



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Panorama

Michael Neuberger (1953-2013), in memoriam[☆]



África González-Fernández^{a,*}, Almudena R. Ramiro^b y Fernando Díaz-Espada^c

^a Laboratorio de Inmunología, Instituto Biomédico de Vigo (IBIV), Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO), Universidad de Vigo, Vigo (Pontevedra), España

^b Laboratorio de Biología de Linfocitos B, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España

^c Servicio de Inmunología, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda (Madrid), España

Michael, científico

Michael Neuberger (fig. 1) nació el 2 de noviembre de 1953 en Londres en un ambiente científico de alto nivel. Su padre Albert Neuberger fue un prestigioso médico y bioquímico, y su hijo Michael también se interesó por la bioquímica, realizando su tesis doctoral bajo la supervisión del Dr. Brian Hartley en el Imperial College de Londres, en los genes codificantes de enzimas de la bacteria *Klebsiella*.

Tras finalizar una estancia posdoctoral inicialmente en el Imperial College de Londres y otra en la Universidad de Cologne en Alemania, se incorporó al Laboratory of Molecular Biology (LMB) del Medical Research Council (MRC) en Cambridge, bajo la supervisión del Dr. César Milstein, para trabajar en el problema de cómo los anticuerpos mejoran su afinidad y en buscar los mecanismos que participan en el proceso de hipermutación somática.

Trabajando con hibridomas primero y posteriormente con el desarrollo de animales transgénicos, identificó elementos cruciales (regiones enhancer) en las regiones de los anticuerpos que participan en el proceso de mutación. Su tesón en entender el mecanismo de hipermutación le llevó a descifrar el papel de la enzima Activation Induced

Deaminase (AID). Su modelo ayudó a entender tanto el proceso de hipermutación como el del cambio de clase de las inmunoglobulinas, y trabajó en la búsqueda de los procesos moleculares que subyacen en las mutaciones de las células tumorales.

Otra de sus grandes aportaciones fue la del desarrollo de anticuerpos quiméricos obtenidos por ingeniería genética, y la obtención de anticuerpos humanos a partir de ratones transgénicos. Los anticuerpos humanizados y humanos son actualmente una herramienta terapéutica para muchas patologías incluyendo cáncer, enfermedades autoinmunes, evitar rechazo en trasplantes...

Participó como asesor científico en varias empresas biotecnológicas como la Cambridge AntibodyTechnology, Xenova-Cantab, Therapeutic human polyclonals, ProteinLogic, Anaptys y OMT, y tiene varias patentes en el campo de la ingeniería de los anticuerpos.

Michael Neuberger tenía una mente brillante, rápida y ágil. Cercano con los estudiantes e investigadores, valoraba la calidad científica y la discusión. Publicó en las mejores revistas científicas (*Cell*, *Nature*, *PNAS*...) y fue galardonado con numerosos premios. Fue nombrado Fellow de la Royal Society en el año 1993, y estuvo como jefe asociado de la división Protein and Nucleic Acid Chemistry (PNAC) desde el año 2002 y como director asociado del MRC-LMB desde el año 2011.

[☆] Michael Neuberger falleció el sábado 26 de octubre del 2013 en Cambridge, Inglaterra, a la edad de 59 años. Michael Neuberger died Saturday October 26, 2013 in Cambridge, England at the age of 59.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: dircinbio@uvigo.es (Á. González-Fernández).

0213-9626/\$ – see front matter © 2013 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2013.11.001>



Figura 1 – Michael Neuberger. Tomada de la web:
<http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/michael-neuberger-1953-2013/>.

Una visión personal (Almudena Ramiro)

Michael Neuberger estuvo fascinado durante toda su carrera por entender la generación de los anticuerpos y los mecanismos moleculares que mejoran su afinidad durante la respuesta inmune. De hecho, desde los años 80 sus contribuciones fueron perfilando el campo de la hipermutación somática, en el que Michael siempre fue un referente. Mi encuentro directo, o tal vez debería decir colisión, con el trabajo de Michael ocurrió en el año 2002. Dos años antes los laboratorios de Tasuko Honjo y Anne Durandy habían demostrado que una sola enzima, llamada AID, era necesaria tanto para la hipermutación somática como para el cambio de isotipo de los anticuerpos^{1,2}. Este descubrimiento supuso una revolución en el campo de los linfocitos B y desencadenó una actividad febril en numerosos laboratorios para tratar de comprender cómo una única actividad enzimática podía desencadenar 2 procesos molecularmente dispares e independientes.

En el año 2001 me incorporé como posdoc en el laboratorio de Michel Nussenzweig y tuve la fortuna de participar de esa efervescencia. Empecé a trabajar en la hipótesis de que AID pudiera estar desaminando citosinas en el ADN, y tratando de encontrar un sistema genético bacteriano adecuado para la detección de mutaciones. Este proyecto llegó abruptamente a su fin con la aparición en el verano de 2002 de un artículo en el que Michael Neuberger y sus colaboradores demostraban que AID era mutagénica en bacterias, y que este fenotipo se veía agravado en cepas deficientes en la uracil-glucosilasa³. En pocas semanas otros artículos del laboratorio de Michael terminaron de demostrar que AID desencadena la hipermutación somática y el cambio de isotipo desaminando citosinas en el ADN de los genes de inmunoglobulinas generando un desapareamiento uracilo:guanina⁴⁻⁶.

La elegancia y la brillantez de estos experimentos tuvieron un impacto inusual en el ámbito científico: la comunidad de estudiosos de los linfocitos B se rindió ante la evidencia y aceptó de forma prácticamente unánime que el modelo propuesto por Neuberger tenía que ser cierto. Años

después, Svend (Petersen-Mahrt) me contó que estos trabajos se habían gestado como una revelación: Michael llegó una mañana al laboratorio, desplegó su hipótesis y propuso los experimentos genéticos para demostrarla. En mi caso, la «derrota» tuvo el sabor dulce de la justicia y me abocó irremediamente a la admiración por este científico.

Por esta razón, cuando en el año 2006 comencé a dirigir mi propio grupo en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas y hube de elegir un científico como mentor, inmediatamente pensé en Michael Neuberger. También inmediatamente Michael aceptó, con una humildad que después supe era característica en él, y de esa manera tuve durante varios años la oportunidad de tratarle personalmente y discutir con él con cierta regularidad.

Así supe que Michael era mucho más que un científico brillante. Era un científico genuino, con esa curiosidad ingenua y universal por entender, por descubrir, esa curiosidad que tan frecuentemente –y desgraciadamente– se va perdiendo con el paso de los años. Ese interés vital por el conocimiento hacía que su ciencia no fuera nunca precipitada ni oportunista, sino sólida, destilada, reposada, contrastada. Es sorprendente que además tuviera la capacidad de hacer que su interlocutor se sintiera inteligente e interesante. Discutir con Michael era un regalo, una suerte de montaña rusa en la que se iban engarzando ideas, Michael escuchaba una hipótesis o resultado con interés, enlazaba nuevos eslabones, aderezaba los razonamientos con su humor agudo e irónico y muchas veces terminaba haciendo una consideración general de corte filosófico. Siempre eran discusiones productivas que abrían nuevas perspectivas, planteaban soluciones inesperadas y exaltaban la pasión por la ciencia. Fue un mentor excelente, permanentemente implicado en el futuro de los científicos jóvenes que lo rodeaban. Michael siempre fue un colega generoso y empático, invariablemente respetado y admirado por todos los que tuvimos el privilegio de conocerlo.

Al ser diagnosticado de mieloma en febrero de 2013, Michael fue el primero en reconocer la ironía de que su enfermedad tuviera su origen en el crecimiento descontrolado de células productoras de anticuerpos. En un futuro no muy lejano, los pacientes de la misma enfermedad se beneficiarán de tratamientos derivados en parte del trabajo de Michael. Es una pérdida inmensa para todos sus colegas, amigos y familiares, y para la ciencia en general.

Una visión personal (África González-Fernández)

La primera vez que conocí a Michael fue siendo estudiante durante una corta estancia que realicé en el MRC-LMB en el laboratorio de César Milstein. Me atrajo su sencillez y afabilidad, aunque su inglés era difícil de entender (incluso para los propios ingleses). Volveríamos a encontrarnos en Grecia, en un curso organizado por la FEBS, donde él iba como ponente de forma asidua, junto a otras grandes figuras de la inmunología como H. von Boehmer, F. Alt, K. Rajewski, entre otros.



Figura 2 – Mayo del 2013 durante mi visita al MRC-LMB. Greg Winter (izquierda), África (centro) y Michael Neuberger (derecha).

Posteriormente, ya durante mi estancia posdoctoral en el Laboratorio de César Milstein, la colaboración y amistad se mantendrían todos estos años. Michael lideraba un grupo de investigación, pero mantenía estrecha colaboración con su mentor César, con seminarios, ideas y proyectos conjuntos. Participamos en el diseño y caracterización de diversos animales transgénicos, que ayudaran a explicar el mecanismo de mutación de los genes codificantes de anticuerpos. El método de análisis de mutaciones empleando linfocitos B procedentes del intestino (placas de Peyer) en vez de usar hibridomas⁷ agilizó mucho el estudio que se llevaba a cabo con los modelos transgénicos que se generaban en los 2 laboratorios^{8,9}.

Tras mi vuelta a España e incorporarme a la Universidad de Vigo en 1996, la ayuda de Michael sería crucial. Accedió a coordinar un proyecto europeo para la obtención de anticuerpos monoclonales humanos a partir de ratones transgénicos. Esto me permitió iniciar la investigación en la nueva área de Inmunología en Vigo, y patentar anticuerpos para terapia humana junto con Michael.

Pero esta no sería la última vez que Michael ayudaría a Vigo. Tras exponerle la necesidad de apoyo para el Instituto Biomédico de Vigo, aceptó que el MRC-LMB pudiera ser centro tutor, y también a participar como miembro del comité externo del proyecto europeo BIOCAPS (Proyecto europeo Regional del 7.º programa marco [Biomedical capacities Program] para el Instituto Biomédico de Vigo). La última vez que nos vimos, planificando la colaboración entre ambos centros (fig. 2), y aunque muy consciente de su enfermedad, seguía lleno de ideas y proyectos. Tenía previsto venir a Vigo el próximo marzo a la reunión del comité externo, y también a participar como ponente en un seminario científico.

Michael ha trabajado hasta el final. Como director asociado del MRC-LMB, tuvo la oportunidad de inaugurar el nuevo edificio en febrero de este año, la época en la que conocería la grave enfermedad que padecía.

Se ha perdido un hombre cercano y un gran amigo. Gracias Michael por todo tu apoyo, gracias por todo lo que has dado a la ciencia.

Un abrazo para toda su familia y amigos por esta terrible pérdida.

Notas

Michael fue el hijo menor de Albert Neuberger, un médico alemán que huyó a Inglaterra en la diáspora judía consecuente a la toma de poder del partido nacional-socialista en Alemania.

En Inglaterra, Albert Neuberger, completó sus estudios y emprendió una brillante carrera científica como profesor de Patología Química (Chemical Pathology) en la Universidad de Londres (entre sus hallazgos destaca el descubrimiento de las glucoproteínas). Unos de sus primeros estudiantes de doctorado fue el doblemente laureado Premio Nobel Fred Sanger. Curiosamente, Fred tendría posteriormente como discípulo al también Premio Nobel César Milstein, y este a su vez fue mentor y guía del joven Michael.

En 1951, Albert fue elegido *fellow* de la prestigiosa Royal Society. Michael lo sería 42 años después, un caso infrecuente de padre e hijo alcanzando tal insigne galardón. Un hermano de Michael, David, es Presidente del Tribunal Supremo británico y miembro de la Cámara de los Lores (House of Lords).

Agradecimientos

Queremos agradecer a Cristina Rada, estrecha colaboradora y gran amiga de Michael Neuberger, su aportación de información biográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell*. 2000;102:553-63.
2. Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*. 2000;102:565-75.
3. Petersen-Mahrt SK, Harris RS, Neuberger MS. AID mutates *E. coli* suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification. *Nature*. 2002;418:99-103.
4. Di Noia J, Neuberger MS. Altering the pathway of immunoglobulin hypermutation by inhibiting uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 2002;419:43-8.
5. Rada C, Williams GT, Nilsen H, Barnes DE, Lindahl T, Neuberger MS. Immunoglobulin isotype switching is inhibited and somatic hypermutation perturbed in UNG-deficient mice. *Curr Biol*. 2002;12:1748-55.
6. Harris RS, Petersen-Mahrt SK, Neuberger MS. RNA editing enzyme APOBEC1 and some of its homologs can act as DNA mutators. *Mol Cell*. 2002;10:1247-53.
7. González-Fernández A, Milstein C. Analysis of somatic hypermutation in mouse Peyer's patches using immunoglobulin kappa light-chain transgenes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:9862-6.

-
8. Betz AG, Milstein C, González-Fernández A, Pannel R, Larson T, Neuberger M, et al. Elements regulating somatic hypermutation of an immunoglobulin kappa gene: critical role for the intron enhancer/matrix attachment region. *Cell*. 1994;77:239-48.
 9. Yélamos J, Klix N, Goyenechea B, Lozano F, Chui YL, González Fernández A, et al. Targeting of non-Ig sequences in place of the V segment by somatic hypermutation. *Nature*. 1995;376:225-9.