Elizabeth Fondal Neufeld

Gemma Marfany Nadal

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

"He planeado dedicar los próximos años a mi investigación. No he tenido la oportunidad de avanzar tan rápido como quisiera, y tengo unos objetivos bien definidos para el futuro." Quien así afirmaba su dedicación a la ciencia era Elizabeth Neufeld en el invierno de 2005, a los 76 años de edad, y después de renunciar tras 20 años a su cargo como Directora del Departamento de Química Biológica en la Universidad de California en Los Angeles (UCLA). Todavía hoy publica activamente y es considerada una autoridad reconocida en el campo de las enfermedades genéticas hereditarias. Ha recibido numerosos galardones y premios a la excelencia científica por su aportación a dilucidar las bases genéticas y moleculares de las mucopolisacaridosis, proporcionando unos de los ejemplos más paradigmáticos sobre cómo la investigación básica es crucial para la investigación aplicada.

Elizabeth Neufeld nació en París el 27 de septiembre de 1928, hija de Jacques y Elvira Fondal, dos refugiados judíos de origen ruso que emigraron a Francia tras la revolución bolchevique. Su estancia en París fue sólo temporal, pues ante la inminente invasión de Francia por parte del III Reich decidieron emigrar de nuevo, esta vez a Nueva York, donde infundieron en su hija la gran importancia de una buena educación, sin duda fruto de su propia experiencia. Como ella misma reconoció en una entrevista concedida en 1993, "mis padres creían que la educación es el único bien que nadie puede arrebatarle a uno".

Elizabeth mostró pronto un gran interés por la ciencia, durante sus estudios de secundaria. Se graduó en Ciencias en Nueva York a los 20 años, y a partir de entonces se dedicó a la investigación, trabajando en diversos laboratorios. Su primera mentora personal fue la Dra. Elizabeth Russell, con quien colaboró en el Jackson Laboratory (el laboratorio actual de referencia para todos los investigadores que trabajan con el ratón como organismo modelo). Sus primeras publicaciones, todavía como Elizabeth Fondal, están afiliadas a este laboratorio y tratan sobre las enfermedades hematológicas del ratón. Decidió entonces iniciar su doctorado en la Universidad de Rochester, pero pronto abandonó este proyecto por motivos personales: se casó a los 21 años con Ben Neufeld (un oficial del sistema público de salud). Sin dejar de trabajar, esta vez como asistente de investigación, colaboró con Nathan Kaplan (la segunda gran influencia en su carrera científica) en una serie de publicaciones sobre el metabolismo de las piridinas, y no reemprendió sus estudios de doctorado hasta un año más tarde, ya en Berkeley y con el doctor W.Z. Hassid, centrándose en el metabolismo de los nucleótidos y de los hidratos de carbono complejos. Tras cuatro años de trabajo arduo y colaboraciones fructíferas, obtuvo el doctorado a los 28 años. Sus años de posdoctorado fueron variados, desde el estudio de algunos componentes no proteicos necesarios para la mitosis en erizos de mar a la biosíntesis de polímeros de la pared vegetal, todo ello contribuyendo a una formación sólida en bioquímica básica, que después sería crucial para los trabajos que conforman su mayor aportación al avance científico del siglo pasado.

A pesar de que nunca dejó de trabajar en ciencia, le fue difícil conseguir una posición fija y durante más de siete años estuvo colaborando

en diversos proyectos, sin grupo propio, aunque con una fenomenal producción científica. En las universidades casi no había puestos para que los ocuparan mujeres. No sólo había pocas mujeres científicas, sino que además no era el mejor momento histórico, ya que tras la Segunda Guerra Mundial un gran número de ex combatientes retornaron a Estados Unidos y necesitaban empleo. El país se volcó en ellos. A pesar de la evidente discriminación por razón de género, Neufeld continuó persiguiendo sus objetivos. Como ella misma afirma sin acritud, "alguna gente consideraba a las mujeres que se dedicaban a la ciencia como un poco excéntricas, pero yo disfrutaba de lo que hacía y decidí perseverar".

Afortunadamente, algunos de sus anteriores colaboradores que conocían su valía y su solidez científica abogaron para que se le concediera una posición en el NIH (Instituto Nacional de Salud) con grupo propio, hito que logró en 1963. A partir de aquel momento, libre para seguir sus propias ideas e intuiciones, se centró en las mucopolisacaridosis, enfermedades que se caracterizan por el incorrecto almacenamiento o metabolismo de mucopolisacáridos, o como hoy se conocen, enfermedades de almacenamiento lisosomal. Su carrera científica fue imparable desde entonces, y todavía, después de 44 años, constituye el tema central de su investigación. Las paredes de su despacho están cubiertas de imágenes y recuerdos de niños, pacientes de los síndromes de Hurler y Sanfillippo, a cuyas enfermedades se ha dedicado mayoritariamente. Las mucopolisacaridosis son todas ellas enfermedades hereditarias muy graves, que cursan con discapacidades físicas y mentales graves, con retraso del crecimiento, pérdidas de visión y oído, y causan una muerte temprana de los pacientes.

Como parte de su trabajo previo había sido la caracterización de polímeros de la pared de la célula vegetal, Neufeld sabía que los mucopolisacáridos contienen ácidos urónicos y otros glúcidos, así que infirió cómo sería parte del metabolismo de los glúcidos complejos, conjugados a otros compuestos, en los humanos. Cuando Neufeld abordó este tema, en el año 1967, era un dogma aceptado que las mucopolisacaridosis se debían a una superproducción anormal de estos compuestos. Neufeld también pensó inicialmente que estas enfermedades se originarían debido a un error en la regulación de la síntesis de glúcidos, pero como resultado de sus experimentos pronto concluyó que el problema era la tasa anormalmente baja del catabolismo (degradación) de estos glúcidos complejos.

En aquel tiempo, algunos de los mejores investigadores en los laboratorios del NIH eran jóvenes científicos que completaban el periodo de servicio militar. Uno de ellos, Joseph Fratantoni, fue asignado al laboratorio de Elizabeth Neufeld. Trabajando codo a codo, Neufeld y Fratantoni diseñaron una estrategia simplificada de marcado de mucopolisacáridos mediante precursores de azufre radiactivo, para poder observar el recambio de los mucopolisacáridos en las células, ya que sospechaban que el problema radicaba en la deficiente degradación de estos compuestos, como así demostraron brillantemente. Este trabajo fue seguido por uno de los experimentos más estimulantes en genética humana. Durante un tiempo estuvieron pensando en cómo analizar por qué las mujeres portadoras del síndrome de Hurler, ligado al cromosoma X, no parecían sufrir la enfermedad en ninguna de sus células, a pesar de existir una inactivación azarosa de uno de los cromosomas X. Se habían planteado estudiarlo mezclando células de un paciente de Hurler con un varón sano, pero nunca llegaron a probarlo. Como sucede tantas veces en ciencia, casualmente y a raíz de un experimento erróneo llegó una pista inesperada. En una ocasión, Fratantoni mezcló inadvertidamente células de un paciente de Hurler con un paciente de Hunter, y en lugar de tirar este cultivo mezclado lo comentó con Neufeld, que decidió continuar con el experimento de incorporación de azufre radiactivo. El resultado fue espectacular, ya que las células podían procesar correctamente ambos mucopolisacáridos. Era como si se hubieran "corregido" mutuamente. De hecho, habían realizado un experimento de complementación. Neufeld dedujo correctamente que había una vía metabólica con enzimas, que debían ser identificadas para poder establecer correspondencias de causalidad con la enfermedad, y que cada tipo de enfermedad

correspondía a la falta concreta de una de las enzimas degradativas y a la acumulación específica de un sustrato. La pregunta que había que responder era qué enzimas eran las defectivas en cada tipo de paciente. Respondiendo esta pregunta podrían llegar a saber no sólo la causa de la enfermedad, sino también intentar encontrar una terapia efectiva, ya que acababan de demostrar que estas proteínas podían ser transferidas entre células, si existían las señales adecuadas. Se acababa de abrir una nueva vía de investigación.

Durante los siguientes años, Neufeld y su grupo se dedicaron con empeño a identificar estas enzimas, combinando estrategias y metodologías bioquímicas y genético-moleculares. En una célula normal, las enzimas catalizarían las reacciones requeridas para el catabolismo de los mucopolisacáridos en los lisosomas. En las células de los pacientes con Hurler u otras mucopolisacaridosis, la deficiencia en una de aquellas enzimas provocaría la acumulación de aquel sustrato en el lisosoma, el orgánulo digestivo de la célula, donde de forma regulada y específica muchos de los sustratos celulares se degradan en componentes más sencillos, que pueden ser aprovechados. Los lisosomas terminarían acumulando más y más sustrato, incrementando su tamaño, provocando una disfunción inicial para posteriormente terminar lisando y digiriendo el citoplasma, y por tanto determinando la muerte celular. Las células principalmente afectadas por esta situación son las neuronas, ya que dejan de dividirse y no tienen recambio celular. Por ello, la principal afectación, además de retraso en el crecimiento, es el retardo mental, la ceguera y la sordera.

A partir de los trabajos del grupo de Neufeld y de otros autores se demostró que la ausencia de estas enzimas se debe a mutaciones en los genes que las codifican, de forma que o no se produce la enzima o ésta tiene cambios en su secuencia proteica que provocan su pérdida de función o regulación, o incluso que la enzima no llegue a la localización celular donde debe ejercer su función. Además, Neufeld y su grupo diseñaron los métodos y reactivos que actualmente se utilizan para realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad. Todo ello ha permitido tener una visión global más completa de la patología y cambió en su momento nociones básicas del funcionamiento celular. Comprender las bases genético-moleculares de estas enfermedades tan graves es absolutamente crucial para efectuar un diagnóstico prenatal preciso, y aunque actualmente la enfermedad no tiene cura efectiva, se puede tratar al paciente con una terapia enzimática de reemplazo, que mejora sus condiciones de vida. Las investigaciones actuales se dirigen hacia una posible terapia génica y el trasplante de médula ósea compatible.

Muchos de los investigadores que se incorporaron a su grupo, como doctorandos o posdoctorados, ahora tienen grupos propios de investigación u ocupan puestos de responsabilidad científica, y recuerdan la época con Neufeld, Liz para sus amigos, como una experiencia única: “Trabajábamos codo con codo con Liz en un laboratorio superpoblado. La atmósfera era tan eléctrica y estimulante que nunca queríamos irnos por miedo a perdernos el siguiente gran descubrimiento. Nos dejábamos llevar por la profundidad de los análisis de Liz y su brillante instinto en ayudarnos a interpretar los resultados inesperados que muy a menudo nos dejaban confusos. Era una época muy excitante”.

Toda su carrera investigadora ha demostrado fehacientemente las cualidades que ya le fueron reconocidas por sus mentores en sus inicios: una destreza técnica superior, una persistencia inquebrantable en perseguir un problema científico hasta su conclusión final y, sobre todo, una creatividad imaginativa y una capacidad intelectual intrínseca para comprender los fenómenos biológicos básicos. Sus descubrimientos y su dedicación hicieron que sus colegas la propusieran para puestos de gestión relevante dentro del Gobierno de Estados Unidos, posiciones que intentó compaginar con la investigación. En la década de 1970, Neufeld fue nombrada jefa de la Sección de Genética Bioquímica Humana del NIH, cargo que ostentó durante diez años, hasta que en 1984 volvió a la Universidad de California, esta vez como directora del Departamento de Química Biológica, donde pudo continuar, y de hecho todavía desarrolla, su investigación científica. Es considerada una de las científicas más influyentes en Estados Unidos y ha recibido numerosos galardones y premios científicos, aun-

que eso no parece interesarle mucho y siempre intenta alejarse del foco de atención. Actualmente su principal preocupación, además de la investigación, es apoyar a los jóvenes científicos. Cree firmemente que los científicos noveles necesitan todo el soporte moral y económico de la comunidad científica, ya que de ellos han de surgir nuevas ideas que aportarán perspectivas innovadoras para resolver cuestiones difíciles todavía no dilucidadas. Al mismo tiempo, los investigadores jóvenes podrían beneficiarse de la experiencia de científicos ya establecidos. Desde su posición como directora del departamento, Neufeld apoyó decididamente la interacción de científicos *senior* y *junior*, y también de los estudiantes. Como reconocen miembros de la Universidad: "Liz Neufeld era la directora científica. Se encargó de las nuevas incorporaciones al departamento y marcó el paso para transformar un departamento que necesitaba renovarse hasta el altísimo nivel que ostenta hoy en día". O como ella misma resume: "Uno de los aspectos más excitantes de mi trabajo ha sido la oportunidad de ver cómo los jóvenes científicos crecen. Estoy muy orgullosa de haber reclutado algunos de los mejores científicos para la Universidad. La Química Biológica ha sido un campo de cultivo fértil para generar líderes de grupo. Nuestro departamento ha contribuido de manera destacada al liderazgo científico en las facultades de Medicina".

Si se le pregunta cuál fue el mejor momento de su vida y cuáles son su objetivos más inmediatos dentro de la investigación que su grupo está actualmente liderando, responde: "El gran día llegó cuando se probó clínicamente la enzima para terapia de reemplazo (en el tratamiento del síndrome de Hurler) y se convirtió en un medicamento. Fui muy feliz. Mi laboratorio había llevado a cabo toda la ciencia básica necesaria para producir este medicamento y proponerlo como terapia a finales de la década de 1960". Sin embargo, la terapia está todavía lejos de ser plenamente efectiva y, como ella misma admite, "la enzima usada en la terapia de las mucopolisacaridosis no puede penetrar la barrera hematoencefálica. Por tanto, la terapia actual de reemplazo no puede ayudar a los niños afectados del síndrome de Sanfilippo, que produce un profundo retraso mental. Estamos trabajando en mi laboratorio y en colaboración con otros para intentar resolver este problema. Creemos que nuestros resultados pueden aplicarse a otras enfermedades neurológicas con problemas similares".

Celosa de su intimidad, es discreta cuando habla de su familia o de sus aficiones. Cuando se le pregunta, responde que está casada y tiene dos hijos. Su hijo ha heredado la pasión por la medicina y la investigación, es médico y ha realizado el doctorado, mientras que su hija se dedica a la cría y cuidado de caballos. Elizabeth Neufeld reconoce que, a pesar de que la investigación le toma mucho tiempo, le gusta el montañismo cuando tiene oportunidad y también viajar, "pero cuando es por placer y no por trabajo". Casi octogenaria y en activo, considera que las aficiones todavía pueden esperar.

Bibliografía

- Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. Science. 1968;162:570-2.
- Hirschorn K. The William Allan Memorial Award to Elizabeth F. Neufeld. Am J Hum Gen. 1983;35:1077-80.