Rosalyn Yalow

Neus Cols Coll

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

"Tenemos que creer en nosotras mismas o nadie más lo hará… Tenemos el compromiso de hacer más fácil el camino para las mujeres que vendrán detrás. El mundo no puede permitirse perder el talento de la mitad de la población, si queremos resolver los problemas que nos acechan."

Rosalyn Yalow
(discurso en el banquete Nobel, 10 de diciembre de 1977)

Una de las tradiciones de la semana Nobel es que un estudiante recorra el *hall* para recibir y conducir al orador hasta el podio. El joven estudiante había recibido un esquema con la distribución de los invitados en la mesa y hacia allí se dirigió, con su uniforme y sombrero blanco, para dar escolta al Dr. Yalow, pero tomó el camino equivocado y se situó al lado de Aaron Yalow, el marido de Rosalyn Yalow. Había dos Dr. Yalow en la lista que le habían entregado y él no dudó en suponer que el laureado era el hombre. Rosalyn Yalow se levantó mientras el joven, ruborizado y humillado, anduvo solo por el lado opuesto de la mesa. Cuando Rosalyn Yalow llegó al final de la mesa se detuvo y esperó a que el estudiante llegara a su altura, le tomó de la mano y le susurró algo al oído que le hizo recuperar su humor y su orgullo. Después ella lo acompañó hasta el podio y pronunció su discurso.

Rosalyn Yalow desarrolló en 1959, junto con Solomon Berson, la técnica del radioinmunoensayo (RIA), por lo que obtuvo el Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1977. Lo hubiera podido ganar antes, pero la muerte de Berson en 1972 hizo que no prosperara la propuesta. Para el comité, Berson era el "cerebro" y Yalow el "músculo". Después de la muerte de Berson, Yalow continuó su trabajo sobre metabolismo hormonal y hormonas peptídicas, y finalmente obtuvo el Nobel. Tuvo que hacer dos grandes aportaciones a la ciencia para ser reconocida por una de ellas.

Rosalyn Sussman Yalow nació el 19 de julio de 1921 en Nueva York, segunda hija de una familia de clase trabajadora, judía y con estudios elementales, pero que no dudaron en ningún momento en proporcionar una buena educación a sus dos hijos. La madre de Rosalyn, Clara Zipper, era de origen alemán, y su padre, Simon Sussman, había nacido en Nueva York, aunque de familia de emigrantes rusos.

Ya de pequeña Rosalyn demostró ser una niña brillante, decidida y obstinada. Con el paso de los años, su madre siempre le decía que era una suerte que hubiera decidido hacer cosas aceptables, pues de lo contrario nadie hubiera podido apartarla de su camino. Con la gran depresión de 1929 la vida se volvió más dura y, aunque no pasaron hambre, el dinero era escaso. Su madre se puso a trabajar en casa cosiendo, Rosalyn la ayudaba y probablemente entonces aprendió a resistir, superar los problemas y centrarse en el trabajo.

Rosalyn era una lectora precoz; empezó a leer incluso antes de ir al jardín de infancia, pues iba con su hermano mayor a la biblioteca cada semana y cambiaban los libros leídos por otros nuevos. Antes de empezar la enseñanza superior estaba fascinada por las matemáticas. Más tarde, un excelente profesor, Mr. Mondzak, despertó su interés por la química, que luego derivó hacia la física en el Hunter College.

A finales de los años 1930, la publicación de la biografía de Marie Curie, escrita por su hija Eva Curie, y la asistencia a una conferencia de Enrico Fermi sobre la fisión nuclear, despertaron su interés por los radioisótopos. Así pues, decidió licenciarse en Física aunque su familia opinaba que, para una mujer, la profesión de maestra era más indicada. Era una estudiante excepcionalmente brillante y sus profesores del Hunter College reconocieron su talento y la animaron a seguir estudiando. Se graduó con sobresaliente *cum laude* en enero de 1941.

Uno de sus profesores, Jerrold Zacharias, le consiguió un trabajo a tiempo parcial como secretaria del Dr. Rudolf Schoenheimer, ilustre bioquímico en la Facultad de Medicina de la Universidad Columbia. Este trabajo se suponía que le permitiría acceder a los cursos de la carrera por la puerta trasera, pero tenía que comprometerse a estudiar taquigrafía. Evidentemente Rosalyn accedió, pues estaba dispuesta a hacer cualquier cosa por una carrera científica, pero no finalizó el curso de taquigrafía porque a mediados de febrero fue admitida en la Universidad de Illinois y le ofrecieron una plaza de profesora ayudante. El primer día en la Facultad de Ingenieros descubrió que era la única mujer entre 400 alumnos. En Illinois no estaban seguros de si habían otorgado el título de doctor en Física a otra mujer, quizás antes de la Primera Guerra Mundial, le dijeron, pero estaban seguros de que desde entonces no.

Durante su estancia en Illinois cursó 22 asignaturas y realizó su tesis doctoral, obtuvo 21 A (equivalente a sobresaliente) en las diversas asignaturas y una A– (sobresaliente igualmente) en el curso de laboratorio de electrodinámica. El director del Departamento de Física la llamó a su despacho, le dijo que era una buena estudiante, pero que aquella A– confirmaba que las mujeres no estaban capacitadas para el trabajo en el laboratorio. No dijo nada, pues un estudiante no discutía con el Jefe del Departamento, pero ella consideraba que había realizado un buen trabajo, había finalizado seis meses antes que todos sus compañeros y con un expediente excelente.

Rosalyn Sussman conoció a Aaron Yalow el primer día de su llegada a la Universidad de Illinois, el 20 de septiembre de 1941. En aquella época los judíos sólo se relacionaban con judíos. Aaron era el único judío elegible del Departamento, así que estudiaron juntos y se casaron en 1943. Los padres de Aaron provenían de familias judías muy ortodoxas; su padre era rabino y, aunque él no llegó a serlo, el centro de su vida fue la sinagoga y la religión su pasión. Al principio a Rosalyn le costó aceptar la gran dedicación de Aaron a la religión: era difícil ir a comer fuera, no había restaurantes *kosher* y Aaron dedicaba la noche del viernes y el sábado a un estricto seguimiento del Sabbath. Para Aaron fue un amor a primera vista y así siguió más de 50 años. Hasta el día de su muerte ayudó a Rosalyn en todo lo que pudo, le dio su apoyo incondicional, la introdujo en el campo donde ella sobresaldría, la animó, fue su principal admirador y gozó con su inteligencia y sus logros. Rosalyn fue una heroína para él.

Rosalyn estaba preparada para trabajar los siete días de la semana, incluso por las noches, y ella veía la ortodoxia como una limitación profesional, ya que de todos los judíos prominentes en física ninguno era ortodoxo. En cierto modo hicieron un pacto: ella mantendría un hogar *kosher* y lo respaldaría en sus creencias y compromisos religiosos, sería una mujer judía ejemplar; Aaron, por su parte, no pediría nada que obstaculizara su trabajo y su carrera. Quizás Rosalyn hizo un esfuerzo mayor para adaptarse a las creencias de su marido, pero si ella iba algún sábado a trabajar al laboratorio o si rompía el Sabbath conduciendo no era nunca motivo de discusión, aunque no debió ser fácil para Aaron. Rosalyn siempre consideró el matrimonio y la familia elementos esenciales en la vida de una mujer, y diseñó una vida que le permitiera compatibilizar trabajo y familia. Tuvo dos hijos, Benjamin en 1952 y Elanna dos años más tarde, justo en el periodo más importante de su carrera y el de mayor trabajo. Los crió con la ayuda de una niñera y de su madre, que iba a casa a diario. Vivía a dos kilómetros escasos del laboratorio y en caso de necesidad podía acudir rápidamente. Rosalyn ha estado siempre convencida de que sus hijos no pagaron ningún precio por las exigencias de su carrera científica.

Después de doctorarse en 1945 volvió a Nueva York para trabajar como ingeniero ayu-

dante en el laboratorio federal de telecomunicaciones IT&T. Todos sus compañeros eran judíos, la mayoría franceses, que habían huido a tiempo de Europa, y aunque ella era la única mujer científica nunca se sintió presionada ni discriminada. Al finalizar la guerra, los hombres volvieron y empezaron a buscar trabajo. En IT&T pusieron a un hombre en el puesto de Rosalyn. No es que la quisieran despedir, es que no había lugar para ella en la organización. Decidió que no quería desarrollar su carrera en la industria y encontró un trabajo como profesora ayudante de física en el Hunter College. No era donde ella quería estar, pero se dedicó en cuerpo y alma y llegó a ser una profesora extraordinaria. Transmitió su pasión por la física a muchas de sus alumnas durante los pocos años que estuvo enseñando, y una de ellas fue Mildred Dresselhaus, que fue profesora de física en el MIT y presidenta de la American Physical Society y de la American Association for the Advancement of Science.

En 1946 Aaron empezó a trabajar en el Hospital Montefiore y vio que había una oportunidad para Rosalyn. Le sugirió que hablara con Edith Quimby, de la Facultad de Medicina de la Universidad Columbia, para aprender las bases de la aplicación de radioisótopos en biomedicina.

En 1947, poco tiempo después de que Rosalyn empezara como aprendiz no oficial en la Columbia, Bernard Roswit, jefe del Servicio de Radioterapia del Hospital de Veteranos del Bronx, llamó a Gioacchino Failla, jefe de Quimby, para comunicarle que se iba a crear un servicio de radioisótopos clínico. Failla le indicó que no podrían hacer nada mejor que contratar a una brillante física nuclear llamada Rosalyn Yalow. A finales de los años 1940, a los americanos todo les parecía poco para los veteranos que volvían de la guerra. Los hospitales de veteranos se transformaron en modernos centros donde se enseñaba e investigaba. Así pues, Rosalyn empezó a trabajar como consultora en la unidad de radioisótopos del hospital.

En 1949 tenía su propio laboratorio, había publicado una docena de artículos sobre la circulación sanguínea en el músculo y la piel, así como sobre la función tiroidea. Era un buen principio, pero se dio cuenta de que le faltaba algo, quería tener otro punto de vista que lo complementara, una aproximación más médica. Fue a ver al Dr. Bernard Straus, jefe de Medicina del Hospital de Veteranos. Éste se había fijado en la joven física, que en su afán por entender biología y medicina había asistido a conferencias clínicas y había asimilado los conceptos e ideas con una rapidez y seguridad fuera de lo común. Straus le habló sobre un médico joven que, aunque no tenía ninguna experiencia en investigación, era el alumno más brillante que jamás había tenido. “Puede ser difícil, es rápido e impaciente, pero es excepcional.” Su nombre era Solomon Berson.

Ambos quedaron impresionados en su primer encuentro y a partir de aquel momento trabajaron juntos, formando un equipo mágico, “Sol y Ros”, brillantes, rápidos, y surgían nuevas ideas constantemente. También es verdad que eran muy competitivos, reacios a colaborar con otros grupos y duros e implacables en sus críticas.

Su primer artículo fue publicado en *Science*, en julio de 1951: *The use of K42-tagged erythrocytes in blood volume determinations*. Ella era la primera autora (en medicina el primer autor es el *senior* del grupo), aunque Berson fue considerado el jefe desde el principio. Ellos creyeron que la autoría se determinaría en función de la contribución real de cada uno de ellos, más que por la categoría, y cumplieron este principio.

Posteriormente desarrollaron un método sencillo y rápido para evaluar la actividad de la glándula tiroidea basado en la determinación de la captación por ésta de ^{131}I administrado por vía intravenosa. Cuando su artículo fue publicado en *The Journal of Clinical Investigation* inmediatamente se reconoció su brillante concepción y el sofisticado análisis matemático. F.R. Keating, eminente especialista en tiroides, felicitó a Berson por el trabajo, pero no mencionó a Yalow en su nota. A pesar de ello, estaban entusiasmados y continuaron trabajando en el campo de las hormonas tiroideas y el metabolismo de la albúmina, para describir las alteraciones que tenían lugar en las proteínas marcadas con isótopos radiactivos, aunque su atención se había dirigido ya hacia la insulina.

Berson había completado su residencia en medicina interna, pero no tenía una formación especial en endocrinología. El conocimiento de Yalow sobre diabetes e insulina se limitaba al

hecho de que su marido Aaron era diabético desde el año 1932 y seguía vivo gracias a la disponibilidad de insulina desde hacía unos años.

El desarrollo del RIA no era la finalidad del trabajo de Yalow y Berson, sino que apareció como resultado de sus investigaciones sobre el metabolismo de la insulina en pacientes con diabetes de tipo 2.

En 1952, Arthur Mirsky había propuesto que la causa de la diabetes de tipo 2 era una rápida degradación de la insulina más que su deficiencia. Yalow y Berson querían comprobar la hipótesis de Mirsky. Sus anteriores trabajos con albúmina, yodo y tiroxina los habían preparado para los estudios de las hormonas circulantes con yodo radiactivo.

En su primer estudio sobre el metabolismo de la insulina en humanos, inyectaron insulina marcada con ^{131}I a un grupo de individuos control que no habían sido tratados previamente con insulina y a un grupo de individuos que habían recibido inyecciones de insulina durante varios meses o años.

El grupo control estaba compuesto por voluntarios sanos, pacientes hospitalizados no diabéticos y diabéticos tipo 2 no tratados. Entre los individuos del estudio había 15 pacientes diabéticos que habían recibido tratamientos con insulina desde 3 meses a 17 años y un paciente esquizofrénico que había recibido un tratamiento de *shock* con insulina durante 6 semanas. Les suministraron varias dosis de insulina-^{131}I por vía intravenosa y posteriormente recogieron muestras de orina y sangre. Realizaron análisis de radiactividad en orina, plasma y eritrocitos. No les era posible medir directamente la radiactividad en las muestras de sangre, ya que la insulina radiactiva era metabolizada y el ^{131}I retornaba al plasma. Así pues, utilizaron ácido tricloroacético (TCA) para precipitar las proteínas del plasma y poder separar la insulina-^{131}I del ^{131}I libre que permanecía en solución.

Cuando Yalow y Berson analizaron sus datos observaron que la tasa de desaparición de la insulina del plasma no dependía de si el paciente era o no diabético, sino de si había sido tratado previamente con insulina. La insulina era metabolizada rápidamente en los individuos sanos y en los diabéticos que no habían sido tratados con insulina. En las personas tratadas con insulina, ésta desaparecía más lentamente del plasma, incluso en el caso del uso de insulina para el tratamiento de la esquizofrenia.

Habían demostrado que la hipótesis de Mirsky era errónea, pero estaban intrigados con sus resultados. ¿Por qué la insulina desaparecía más lentamente en los pacientes tratados con insulina aunque el tratamiento sólo hubiera durado unas semanas? Sospecharon que la insulina marcada estaba unida a anticuerpos que habrían aparecido en respuesta a la administración de insulina exógena. Las técnicas inmunológicas convencionales no les permitían detectar los anticuerpos, ya que como ellos suponían estaban presentes en muy baja concentración.

Para intentar resolver el problema idearon un método al que llamaron cromatoelectroforesis: separaban las proteínas plasmáticas mediante electroforesis en una tira de papel de celulosa, posteriormente la secaban y cuantificaban la radiactividad presente. Observaron que la radiactividad en el plasma de los pacientes que habían sido tratados con insulina no quedaba en la zona de aplicación de la muestra, tal como sucedía con la insulina “libre”, sino que se desplazaba a lo largo de la tira de papel junto con la gammaglobulina.

La siguiente pregunta fue si la gammaglobulina podría ser un anticuerpo. Si éste era el caso, tenían que reconsiderar uno de los principios de la inmunología clásica. Revisaron uno de los pacientes que había recibido insulina durante unas semanas al inicio del estudio y que había seguido recibiendo insulina durante todo ese tiempo. En los análisis posteriores observaron que la insulina-^{131}I migraba en la electroforesis junto con las gammaglobulinas. Confirmaron sus hipótesis mediante experimentos de ultracentrifugación, en los cuales la insulina radiactiva del suero de los pacientes tratados sedimentaba con las globulinas, mientras que en los sujetos control sedimentaba más lentamente que la albúmina. Estaban seguros: era un anticuerpo. Esto demostraba que los pacientes tratados repetidamente con insulina de vaca o de cerdo desarrollaban anticuerpos contra la insulina. En 1955 se creía que únicamente las proteínas de gran tamaño podían ser antigénicas,

pero ya se había sugerido en algunas ocasiones anteriores que la insulina podía estimular una respuesta antigénica. Yalow y Berson lo citaron en su artículo *Insulin-^{131}I metabolism in human subjects: Demonstration of insulin transporting antibody in the circulation of insulin treated subjects*, y fue la primera vez que se demostró que una proteína de pequeño tamaño podía estimular una respuesta inmunitaria. La comunidad científica, al igual que otras comunidades, es conservadora, un poco dogmática y reacia a los cambios. El artículo fue rechazado por *Science* y por *The Journal of Clinical Investigation.* Los evaluadores, editores e inmunólogos, no permitieron que la globulina unida a la insulina se definiera como anticuerpo. Finalmente se llegó a un compromiso con los editores de la revista *The Journal of Clinical Investigation*: el artículo fue publicado con la condición de suprimir el término "anticuerpo" del título, pero pudieron mantenerlo en el texto. Aunque la polémica retrasó sólo unos meses la publicación del artículo, a Yalow y Berson les enojó y decepcionó todo el proceso.

Cuando Rosalyn Yalow recogió el premio Nobel en 1977, incluyó en su discurso una copia de la carta de rechazo. Poco tiempo después, una joven solicitó a un conocido de Rosalyn que intercediera para que no se siguiera reclamando la atención sobre la decisión de su padre sobre el artículo. Yalow no volvió a mencionarlo en público nunca más.

Poco tiempo después sus observaciones fueron confirmadas por otros autores, y la misma revista publicó su artículo *Ethanol fractionation of plasma and electrophoretic identification of insulin binding antibody*. La presencia de la palabra "anticuerpo" en el título era un triunfo, una señal de que sus descubrimientos eran aceptados incluso por los más dogmáticos.

En el polémico artículo ya detallaban cómo la unión de la insulina-^{131}I a cantidades determinadas de anticuerpo era una función cuantitativa dependiente de la cantidad de insulina sin marcar presente en la muestra. Finalmente, desarrollaron los conceptos teóricos del RIA para cuantificar la insulina circulante. En 1959, en el *Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods*, en *Nature*, detallaban cómo habían estimado la insulina humana en muestras sangre.

La base del RIA es sencilla: la concentración de una molécula (antígeno) puede determinarse comparando su efecto inhibidor sobre la unión del antígeno (marcado radiactivamente) con el anticuerpo, con el efecto inhibidor de estándares conocidos. Es decir, si a un tubo se añade anticuerpo antiinsulina e insulina marcada, toda la insulina se unirá al anticuerpo, pero si se repite la misma operación añadiendo insulina no marcada quedará insulina marcada que no se unirá al anticuerpo, porque algunas moléculas de anticuerpo estarán ocupadas por la insulina no marcada. Es decir, la cantidad de insulina marcada libre es directamente proporcional a la cantidad de insulina no marcada que se ha añadido al tubo.

El RIA permitió el análisis de compuestos biológicos que antes eran muy difíciles o imposibles de determinar. La sensibilidad del RIA es extraordinaria: permite detectar en plasma concentraciones de hormonas peptídicas del orden de 10^{-10} a 10^{-12} M, y además tiene la gran especificidad de las reacciones inmunológicas. Su utilización permitió una mayor precisión en el diagnóstico de enfermedades que se caracterizaban por un exceso o una deficiencia hormonal. Proporcionó toda la información que se conoce actualmente sobre la regulación de la secreción hormonal y las interacciones de hormonas.

En la década de 1960, la técnica del RIA fue la principal herramienta en los laboratorios endocrinológicos y posteriormente se extendió a la investigación en medicina nuclear y a los laboratorios clínicos. Aunque se han descrito variaciones sobre el ensayo competitivo, el RIA se mantiene como el método a utilizar y probablemente se mantendrá siempre que se requiera una gran sensibilidad.

Yalow y Berson nunca quisieron patentar su método, aunque mucha gente se lo sugirió. Para ellos patentar era privar a la gente de los descubrimientos con el fin de ganar dinero. Querían que todo el mundo pudiera utilizar el RIA. La sencillez y la facilidad con que los reactivos pueden obtenerse permitieron su uso incluso en países subdesarrollados.

La aplicación del RIA a un amplio espectro de áreas científicas sedujo a la comunidad científica.

De pronto, científicos de todo el mundo querían ir al Hospital de Veteranos a aprender la nueva técnica, permanecían semanas o meses y volvían a sus países con los secretos del RIA. El resultado fue un crecimiento exponencial en todos los campos de las ciencias biomédicas.

En 1968 Solomon Berson abandonó el Hospital de Veteranos, al aceptar el cargo de director del Departamento de Medicina en la Facultad de Medicina Mount Sinai. Rosalyn estuvo en contra y se negó a trasladar el laboratorio. Temía que habría distracciones, políticas internas, que sería marginada y presionada para colaborar con otros equipos mientras Berson gestionaba el departamento. Durante un tiempo Berson intentó ir a trabajar por la noche al laboratorio, pero tal como había vaticinado Rosalyn, el trabajo de Mount Sinai lo acabó absorbiendo y no podía dedicarse a la ciencia. En abril de 1972, Berson fue encontrado muerto en una habitación de un hotel de Atlantic City, por un infarto.

Poco antes de la muerte de Berson se barajaron sus nombres para el Nobel, y aunque todos los que colaboraron con ellos confirmaban que ambos participaban de manera idéntica, tras su muerte sus nombres fueron retirados de la candidatura. Alfred Nobel estipuló que nadie podría recibir el premio póstumamente. Yalow y Berson eran un equipo, y de repente, sin Berson, el sueño del Nobel se había desvanecido.

La desaparición de Berson fue el momento más bajo, personal y profesionalmente, para Rosalyn. Pensó en cursar la carrera de Medicina, pero abandonó pronto la idea y decidió continuar haciendo lo que la apasionaba. Parecía como si tuviera que empezar de cero. Ella había introducido a Berson en la ciencia, y mientras él estuvo vivo su coautoría nunca fue cuestionada, pero después de su muerte tuvo que demostrar que era mucho más que una técnica de laboratorio. Continuó su trabajo sobre el metabolismo y la función hormonal. En 1975 fue elegida miembro de la National Academy of Sciences y en 1976 fue la primera mujer en recibir el Albert Lasker Basic Medical Science Award, que se suele considerar un premio precursor del Nobel, como así fue.

En 1991 se jubiló del Laboratorio Solomon A. Berson del Hospital de Veteranos del Bronx. Sigue viva y probablemente en la misma casa de Tibbet Avenue, en el Bronx.

Si tuviera que escribir sobre mi vida,
sólo ocuparía una página.

Rosalyn Yalow (1996)

Bibliografía

- Friedman, A. Remembrance: the Berson and Yalow saga. J Clin Endocrinol Metabol. 2002;87:1925-8.
- Kahn R, Roth JC. Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy. J Clin Invest. 2004;114:1051-4.
- Straus E. Rosalyn Yalow. Her life and work in medicine. Cambridge, Massachusetts: Helix Books, 1999.
- Straus, E. Gastrointestinal hormones. Mount Sinai J Med. 2000;67:54-7.
- Yalow RS. Radioimmunoassay: A probe for fine structure of biological systems. Nobel Lecture, 1977.