli occhi di giornalisti, del pubblico e di un vasto staff di collaboratori visse per trentaquattro anni dando vita ad alcune decine di migliaia di subcolture. Fu soppressa nel 1946, due anni dopo la morte del suo creatore.

Secondo Carrel, questo esperimento fu la prova che la cellula in sé era immortale finché tenuta isolata dal contesto del tessuto. L'immortalità delle cellule *in vitro* fu parte essenziale della sua mistica (e molto popolare) concezione della vita e dei segreti della natura. Già nel 1911 aveva proclamato che la senescenza e la morte non fossero fenomeni né contingenti né necessari, rovesciando così l'antica credenza del legame inscindibile tra vita e morte.

La senescenza e la morte

Benché argomento di tante considerazioni filosofiche e letterarie e oggetto fondamentale dello studio e della pratica medica, fino a metà Novecento l'invecchiamento e la morte dei tessuti suscitava solo sporadicamente l'interesse dei biologi, fatta eccezione di Giuseppe Levi e pochi altri. Fin quando la morte fu considerata come la fine della vita non attirava l'attenzione scientifica. Fu semplicemente vista come il cessare di un processo e dunque non come un fenomeno a sé stante²⁸. In altre concezioni, come in quella di Goethe, che proclamò nel suo scritto su *La Natura* che "La vita è la sua più splendida

invenzione, e la morte è il suo artificio per averne tanta”²⁹, il tema della morte assunse una certa importanza per il concetto di vita, ma neanche il grande poeta indicava alcuna strada su come avvicinarsi in modo scientifico al fenomeno.

L’idea dell’immortalità delle cellule *in vitro* aprì nuove prospettive e, innanzi tutto, offrì un approccio sperimentale. Tuttavia, una prima rivisitazione storica apparve nel 1980 con Jan Witkowski che sottopose a una critica severa Carrel, le sue idee e le sue esperienze sull’*immortal chicken heart*. Queste ultime, infatti, non ebbero mai conferma. Nessun’altro laboratorio al di fuori del Rockefeller Institute riuscì a produrre una linea cellulare tanto longeva. Anzi, molti dati rafforzavano la convinzione che cellule *in vitro* non potessero vivere più di cinquanta divisioni cellulari³⁰. Secondo Witkowski, l’effetto prodotto dalla credenza che cellule *in vitro* fossero immortali condusse la ricerca lontano da qualunque considerazione su possibili cambiamenti cellulari durante la senescenza, caratterizzando invece l’invecchiamento come il risultato di un collasso delle interazioni e della cooperazione del tessuto e una conseguenza inevitabile dell’organizzazione pluricellulare dei metazoi.

Mezzo secolo prima, sia gli esperimenti di Carrel sull’immortalità della cellula in coltura, sia l’idea di August Weismann (1834-1914), espressa all’inizio del Novecento, che batteri, organismi unicellulari e alcuni componenti di metazoi e metafiti possedessero una vita eterna, furono accolti favorevolmente da Levi:

*Sappiamo che cellule isolate da un organismo di cui facevano parte, e coltivate in vitro in un mezzo nutritivo, riprendono i caratteri embrionali e si moltiplicano rigogliosamente; esse si comportano come una colonia di protozoi o di batteri*³¹.

Il nesso tra individualità e immortalità aveva catturato anche lui e così interpretò le colture cellulari come una tecnica che riportava le cellule tessutali adulte allo stato unicellulare. Gli esperimenti *in*

vitro, secondo Levi, rafforzavano il concetto dell'individualità cellulare perché mostravano come dai sincizi si liberassero cellule indipendenti. Concluse che:

*Ciò dimostra, che persino quando in un sincizio l'individualità anatomica delle cellule scompare anche nel modo più completo, esse mantengono in potenza la proprietà di ridivenire indipendenti*³².

Anche qui si evidenzia il ragionamento fondamentale di Levi che oggi chiameremmo sistemico e che lo distinse dalle altre scuole morfologiche italiane e lo avvicina alla dinamica concezione goethiana³³: nel contesto somatico le cellule perdevano sì la loro autonomia ma questo stato non era né completo né definitivo perché potenzialmente potevano ritornare allo stato autonomo. L'individualità non è una proprietà anatomica fissa ma una capacità che dipende dal contesto. Contrariamente a quanto sostenuto da Witkowski, però, questa visione non distrasse Levi dallo studio dei cambiamenti all'interno della cellula. Anzi, condusse le sue ricerche proprio sugli aspetti strutturali della cellula senescente e della senescenza in genere. A partire dal 1928 introdusse perfino un nuovo strumento, la micro-cinematografia, per poterli analizzare meglio. Pubblicò numerosi saggi e alcuni libri sul tema, tra loro *Fisiopatologia della vecchiaia* (1933) e *Accrescimento e Senescenza* (1946) e fu, dal 1946 al 1950, direttore del Centro di Studio sull'Accrescimento e sulla Senescenza degli Organismi del CNR³⁴.

Il suo primo contributo importante allo studio della senescenza e della morte fu di estrapolare il fenomeno dal contesto esclusivamente medico:

*Quindi se si considera il problema da questo punto di vista, i fenomeni patologici senili tanto frequenti nell'uomo e negli animali a tarda età, non appaiono più come l'essenza della senilità, ma come incidenti accessori, i quali si sovrappongono al corso delle metamorfosi senili di ordine fisiologico*³⁵.

Fu una distinzione fondamentale tra il fenomeno patologico e quello biologico che nel 1972 fu eseguito in modo analogo da John Kerr differenziando tra la necrosi cellulare, il decadimento accidentale e passivo delle strutture e delle funzioni cellulari, e l'apoptosi, la morte cellulare programmata³⁶, una svolta che, secondo Hannah Landecker, capovolse il nostro concetto di morte perché trasformava il modello di opposizione tra vita e morte a uno in cui la morte cellulare è integrale per la continuazione della vita dell'organismo³⁷. Levi non giunse a conclusioni così radicali. Non aveva a disposizione né un microscopio elettronico né le conoscenze della biologia molecolare e dunque si concentrava sui dati microscopici. Tuttavia, anch'egli rovesciò il concetto di morte dei suoi tempi. Come per l'anatomista statunitense Charles Sedgwick Minot (1852-1914), anche per Levi crescita e senescenza non rappresentavano che i due lati dello stesso processo:

*I risultati delle moderne ricerche istologiche e biologiche hanno ribadito e meglio documentata questa ultima veduta che la senescenza e la morte rappresentano la tappa terminale del fenomeno dell'accrescimento*³⁸.

Nonostante questa affermazione suoni come una visione teleologica, il processo dell'invecchiamento non era da considerarsi né irreversibile né intrinseco alla cellula o alla materia. Al contrario di Carrel, Levi non sostenne nemmeno che la cellula a sé, se isolata, fosse immortale. Piuttosto, sottolineò come nelle sue colture non riuscì mai a stabilire una linea che visse in eterno. Nei suoi esperimenti le cellule avevano una "vitalità limitata, nè ci è dato di ridestarla artificialmente. Gli elementi nervosi di embrioni di pollo *in vitro* non sopravvivono oltre il sesto giorno³⁹." Anche la presunta immortalità degli unicellulari non resistette alle prove. Le meticolose osservazioni di Otto Bütschli (1848-1920), Émile-François Maupas (1842-1916), Gary Nathan Calkin (1869-1943) e altri avevano infatti confutato l'opinione di Weismann, rivelando che anche protozoi possono mo-

strare sintomi di senescenza. Secondo Levi, la ragione per la quale gli organismi unicellulari erano da considerarsi immortali non stava nella loro costituzione speciale bensì nella loro capacità di dividersi continuamente:

Il linea generale, nei protozoi e neppure nei batteri non esiste morte naturale. Dopo un certo periodo di vita ciascun individuo si scinde in due nuovi individui di grandezza quasi eguale, i quali complessivamente contengono tutta la sostanza dell'organismo da cui son derivati; niente dunque va perduto ed il processo continua all'infinito⁴⁰.

Lo stesso principio era applicabile anche ai metazoi e Levi vide nella mitosi il meccanismo per l'eterna giovinezza, perché “[f]inché adunque le cellule conservano il potere di dividersi, non si manifestano in esse fenomeni di senescenza⁴¹”. Anche qui però non era la mitosi a sé che rappresentava una sorta di tocco miracoloso di lunga vita. Piuttosto, le mitosi ristabilivano il rapporto ideale tra il nucleo cellulare e la sua ‘sfera di influenza’, il citoplasma circostante:

la divisione cellulare, per l'aumento della superficie della cellula e per il ristabilirsi dell'equilibrio nucleo-plasmatico, da cui il metabolismo è favorito, ringiovanisce il protoplasma⁴².

Fin dal 1897 Levi aveva rivolto la sua attenzione alla *Kernplasmarelation*, la relazione tra il volume di una cellula e del suo nucleo⁴³. Poi aveva indagato, e riassunto nel 1925 nell'opera *Wachstum und Körpergröße*⁴⁴, la correlazione tra il volume delle cellule e i rispettivi tessuti e organi. A partire dal 1907 aveva anche sviluppato una gerarchia di livelli per classificare e analizzare meglio le interazioni e i fattori morfogenetici. E su questa base Levi rifiutò l'affascinante idea di Minot che sosteneva che la senescenza consistesse nell'incremento di protoplasma differenziato, a detrimento di quello indifferenziato. Secondo l'anatomista statunitense, il protoplasma indifferenziato, nel trasformarsi negli organuli a fun-

zione specifica, perdeva le proprietà della sostanza vivente. Quando quest'ultima fosse in totalità trasformata in sostanza inerte, la cellula sarebbe morta. Per Minot, dunque, la materia vivente, diventando forma, andava verso la morte.

Come detto, per Levi, vita e morte non erano proprietà inerenti né a uno specifico tipo di materia né a particolari strutture della cellula o alle cellule stesse. E anche qui si vide confermato dagli esperimenti *in vitro*. Infatti, il secondo aspetto che la tecnica delle colture cellulari mise in evidenza fu l'importanza dei fattori esterni. La chiave del successo per la preparazione di una coltura stava nella soluzione nutritiva ad essa aggiunta. Questo dato di fatto, per molti citologi sorprendente, sarà poi meticolosamente analizzato nel corso degli studi sulle cellule staminali⁴⁵.

Fin dai primi studi, dunque, per Levi ogni singola cellula andava inserita in un contesto dinamico e gerarchico, un concetto che aveva appreso da Julius Wiesner (1838-1916) e Martin Heidenhain (1864-1949) e che ricorda la teoria dei sistemi poi sviluppata da von Bertalanffy⁴⁶. Per Levi:

Oggi il sistema cellula è concepito non già come un aggregato di particelle autonome, ma come un meccanismo unitario, nel quale non si può immaginare [sic], che vi siano parti del protoplasma che sopravvivono ad altre; tutti i costituenti elementari della cellula sono in ristretti rapporti di interdipendenza⁴⁷.

La dialettica tra forma e funzione quindi non si risolve. Il segreto della vita e della morte sta nell'equilibrio tra accrescimento e divisione e nel contesto nel quale questi avevano luogo. Questo, secondo Levi divenne palese paragonando i tipi di sviluppo: rigenerativo, embrionale e *in vitro*. Durante la rigenerazione la crescita è ordinata perché essa "è una reazione dei tessuti consecutiva all'eliminazione di una parte dell'organismo sotto il permanente influsso di quest'ultimo⁴⁸." Durante lo sviluppo embrionale, invece, le cellule:

si sarebbero ancora riprodotte durante un certo periodo, ma poi l'energia di accrescimento sarebbe andata diminuendo col progredire dello sviluppo dell'embrione e si sarebbe arrestata non appena l'organo fosse pervenuto alla grandezza definitiva. Anche questi elementi avrebbero obbedito alla legge generale che regola lo sviluppo degli animali, della diminuzione progressiva nell'energia di moltiplicazione cellulare, la quale procede di pari passo all'accrescimento dell'individuo. Seguendo le idee di Driesch noi potremmo dire, che il limite sia stato segnato dalla necessità di non oltrepassare il fine prestabilito indicato dalla grandezza limite del soma⁴⁹.

Durante gli esperimenti *in vitro*, da ultimo,

le cellule di quello stesso organo trasportate fuori dell'organismo e coltivate non hanno perduto nulla dell'attività di accrescimento originaria; anzi questa si è ridestata ad ogni trapianto e tendeva a crescere in misura rilevante, quasi che le forze inibitrici che nell'embrione ne limitavano, e più tardi ne paralizzavano l'attività, fossero state bruscamente eliminate. [...] Viene così dimostrato che la limitazione nell'accrescimento degli organismi animali non dipende da fattori insiti alle cellule, ma dalle stesse cause che regolano la forma e l'architettura degli organi, di cui al momento non siamo in grado di definire, ma soltanto di sospettare la natura ed il meccanismo di azione⁵⁰.

Equilibrio nucleo-plasmatico, energia di accrescimento, legge generale della diminuzione progressiva nell'energia di moltiplicazione cellulare, fine prestabilito indicato dalla grandezza limite del soma, forze inibitrici - le parole di Levi sembrano svelare un vitalismo latente, ma descrivono fenomeni che causavano grattacapi non soltanto all'anatomista torinese. E innanzi tutto, queste forze non erano miracolose oppure sovranaturali, perché per Levi:

hanno certamente importanza i rapporti vicendevoli fra i vari tessuti e organi, e più ancora forse le sostanze stimolanti od ormoni circolanti, le quali stabiliscono le correlazioni nell'accrescimento dei vari organi⁵¹.

Con questo, Levi si annovera tra i sostenitori del primo pensiero sistemico, che si fece strada in questi anni in molti campi come la

biochimica del metabolismo, la neurofisiologia, l'ecologia e l'etologia. Si rivela tuttavia anche il limite dell'approccio di Levi, perché invece di sviluppare un nuovo programma di ricerca e di indagare in che cosa consistano queste energie, forze o rapporti, sfuggì ciò che gli sarà sembrato speculazione non-scientifica:

Il cercare di rintracciare 'le cause' della senescenza è un errore di principio; il processo è inerente alle proprietà biologiche essenziali degli organismi, delle quali è opera vana di ricercare le 'cause'. Queste s'identificano colle ragioni profonde del ciclo vitale degli esseri viventi, estranee al dominio della scienza positiva⁵².

Evitando così da un lato di entrare nella polemica tra materialisti, meccanicisti, vitalisti ed olisti, finì dall'altro lato a chiudersi nell'approccio descrittivo (halleriano) e a fermarsi davanti alla goethiana 'logica della morfologia', sbarrando la strada verso possibili spiegazioni biochimiche o molecolari.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

Ringraziamenti

Ringrazio Fabio De Sio per avermi segnalato questa tematica

1. Citato da Keller EF, Physics and the emergence of molecular biology. A history of cognitive and political synergy. J. Hist. Biol. 1990;23:389-409, qui a p. 405. Che c'erano anche (trascurate) strade alternative che condussero verso la biologia molecolare dimostra il caso degli studi sulla fotosintesi di Zallen D, Redrawing the boundaries of molecular biology: The case of photosynthesis. In: Sarkar S, The philosophy and history of molecular biology. New perspectives. Dordrecht: Kluwer Academic; 1996. pp. 47-66.
2. Sulla fisiologia di Haller e del suo tempo vedi Poggi S, L'anima e l'anatomia. Struttura, funzioni e forza vitale nella fisiologia. In: Rossi P, Storia della scienza moderna e contemporanea. Torino: UTET; 1988. vol. 1, pp. 623-644; Toellner R, Albrecht von Haller: Über die Einheit im Denken des letzten Universalgelehrten. Sudhoffs Archiv, Beiheft no. 10. Wiesbaden: Steiner; 1971;

- Monti MT, Congettura ed esperienza nella fisiologia di Haller. La riforma dell'anatomia animata e il sistema della generazione. Firenze: Olschki; 1990. Per la sua accoglienza in Italia vedi Dini A, Vita e organismo. Le origini della fisiologia sperimentale in Italia. Firenze: Olschki; 1991.
3. Dröscher A, Die Zellbiologie in Italien im 19. Jahrhundert. Halle (Saale): Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina; 1996.
 4. La migliore biografia è tuttora Amprino R, Giuseppe Levi (1872-1965). *Acta anat.* 1967;66(1):1-44; Grignolio A, De Sio F, Uno sconosciuto illustre: Giuseppe Levi tra scienza, antifascismo e premi Nobel. *Med. Sec.* 2009;21(3):847-913.
 5. Amprino R, op.cit. nota 4, p. 26.
 6. Levi G, Explantation, besonders die Struktur und die biologischen Eigenschaften der in vitro gezüchteten Zellen und Gewebe. *Ergeb. Anat. Entw. Gesch.* 1934;31:125-707, qui a p. 174: "es wäre fehlerhaft, von den Formeigenschaften einer Zellrasse und von ihrer Abstammung abzusehen, um ausschließlich ihre biologischen Eigenschaften zu berücksichtigen".
 7. Goethe aveva fondato la morfologia per lo studio delle forme organiche, definendole come un insieme di parti identiche e simili in continuo movimento e trasformazione. Goethe JW, *Die Morphologie: Die Absicht eingeleitet* [1807]. In: Heinemann K, *Goethes Werke*. Leipzig - Wien: Bibliographisches Institut; 1900, Band 29, *Schriften zur Naturwissenschaft - Auswahl*, I, pp. 43-47. Le visioni di Goethe e di Levi mostrano però anche grandi discrepanze. Goethe, per esempio, considerava la gemmazione e la proliferazione come le massime espressioni vitali dell'organismo, mentre Levi focalizzava sull'accrescimento. Inoltre, Levi non si interessava né di metamorfosi né di questioni di tipo. Della sterminata bibliografia su Goethe scienziato segnalo soltanto Amrine F, Zucker FJ, Wheeler H (eds.), *Goethe and the sciences: A reappraisal*. Dordrecht: Reidel; 1987. Giorello G, Grieco A (a cura di), *Goethe scienziato*. Torino: Einaudi; 1998. Frigo GF, Simili R, Vercellone F, Engelhardt D von (a cura di), *Arte, scienza e natura in Goethe*. Torino: Trauben edizioni; 2005.
 8. Dröscher A, Edmund B. Wilson's *The Cell and cell-theory between 1896 and 1925*. *Hist. Phil. Life Sci.* 2002;24:357-389; id., "Was ist eine Zelle?" Edmund B. Wilsons Diagram als graphische Antwort. In: Kaasch J, Kaasch M (Hrsg.), *Natur und Kultur. Biologie im Spannungsfeld von Naturphilosophie und Darwinismus*. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Bildung; 2009. pp. 191-201.
 9. Levi G, Connessioni e struttura degli elementi nervosi sviluppati fuori nell'organismo. *Atti R. Acc. Lincei* 1916;s.5,v.12:142-182, p. 178.

10. Levi G, L'individualità delle cellule persiste in potenza nei sincizi. *MZI* 1918;29:152-155, qui a p. 155. Simile anche Id., La vita degli elementi isolati dall'organismo. *Scientia* 1919;25:21-32, p. 27.
11. Sulla variegata storia della ricerca sulla rigenerazione, vedi i saggi del volume di Dinsmore CE (ed.), *A history of regeneration research. Milestones in the evolution of a science*. Cambridge (Mass.): Cambridge University Press; 1991.
12. Bentivoglio M, Vercelli A, Filogamo G, Giuseppe Levi: Mentor of Three Nobel Laureates. *J. Hist. Neurosc.* 2006;15(4):358-368.
13. Rusconi M, Développement de la grenouille commune depuis le moment de sa naissance jusqu'à son état parfait. Milano: Paolo Emilio Giusti; 1826.
14. Oppenheimer JM, Taking things apart and putting them together again. *Bull. Hist. Med.* 1978;52(2):149-162.
15. Langdon SP, Basic principles of cancer cell culture. In: *Ibid.*, *Cancer cell culture. Methods and protocols*. Totowa: Humana Press; 2004. pp. 3-16.
16. Haberlandt G, Culturversuche mit isolierten Pflanzenzellen. *Sitzungsber. Math.-Naturwiss. Cl. Kaiserl. Akad. Wiss. Wien* 1902;111,1.Abt.:69-91; *Ibid.*, Experiments on the culture of isolated plant cells. *Bot. Rev.* 1969; 35: 68-85. See also Laimer M, Rucker W (eds.), *Plant tissue culture. 100 years since Gottlieb Haberlandt*. Wien: Springer; 2003.
17. Landecker H, New times for biology: Nerve cultures and the advent of cellular life in vitro. *Stud. Hist. Phil. Biol. Biomed. Sc.* 2002; 33: 667-694; Maienschein J, *Experimental biology in transition: Harrison's embryology, 1895-1910*. *Studies Hist. Biol.* 1983;6:107-127.
18. Harrison RG, Observations on the living developing nerve fiber. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1907;4:140-143.
19. Witkowski JA, Dr. Carrel's immortal cells. *Med. Hist.* 1980;24:129-142.
20. Rheinberger H-J, Kulturen des Experiments. *Ber. Wiss.gesch.* 2007; 30: 135-144, pp. 138-141.
21. Levi G, Differenziazione "in vitro" di fibre da cellule mesenchimali e loro accrescimento per movimento amebeoide. *MZI* 1926;27:77-84; e *Ibid.*, Migrazione di elementi specifici differenziati in colture di miocardio e di muscoli scheletrici. *Arch. Sc. Med.* 1916;40:14-21.
22. Levi G, Il ritmo e le modalità della mitosi nelle cellule vive coltivate "in vitro". *Arch. Ital. Anat. Embr.* 1916;15:243-264.
23. Levi G, Nuovi studî su cellule coltivate "in vitro". *Attività biologiche, intima struttura, caratteri morfologici specifici*. *Arch. Ital. Anat. Embr.* 1919;16:423-599, p. 424.

24. Per es. in Levi G, Differenze nei caratteri dei fibroblasti nelle colture “in vitro” in relazione al grado di differenziazione del tessuto espantato. Arch. Ital. Anat. Embr. 1923;20:511-521.
25. Levi G, Nuovi studî ..., op. cit. nota 23, p. 425.
26. Wilson EB, The cell in development and inheritance. New York: The Macmillan Company; 1896. p. 41.
27. Landecker H, Culturing life. How cells became technologies. Cambridge (Mass.) - London: Harvard University Press; 2007. pp. 47-55; Witkowski JA, Alexis Carrel and the mysticism of tissue culture. Med. Hist. 1979;23:279-296; Stapleton DH, Tissue culture and tissue culture technologies at the Rockefeller Institute for Medical Research: Roots of regenerative medicine, 1910-1950. Med. Studies 2009;1:77-81.
28. Dröscher A, La morte e la biologia. Resurrezioni, cellule immortali e killer genes. In: De Ceglia FP, Storia della definizione di morte. Milano: Franco Angeli; 2014. pp. 371-389.
29. “Leben ist ihre schönste Erfindung, und der Tod ist ihr Kunstgriff, viel Leben zu haben.” Goethe JW, Die Natur [1782/83]. In: Heinemann K, op. cit. nota 7, p. 30. Band: Schriften zur Naturwissenschaft - Auswahl, II, p. 415.
30. Witkowski JA, op.cit. nota 19.
31. Levi G, Fisiopatologia della vecchiaia. Milano: Istituto Sieroterapico Milanese; 1933. vol. 1, p. 291.
32. Levi G, L'individualità ... op. cit. nota 10, p. 154.
33. Per la morfologia italiana intorno al 1900 vedi per esempio la descrizione della famosa scuola di Camillo Golgi a Pavia di Mazzarello P, La scuola scientifica di Camillo Golgi. Ann. Storia univ. 2003;7:161-176; per la dinamica concezione di Goethe vedi per es. Giacomoni P, “Vis superba formae”. Goethe e l'idea di organismo tra estetica e morfologia. In: Giorello G, Grieco A, Goethe scienziato. Torino: Einaudi; 1998. pp. 194-229.
34. Canali S, Il Comitato Nazionale di Consulenza per la Biologia e la Medicina. In: Simili R, Paoloni G, Per una Storia del Consiglio Nazionale delle Ricerche. Vol II. Roma - Bari: Laterza; 2001. pp. 458-512, qui a pp. 492-493.
35. Levi G, op. cit. nota 31, p. 5.
36. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR, Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Brit. J. Cancer 1972;26(4):239-257.
37. Landecker H, On beginnings and endings with apoptosis: Cell death and biomedicine. In: Franklin S, Lock M, Remaking life & death: Toward an

Levi e il fenomeno vitale

- anthropology of the biosciences. Santa Fe - Oxford: School of American Research Press; 2003. pp. 23-59, pp. 24-25.
38. Levi G, op.cit. nota 31, pp. 4-5.
 39. Levi G, *La vita ...*, op. cit. nota 10, p. 26.
 40. Ibid.
 41. Levi G, op. cit. nota 31, p. 39.
 42. Ibid.
 43. Levi G, Ricerche citologiche comparate sulla cellula nervosa dei Vertebrati. Riv. Pat. Nerv. Ment. 1897;2:1-43.
 44. Per i neuroni stabili una relazione costante e proporzionale all'ampiezza del territorio d'innervazione, nota come Legge di Levi. Vedi Levi G, Wachstum und Körpergrösse. *Ergeb. Anat. Entw.gesch.* 1925;26:87-342; e Ibid., Vita autonoma di parti dell'organismo. *La coltivazione dei tessuti*. Bologna: Zanichelli; 1922.
 45. Dröscher A, Where does stem cell research stem from? A short terminological survey of the first ninety years. In: Mazzolini RG, Rheinberger H-J, Differing routes towards stem cell research: Germany and Italy. Berlin: Duncker & Humblot; 2012. pp. 19-54.
 46. Wiesner J, *Die Elementarstruktur und das Wachstum der lebenden Substanz*. Wien: A. Hölder; 1892. Heidenhain M, *Plasma und Zelle*. Erste Abt.: *Allgemeine Anatomie der lebendigen Masse*. Jena: G. Fischer; 1907-1911.
 47. Levi G, op. cit. nota 31, qui a p. 283.
 48. Levi G, *La vita ...*, op. cit. nota 10, p. 29.
 49. Ibid., p. 30.
 50. Ibid.
 51. Ibid., pp. 30-31.
 52. Levi G, *Accrescimento e Senescenza*. Firenze: La nuova Italia; 1946, p. XI.

Correspondence should be addressed to:

Ariane Dröscher, via Nicolò Dall'Arca 26, 40129 Bologna, I
coraariane.droscher@unibo.it

