

## Elizabeth Fondal Neufeld

### Gemma Marfany Nadal

Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.

“He planejat dedicar els propers anys a la meua recerca. No he tingut l’oportunitat d’avançar tan ràpidament com hauria volgut, i tinc uns objectius ben definits per al futur.” Qui així afirmava la seva dedicació a la ciència era Elizabeth Neufeld l’hivern de 2005, als setanta-sis anys d’edat, i després de renunciar al càrrec de directora del Departament de Química Biològica de la Universitat de Califòrnia, Los Angeles (UCLA) que havia exercit durant vint anys. Encara avui publica activament i se la considera una autoritat reconeguda en el camp de les malalties genètiques hereditàries. Ha rebut nombrosos guardons i premis a l’excel·lència científica per la seva aportació a l’hora de dilucidar les bases genètiques i moleculars de les mucopolisacariosis, proporcionant uns dels exemples més paradigmàtics sobre com la recerca bàsica és essencial per a la recerca aplicada.

Elizabeth Neufeld va néixer a París el 27 de setembre de 1928, filla de Jacques i Elvira Fondal, dos refugiats jueus d’origen rus que van emigrar a França després de la revolució bolxevic. La seva estada a París només va ésser temporal, ja que davant la invasió imminent de França per part del Tercer Reich van decidir tornar a emigrar, aquesta vegada a Nova York, on van inculcar a la seva filla la gran importància d’una bona educació, sens dubte fruit de la seva experiència. Com va explicar en una entrevista concedida el 1993: “Els pares creien que l’educació és l’únic bé que no et pot arrabassar ningú”.

Durant els estudis de secundària, Elizabeth va mostrar ben aviat un gran interès per la ciència. Als vint anys es va graduar en ciències a Nova York, i a partir d’aleshores es va dedicar a la recerca, treballant en diversos laboratoris. La seva primera mentora personal va ésser la Dra. Elizabeth Russell, amb qui va col·laborar al Laboratori Jackson (actualment el laboratori de referència per a tots els investigadors que treballen amb el ratolí com a

organisme model). Les seves primeres publicacions, encara com a Elizabeth Fondal, estan afiliades a aquest laboratori i tracten sobre les malalties hematològiques del ratolí. Aleshores va decidir començar el doctorat a la Universitat de Rochester, però aviat va abandonar aquest projecte per motius personals: es va casar als vint-i-un anys amb Ben Neufeld (que treballava per al Sistema de Salut Pública). Sense deixar de treballar, aquesta vegada com a ajudanta de recerca, va col·laborar amb Nathan Kaplan (la segona gran influència en la seva carrera científica) en una sèrie de publicacions sobre el metabolisme de les piridines, i no va reprendre els estudis de doctorat fins un any més tard, ja a Berkeley i amb el doctor W. Z. Hassid, on es va centrar en el metabolisme dels nucleòtids i dels hidrats de carboni complexos. Després de quatre anys de feina àrdua i col·laboracions fructíferes, va obtenir el doctorat als vint-i-vuit anys. Els anys de postdoctorat van ésser variats, des de l’estudi d’alguns components no proteics necessaris per a la mitosi en eriçons de mar, a la biosíntesi de polímers de la paret vegetal, tot això contribuint a una formació sòlida en bioquímica bàsica, que després seria crucial per als treballs que conformen la seva aportació més gran a l’avenç científic del segle passat.

Malgrat que no va deixar mai de treballar en ciència, li va ésser difícil d’aconseguir una posició fixa i, durant més de set anys, va col·laborar en diversos projectes, sense grup propi, tot i que amb una producció científica fenomenal. A les universitats gairebé no hi havia llocs de treball perquè els ocupessin dones. A banda del fet que hi havia poques dones científiques, no era el millor moment històric, ja que després de la Segona Guerra Mundial un gran nombre d’excombatents van retornar als Estats Units i necessitaven una feina. El país es va bolcar en ells. Malgrat la discriminació evident per motius de gènere, Neufeld va continuar perseguint els seus objectius. Com ella mateixa afirma sense acritud: “Hi havia gent que considerava que les dones que es dedicaven a la ciència eren una mica excèntriques, però jo gaudia del que feia i vaig decidir perseverar”.

Afortunadament, alguns dels seus col·laboradors anteriors, que en coneixien la vàlua i la solidesa científica, van advocar perquè se li concedís una posició a l’NIH (Institut Nacional de Salut) amb grup propi, fita que va assolir el 1963. A partir d’aquell moment, lliure per seguir les idees i intuïcions pròpies, es va centrar en les

Correspondència: Gemma Marfany Nadal  
Facultat de Biologia  
Universitat de Barcelona  
Avda. Diagonal, 645  
08028 Barcelona  
Adreça electrònica: [gmarfany@ub.edu](mailto:gmarfany@ub.edu)

mucopolisacaridosis, malalties que es caracteritzen per l'emmagatzematge o metabolisme incorrecte de mucopolisacàrids, o com avui es coneixen, *malalties d'emmagatzematge lisosòmic*. A partir d'aquell moment la seva carrera científica va ésser imparabile i encara ara, després de quaranta-vuit anys, constitueix el tema central de la seva recerca. Té les parets del despatx cobertes de fotografies i de records de nens, pacients de les síndromes de Hurler i Sanfilippo, les malalties a què s'ha dedicat majoritàriament. Totes les mucopolisacaridosis són malalties hereditàries molt greus, que comporten discapacitats físiques i mentals greus, amb retard del creixement, pèrdues de visió i d'audició, i una mort prematura.

Com que part del seu treball previ havia estat la caracterització de polímers de la paret de la cèl·lula vegetal, Neufeld sabia que els mucopolisacàrids contenen àcids urònics i altres glúcids, així que va inferir com seria part del metabolisme dels glúcids complexos, conjugats a altres compostos, en els humans. Quan Neufeld va abordar aquest tema, l'any 1967, era un dogma acceptat que les mucopolisacaridosis es devien a una superproducció anormal d'aquests compostos. Neufeld inicialment també va pensar que aquestes malalties s'originaven a causa d'un error en la regulació de la síntesi de glúcids, però com a resultat dels seus experiments, ben aviat va concloure que el problema era la taxa anormalment baixa del catabolisme (degradació) d'aquests glúcids complexos.

En aquell temps, alguns dels millors investigadors dels laboratoris de l'NIH eren joves científics que completaven el període de servei militar. Un d'ells, Joseph Fratantoni, el van assignar al laboratori d'Elizabeth Neufeld. Treballant molt estretament, Neufeld i Fratantoni van dissenyar una estratègia simplificada de marcatge de mucopolisacàrids mitjançant precursors de sofre radioactiu, per tal d'observar el recanvi dels mucopolisacàrids en les cèl·lules, ja que sospitaven que el problema raïa en la degradació deficient d'aquests compostos, com van demostrar de manera brillant. Aquest treball, el va seguir un dels experiments més estimulants en genètica humana. Durant un temps es van plantejar com analitzar el motiu pel qual les dones portadores de la síndrome de Hurler, lligada al cromosoma X, no semblaven patir la malaltia en cap de les seves cèl·lules, malgrat que existia una inactivació atzarosa d'un dels cromosomes X. S'havien plantejat d'estudiar-ho barrejant cèl·lules d'un pacient de Hurler amb les d'un home sa, però no ho van arribar a provar mai. Com passa tantes vegades en ciència, de manera casual i arran d'un experiment erroni, va arribar una pista inesperada. En una ocasió, Fratantoni va barrejar per distracció cèl·lules d'un pacient de Hurler amb les d'un pacient de Hunter, i en comptes de llençar aquell cultiu barrejat, ho va comentar a Neufeld, que va decidir continuar amb l'experiment d'incorporació de sofre

radioactiu. El resultat va ésser espectacular, ja que les cèl·lules podien processar correctament tots dos mucopolisacàrids. Era com si s'haguessin "corregit" mútuament. De fet, havien realitzat un experiment de complementació. Neufeld va deduir correctament que hi havia una via metabòlica amb enzims, que s'havien d'identificar per poder establir correspondències de causalitat amb la malaltia, i que cada tipus de malaltia corresponia a la manca concreta d'un dels enzims degradadors i a l'acumulació específica d'un substrat. La pregunta que calia respondre era quins enzims eren els defectuosos en cada tipus de pacient. Responent aquesta pregunta podrien arribar a saber la causa de la malaltia, a més d'intentar trobar una teràpia efectiva, ja que acabaven de demostrar que aquestes proteïnes es podien transferir entre cèl·lules, si existien els senyals adequats. S'acabava d'obrir una nova via de recerca.

Durant els anys següents, Neufeld i el seu grup es van dedicar amb obstinació a identificar aquests enzims, combinant estratègies i metodologies bioquímiques i geneticomoleculares. En una cèl·lula normal, els enzims catalitzarien les reaccions necessàries per al catabolisme dels mucopolisacàrids als lisosomes. En les cèl·lules dels pacients amb Hurler o altres mucopolisacaridosis, la deficiència en un d'aquells enzims provocaria l'acumulació d'aquell substrat en el lisosoma, l'òrganul digestiu de la cèl·lula, on de manera regulada i específica molts dels substrats cel·lulars es degraden en components més senzills, que es poden aprofitar. Els lisosomes acabarien acumulant més i més substrat, augmentant de mida i provocant una disfunció inicial per acabar posteriorment lisant i digerint el citoplasma, i per tant, determinant la mort cel·lular. Les cèl·lules afectades principalment per aquesta situació són les neurones, ja que es deixen de dividir i no tenen recanvi cel·lular. Per aquest motiu, l'afectació principal, a més del retard en el creixement, és el retard mental, la ceguesa i la sordesa.

A partir dels treballs del grup de Neufeld i d'altres autors, es va demostrar que l'absència d'aquests enzims es deu a mutacions en els gens que els codifiquen, de manera que o bé no es produeix l'enzim o aquest té canvis en la seqüència proteica que en provoquen la pèrdua de funció o de regulació, o fins i tot que l'enzim no arribi a la localització cel·lular on ha d'exercir la seva funció. A més, Neufeld i el seu grup van dissenyar els mètodes i els reactius que actualment s'empren per realitzar un diagnòstic correcte de la malaltia. Tot això ha permès tenir una visió global més completa de la patologia i, en el seu moment, va canviar nocions bàsiques del funcionament cel·lular. Comprendre les bases geneticomoleculares d'aquestes malalties tan greus és imprescindible per realitzar un diagnòstic prenatal precís, i encara que actualment la malaltia no té cura efectiva, es pot tractar el pacient amb una teràpia enzimàtica restitutiva, que li millora les condicions de vida. Les recerques actuals es

dirigeixen cap a una possible teràpia gènica i el trasplantament de medul·la òssia compatible.

Molts dels investigadors que es van incorporar al seu grup, com a doctorands o investigadors postdoctorals, ara tenen grups de recerca propis o ocupen càrrecs amb responsabilitat científica, i recorden l'època amb Neufeld, "Liz" per als amics, com una experiència única: "Treballàvem molt estretament amb Liz en un laboratori atapeït. L'atmosfera era tan elèctrica i estimulante que no ens en volíem anar mai per por de perdre'ns el següent gran descobriment. Ens deixàvem endur per la profunditat de les anàlisis de Liz i el seu instint brillant per ajudar-nos a interpretar els resultats inesperats que molt sovint ens deixaven confusos. Va ésser una època molt emocionant".

Tota la seva carrera investigadora ha demostrat feblement les qualitats que ja li van reconèixer els seus mentors als inicis: una destresa tècnica superior, una persistència infrangible per perseguir un problema científic fins a la conclusió final i, sobretot, una creativitat imaginativa i una capacitat intel·lectual intrínseca per comprendre els fenòmens biològics bàsics. Els seus descobriments i la seva dedicació van fer que els seus col·legues la proposessin per a càrrecs de gestió rellevant dins del Govern dels Estats Units, posicions que va mirar de compaginar amb la recerca. A la dècada dels setanta la van nomenar cap de la Secció de Genètica Bioquímica Humana de l'NIH, càrrec que va exercir durant deu anys, fins que el 1984 va tornar a la Universitat de Califòrnia, aquesta vegada com a directora del Departament de Química Biològica, on va poder continuar, i de fet encara desenvolupa, la seva recerca científica. És considerada una de les científiques més influents dels Estats Units i ha rebut nombrosos guardons i premis científics, encara que això sembla que no l'interessi gaire i sempre mira de no ésser el centre d'atenció. Actualment la seva preocupació principal, a banda de la recerca, és donar suport als científics joves. Creu fermament que els científics novells necessiten tot el suport moral i econòmic de la comunitat científica, ja que d'ells han de sorgir idees noves que aportaran perspectives innovadores per resoldre qüestions difícils que encara no han estat dilucidades. Al mateix temps, els investigadors joves es podrien beneficiar de l'experiència de científics ja establerts. Des de la seva posició com a directora del Departament, Neufeld va fomentar decididament la interacció de científics novells i veterans, i també dels estudiants. Com reconeixen membres de la Universitat: "Liz Neufeld era la directora científica. Es va encarregar de les noves incorporacions

al Departament i va marcar el pas per transformar un departament que calia renovar fins a l'altíssim nivell que ha assolit avui dia". O com ella mateixa resumeix: "Un dels aspectes més emocionants de la meua feina ha estat l'oportunitat de veure com els joves científics creixen. Estic molt orgullosa d'haver incorporat alguns dels millors científics a la Universitat. La química biològica ha estat un camp de conreu fèrtil per generar líders de grup. El nostre Departament ha contribuït de manera destacada al lideratge científic en les facultats de Medicina".

Si se li pregunta quin va ésser el millor moment de la seva vida i quins són els seus objectius més immediats dins de la recerca que el seu grup lidera actualment, contesta: "El gran dia va arribar quan es va provar clínicament l'enzim per a teràpia restitutiva (en el tractament de la síndrome de Hurler) i es va convertir en un medicament. Vaig ésser molt feliç. El meu laboratori havia portat a terme tota la ciència bàsica necessària per produir aquest medicament i proposar-lo com a teràpia a finals de la dècada dels seixanta". No obstant això, la teràpia encara és lluny d'ésser plenament efectiva i, com ella mateixa reconeix, "l'enzim emprat en la teràpia de les mucopolisacaridosis no pot penetrar la barrera hematoencefàlica. Per tant, la teràpia restitutiva actual no pot ajudar els nens afectats de la síndrome de Sanfilippo, que produeix un retard mental profund. Al meu laboratori i en col·laboració amb altres treballem per mirar de resoldre aquest problema. Creiem que els nostres resultats es poden aplicar a altres malalties neurològiques amb problemes similars".

Gelosa de la seva intimitat, és discreta quan parla de la seva família o de les seves aficions. Quan li ho pregunten, contesta que està casada i té dos fills. El seu fill ha heretat la passió per la medicina i la recerca, és metge i ha realitzat el doctorat, mentre que la filla es dedica a la cria i la cura de cavalls. Elizabeth Neufeld reconeix que, malgrat que la recerca li pren molt de temps, li agrada fer muntanyisme quan en té oportunitat i també viatjar, "però quan és per plaer i no per feina". Gairebé octogenària i en actiu, considera que les aficions encara poden esperar.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

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