

Rosalyn Yalow

Neus Cols Coll

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

«Hem de creure en nosaltres mateixes o ningú més no ho farà... Tenim el deure de fer més fàcil el camí per a les dones que vindran darrere. El món no es pot permetre perdre el talent de la meitat de la població, si volem resoldre els problemes que ens aguaiten.»

Rosalyn Yalow

(discurs en el banquet Nobel, 10 de desembre de 1977)

Una de les tradicions de la setmana del Nobel és que un estudiant recorri la sala per rebre i conduir l'orador fins a l'estrada. Aquell noi havia rebut un esquema amb la distribució dels convidats a la taula i s'hi va dirigir, amb l'uniforme i el barret blanc, per donar escorta al «Dr. Yalow», però va agafar el camí equivocat i es va col·locar al costat d'Aaron Yalow, el marit de Rosalyn Yalow. Hi havia dos «Dr. Yalow» a la llista que li havien lliurat i ell no va dubtar a suposar que el premiat era l'home. Rosalyn Yalow es va aixecar mentre el jove, enrojolat i humiliat, va caminar tot sol pel costat oposat de la taula. Quan Rosalyn Yalow va arribar al final de la taula, es va aturar i va esperar que l'estudiant arribés, li va agafar la mà i li va xiuxiuejar alguna cosa a cau d'orella que li va fer recuperar el bon humor i l'orgull. Després ella el va acompanyar fins a l'estrada i va pronunciar el seu discurs.

Rosalyn Yalow va desenvolupar el 1959, juntament amb Solomon Berson, la tècnica del radioimmunoassaig (RIA), pel qual va obtenir el premi Nobel de Medicina i Fisiologia el 1977. L'hagués pogut guanyar abans, però la mort de Berson el 1972 va fer que no prosperés la proposta. Per al comitè, Berson era el «cervell» i Yalow el «múscul». Després de la mort de Berson, Yalow va continuar la seva recerca sobre metabolisme hormonal i hormones peptídiques, i finalment va obtenir el Nobel. Va haver de fer

dues grans aportacions a la ciència perquè la reconeguessin per una.

Rosalyn Sussman Yalow va néixer el 19 de juliol de 1921 a Nova York, segona filla d'una família de classe treballadora, jueva i amb estudis elementals, però que no va dubtar en cap moment a proporcionar una bona educació als seus dos fills. La mare de Rosalyn, Clara Zipper, era d'origen alemany, i el pare, Simon Sussman, havia nascut a Nova York, tot i que de família d'emigrants russos.

Ja de petita Rosalyn va demostrar ésser una nena brillant, decidida i obstinada. Amb el pas dels anys, la mare sempre li deia que era una sort que hagués decidit fer coses acceptables, ja que en cas contrari ningú no l'hauria pogut apartar del seu camí. Amb la Gran Depressió de 1929 la vida es va tornar més dura i, encara que no van passar gana, els diners escassejaven. La mare es va posar a treballar a casa cosint, Rosalyn l'ajudava i probablement aleshores va aprendre a resistir, superar els problemes i centrar-se en la feina.

Rosalyn era una lectora precoç; va començar a llegir fins i tot abans d'anar al jardí d'infància, ja que anava amb el seu germà gran a la biblioteca cada setmana i canviaven els llibres llegits per altres de nous. Abans de començar l'ensenyament superior la fascinaven les matemàtiques. Més tard, un professor excel·lent, el

senyor Mondzak, li va despertar l'interès per la química, que després va derivar cap a la física al Hunter College.

A finals dels anys trenta, la publicació de la biografia de Marie Curie, escrita per la seva filla Eva Curie, i l'assistència a una conferència d'Enrico Fermi sobre la fissió nuclear, li van despertar l'interès pels radioisòtops. Així, doncs, va decidir llicenciar-se en Física tot i que la seva família opinava que, per a una dona, la professió de mestra era més indicada. Era una estudiant excepcionalment brillant i els professors del Hunter College en van reconèixer el talent i la van animar a continuar estudiant. Es va graduar amb excel·lent *cum laude* al gener de 1941.

Un dels seus professors, Jerrold Zacharias, li va aconseguir una feina a temps parcial de secretària del doctor Rudolf Schoenheimer, il·lustre bioquímic de la Facultat de Medicina de la Universitat Colúmbia. Aquesta feina se suposava que li permetria accedir a les assignatures de la carrera per la porta del darrere, però s'havia de comprometre a estudiar taquigrafia. Evidentment Rosalyn hi va estar d'acord, ja que estava disposada a fer qualsevol cosa per una carrera científica, però no va finalitzar el curs de taquigrafia perquè a mitjans de febrer la van admetre a la Universitat d'Illinois i li van oferir una plaça de professora adjunta. El primer dia a la Facultat d'Enginyeria va descobrir que era l'única dona entre 400 alumnes. A Illinois no estaven segurs de si havien atorgat el títol de doctora en Física a alguna altra dona, potser abans de la Primera Guerra Mundial, li van dir, però que des d'aleshores segur que no.

Durant l'estada a Illinois va fer vint-i-dues assignatures i va realitzar la tesi doctoral, va obtenir una A (equivalent a excel·lent) en vint-i-una assignatures i una A- (excel·lent igualment) en l'assignatura de laboratori d'electrodinàmica. El director del Departament de Física la va cridar al despatx, li va dir que era una bona estudiant, però que aquella A- confirmava que les dones no estaven capacitades per treballar al laboratori. No va dir res, ja que un estudiant no discutia amb el cap del Departament, però estava convençuda que havia realitzat una bona feina, havia finalitzat sis mesos abans que tots els seus companys i amb un expedient excel·lent.

Rosalyn Sussman va conèixer Aaron Yalow el dia que va arribar a la Universitat d'Illinois, el 20 de setembre de 1941. En aquella època els jueus només es relacionaven amb jueus. Aaron era l'únic jueu elegible del Departament, així que van estudiar junts i es van casar el 1943. Els pares d'Aaron eren de famílies jueves molt ortodoxes; el seu pare era rabí i, encara que ell no ho va arribar a ésser, el centre de la seva vida va ésser la sinagoga i la religió la seva passió. Al començament a Rosalyn li va costar d'acceptar la gran dedicació d'Aaron a la religió: era difícil sortir a menjar fora, no hi havia restaurants *kosher* i Aaron dedicava la nit del divendres i el dissabte a un seguiment estricte del Sàbat. Per a Aaron va ésser amor a primera vista i així va continuar més de cinquanta anys. Fins el dia de la seva mort va ajudar Rosalyn en tot el que va poder, li va fer costat de manera incondicional, la va introduir en el camp on sobresortiria, la va animar, va ésser el seu principal admirador i va gaudir amb la seva intel·ligència i els seus assoliments. Rosalyn va ésser una heroïna per a ell.

Rosalyn estava preparada per treballar els set dies de la setmana, fins i tot de nit, i veia l'ortodòxia com una limitació professional, ja que de tots els físics jueus destacats no n'hi havia cap d'ortodox. En certa manera van fer un pacte: ella mantindria una llar *kosher* i li faria costat en les seves creences i compromisos religiosos: seria una jueva exemplar; Aaron, de la seva banda, no li demanaria res que obstaculitzés la seva feina i la seva carrera. Potser Rosalyn va fer un esforç més gran per adaptar-se a les creences del seu marit, però si ella anava algun dissabte a treballar al laboratori o si trencava el Sàbat conduint no era mai motiu de discussió, encara que no devia ésser fàcil per a Aaron. Rosalyn sempre va considerar el matrimoni i la família elements essencials en la vida d'una dona, i es va organitzar per poder compatibilitzar feina i família. Va tenir dos fills, Benjamin el 1952 i Elanna dos anys més tard, just en el període més important de la seva carrera i el de més feina. Els va criar amb l'ajuda d'una mainadera i de la seva mare, que anava a casa cada dia. Vivia a dos quilòmetres escassos del laboratori i, si calia, hi podia anar ràpidament. Rosalyn sempre ha estat convençu-

da que els seus fills no van pagar cap preu per les exigències de la seva carrera científica.

Després de doctorar-se el 1945 va tornar a Nova York per treballar d'enginyera adjunta al Laboratori Federal de Telecomunicacions (IT&T). Tots els seus companys eren jueus, la majoria francesos, que havien fugit a temps d'Europa, i encara que ella era l'única científica mai no es va sentir pressionada ni discriminada. En finalitzar la guerra, els homes van tornar i van començar a buscar feina. Al laboratori van posar un home al lloc de Rosalyn. No és que la volguessin acomiadar, és que no hi havia lloc per a ella a l'organització. Va decidir que no volia desenvolupar la seva carrera en la indústria i va trobar feina de professora adjunta de física al Hunter College. No era on volia ésser, però s'hi va dedicar en cos i ànima i va arribar a ésser una professora extraordinària. Va transmetre la seva passió per la física a moltes de les seves alumnes durant els pocs anys que hi va ensenyar. Una d'elles va ésser Mildred Dresselhaus, que va ésser professora de física al MIT i presidenta de la Societat de Física i de l'Associació per a l'Avenç de la Ciència dels Estats Units.

El 1946 Aaron va començar a treballar a l'Hospital Montefiore i va veure que hi havia una oportunitat per a Rosalyn. Li va recomanar que parlés amb Edith Quimby, de la Facultat de Medicina de la Universitat Colúmbia, per tal d'aprendre les bases de l'aplicació de radioisòtops en biomedicina.

El 1947, poc després que Rosalyn comencés com a aprenenta no oficial a Colúmbia, Bernard Roswit, cap del Servei de Radioteràpia de l'Hospital de Veterans del Bronx, va comunicar a Giocchino Failla, cap de Quimby, que es crearia un servei de radioisòtops clínic. Failla li va indicar que el millor que podrien fer seria contractar una física nuclear brillant anomenada Rosalyn Yalow. A finals dels anys quaranta, als nord-americans res no els semblava prou per als veterans que tornaven de la guerra. Els hospitals de veterans es van transformar en centres moderns on s'ensenyava i es feia recerca. Així, doncs, Rosalyn va començar a treballar com a assessora a la unitat de radioisòtops de l'hospital.

El 1949 tenia laboratori propi, havia publicat una dotzena d'articles sobre la circulació san-

guínia en el múscul i la pell, així com sobre la funció tiroïdal. Era un bon començament, però es va adonar que li mancava alguna cosa, volia tenir un altre punt de vista que la complementés, una aproximació més mèdica. Va anar a veure el doctor Bernard Straus, cap de Medicina de l'Hospital de Veterans. Ell s'havia fixat en la jove física, que en l'afany per entendre biologia i medicina havia assistit a conferències clíniques i havia assimilat els conceptes i les idees amb una rapidesa i una seguretat extraordinàries. Straus li va parlar d'un metge jove que, si bé no tenia cap experiència en recerca, era l'alumne més brillant que havia tingut mai. «Pot ésser difícil, és ràpid i impacient, però és excepcional.» Es deia Solomon Berson.

Tots dos van quedar impressionats a la primera trobada i a partir d'aquell moment van treballar junts, formant un equip màgic, «Sol i Ros», brillants, ràpids, se'ls acudien idees noves constantment. També és veritat que eren molt competitius, poc inclinats a col·laborar amb altres grups i durs i implacables en les crítiques.

El primer article el van publicar a *Science*, al juliol de 1951: *The use of K42 tagged erythrocytes in blood volume determinations*. Ella n'era la primera autora (en medicina el primer autor és qui té una jerarquia més alta dins del grup), encara que Berson des d'un bon començament el van considerar el cap. Ells van decidir que determinarien l'autoria en funció de la contribució real de cadascun, més que per la categoria, i van complir aquest principi.

Posteriorment van desenvolupar un mètode senzill i ràpid per avaluar l'activitat de la glàndula tiroide basat en la determinació de la captació d'aquesta glàndula de ¹³¹I administrat per via intravenosa. Quan l'article va aparèixer publicat a *The Journal of Clinical Investigation* immediatament se'n va reconèixer la concepció brillant i la sofisticada anàlisi matemàtica. F.R. Keating, eminent especialista en la glàndula tiroide, va felicitar Berson pel treball, però no va esmentar Yalow a la seva nota. Malgrat tot, estaven entusiasmats i van continuar treballant en el camp de les hormones tiroïdals i el metabolisme de l'albúmina, per descriure les alteracions que tenien lloc en les proteïnes marcades amb isòtops radioactius,

encara que la seva atenció s'havia dirigit ja cap a la insulina.

Berson havia completat la seva residència en medicina interna, però no tenia cap formació especial en endocrinologia. Els coneixements de Yalow sobre diabetis i insulina es limitaven al fet que el seu marit Aaron era diabètic des de l'any 1932 i continuava viu gràcies a la disponibilitat d'insulina des de feia uns quants anys.

El desenvolupament del RIA no era la finalitat del treball de Yalow i Berson, sinó que va aparèixer com a resultat de la recerca sobre el metabolisme de la insulina en pacients amb diabetis de tipus 2.

El 1952 Arthur Mirsky havia proposat que la causa de la diabetis de tipus 2 era una degradació ràpida de la insulina més que la seva deficiència. Yalow i Berson volien comprovar la hipòtesi de Mirsky. Els seus treballs anteriors amb albúmina, iode i tiroxina els havien preparat per als estudis de les hormones circulants amb iode radioactiu.

En el seu primer estudi sobre el metabolisme de la insulina en humans, van injectar insulina marcada amb ^{131}I a un grup comparatiu que no havien estat tractats prèviament amb insulina i a un grup de participants que havien rebut injeccions d'insulina durant diversos mesos o anys.

El grup comparatiu estava compost per voluntaris sans, pacients hospitalitzats no diabètics i diabètics de tipus 2 no tractats. Entre els participants de l'estudi hi havia quinze pacients diabètics que havien rebut tractaments amb insulina des de tres mesos a disset anys i un pacient esquizofrènic que havia rebut un tractament de xoc amb insulina durant sis setmanes. Els van administrar diverses dosis d'insulina- ^{131}I per via intravenosa i posteriorment van recollir mostres d'orina i de sang. Van realitzar anàlisis de radioactivitat en orina, plasma i eritròcits. No els era possible mesurar directament la radioactivitat en les mostres de sang, ja que la insulina radioactiva es metabolitzava i el ^{131}I retornava al plasma. Així, doncs, van utilitzar àcid tricloroacètic (TCA) per precipitar les proteïnes del plasma i poder separar la insulina- ^{131}I del ^{131}I lliure que romanien en solució.

Quan Yalow i Berson van analitzar les dades van observar que la taxa de desaparició de la in-

ulina del plasma no depenia de si el pacient era diabètic o no, sinó de si havia estat tractat prèviament amb insulina. La insulina es metabolitzava ràpidament en els participants sans i en els diabètics que no havien estat tractats amb insulina. En les persones tractades amb insulina, aquesta desapareixia més lentament del plasma, fins i tot en el cas de l'ús d'insulina per al tractament de l'esquizofrènia.

Havien demostrat que la hipòtesi de Mirsky era errònia, però aquells resultats els intrigaven. Per què desapareixia més lentament la insulina en els pacients tractats amb insulina encara que el tractament només hagués durat unes quantes setmanes? Van sospitar que la insulina marcada estava unida a anticossos que haurien aparegut com a resposta a l'administració d'insulina exògena. Les tècniques immunològiques convencionals no els permetien detectar els anticossos, ja que com ells suposaven, estaven presents en una concentració molt baixa.

Per mirar de resoldre el problema van idear un mètode que van anomenar *cromatoelectroforesi*: separaven les proteïnes plasmàtiques mitjançant electroforesi en una tira de paper de cel·lulosa, posteriorment l'assecaven i en quantificaven la radioactivitat present. Van observar que la radioactivitat en el plasma dels pacients que havien estat tractats amb insulina no quedava en la zona d'aplicació de la mostra, tal com succeïa amb la insulina «lliure», sinó que es desplaçava al llarg de la tira de paper juntament amb la gammaglobulina.

La pregunta següent va ésser si la gammaglobulina podria ésser un anticòs. En aquest cas, caldria reconsiderar un dels principis de la immunologia clàssica. Van examinar un dels pacients que havia rebut insulina durant unes quantes setmanes a l'inici de l'estudi i que havia continuat rebent insulina durant tot aquest temps. En les anàlisis posteriors van observar que la insulina- ^{131}I migrava en l'electroforesi juntament amb les gammaglobulines. Van confirmar les seves hipòtesis mitjançant experiments d'ultracentrifugació, en els quals la insulina radioactiva del sèrum dels pacients tractats sedimentava amb les globulines, mentre que en els participants del grup comparatiu sedimentava més lentament

que l'albúmina. N'estaven segurs: era un anticòs. Això demostrava que els pacients tractats repetidament amb insulina de vaca o de porc desenvolupaven anticossos contra la insulina. El 1955 es creia que únicament les proteïnes de gran grandària podien ésser antigèniques, però ja s'havia apuntat en algunes ocasions anteriors que la insulina podia estimular una resposta antigènica. Yalow i Berson ho van citar en el seu article *Insulin-¹³¹I metabolism in human subjects: Demonstration of insulin transporting antibody in the circulation of insulin treated subjects*, i va ésser la primera vegada que es va demostrar que una proteïna de mida petita podia estimular una resposta immunitària. La comunitat científica, igual que d'altres comunitats, és conservadora, una mica dogmàtica i poc inclinada als canvis. *Science* i *The Journal of Clinical Investigation* van rebutjar l'article. Els avaluadors, editors i immunòlegs, no van permetre que la globulina unida a la insulina es definís com a anticòs. Finalment van arribar a un acord amb els editors de la revista *The Journal of Clinical Investigation*: van publicar l'article amb la condició que se suprimís el terme *anticòs* del títol, però el van poder mantenir en el text. Encara que la polèmica només va endarrerir uns quants mesos la publicació de l'article, a Yalow i Berson tot aquell procés els va enutjar i decebre.

Quan Rosalyn Yalow va recollir el premi Nobel el 1977, va incloure al discurs una còpia de la carta de rebuig. Poc temps després, una noia va sol·licitar a un conegut de Rosalyn que intercedís perquè no es continués fent referència a la decisió del seu pare sobre l'article. Yalow no ho va tornar a esmentar en públic mai més.

Poc després altres autors van confirmar aquelles observacions, i la mateixa revista els va publicar l'article *Ethanol fractionation of plasma and electrophoretic identification of insulin binding antibody*. La presència de la paraula *anticòs* al títol era un triomf, un senyal que fins i tot els més dogmàtics acceptaven els seus descobriments.

En l'article polèmic ja detallaven com la unió de la insulina-¹³¹I a quantitats determinades d'anticòs era una funció quantitativa dependent de la quantitat d'insulina sense marcar present en

la mostra. Finalment, van desenvolupar els conceptes teòrics del RIA per quantificar la insulina circulant. El 1959 a *Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods*, a *Nature*, detallaven com havien estimat la insulina humana en mostres sang.

La base del RIA és senzilla: la concentració d'una molècula (antigen) es pot determinar comparant el seu efecte inhibidor sobre la unió de l'antigen (marcat radioactivament) amb l'anticòs, amb l'efecte inhibidor d'estàndards coneguts. És a dir, si a un tub s'afegeix l'anticòs antiinsulina i insulina marcada, tota la insulina s'unirà a l'anticòs, però si es repeteix la mateixa operació afegint insulina no marcada quedarà insulina marcada que no s'unirà a l'anticòs, perquè algunes molècules d'anticòs estaran ocupades per la insulina no marcada. És a dir, la quantitat d'insulina marcada lliure és directament proporcional a la quantitat d'insulina no marcada que s'ha afegit al tub.

El RIA va permetre l'anàlisi de compostos biològics que abans eren molt difícils o impossibles de determinar. La sensibilitat del RIA és extraordinària: permet detectar en plasma concentracions d'hormones peptídiques de l'ordre de 10^{-10} a 10^{-12} M, i a més té la gran especificitat de les reaccions immunològiques. El seu ús va permetre una precisió més gran en el diagnòstic de malalties que es caracteritzaven per un excés o una deficiència hormonal. Va proporcionar tota la informació que es coneix actualment sobre la regulació de la secreció hormonal i les interaccions d'hormones.

A la dècada dels seixanta, la tècnica del RIA va ésser l'eina principal en els laboratoris endocrinològics i posteriorment es va estendre a la recerca en medicina nuclear i als laboratoris clínics. Encara que s'han descrit variacions sobre l'assaig competitiu, el RIA es manté com el mètode que s'empra i probablement es mantindrà sempre que calgui una gran sensibilitat.

Yalow i Berson mai no van voler patentar el seu mètode, encara que molta gent els ho va recomanar. Per ells patentar era privar la gent dels descobriments amb la finalitat de guanyar diners. Volien que tothom pogués utilitzar el RIA. La senzillesa i la facilitat amb què els reactius es

poden obtenir en van permetre l'ús fins i tot en països subdesenvolupats.

L'aplicació del RIA a un ampli espectre d'àrees científiques va seduir la comunitat científica. De sobte, científics de tot el món volien anar a l'Hospital de Veterans a aprendre la nova tècnica, hi romanien setmanes o mesos i tornaven als seus països amb els secrets del RIA. El resultat va ésser un creixement exponencial en tots els camps de les ciències biomèdiques.

El 1968 Solomon Berson va abandonar l'Hospital de Veterans, en acceptar el càrrec de director del Departament de Medicina de la Facultat de Medicina Mount Sinai. Rosalyn hi va estar en contra i es va negar a traslladar el laboratori. Temia que hi hauria distraccions, polítiques internes, que la marginarien i la pressionarien per col·laborar amb altres equips mentre Berson gestionava el departament. Durant un quant temps Berson va intentar anar a treballar de nit al laboratori, però tal com havia predit Rosalyn, la feina a Mount Sinai el va acabar absorbint i no es podia dedicar a la ciència. A l'abril de 1972 van trobar Berson mort d'un infart en una habitació d'un hotel d'Atlantic City.

Poc abans de la mort de Berson s'especulava amb els seus noms per al Nobel, i encara que tothom qui hi va col·laborar confirmava que tots dos hi participaven de manera idèntica, després de la seva mort van retirar els seus noms de la candidatura. Alfred Nobel va estipular que ningú no podria rebre el premi pòstumament. Yalow i Berson eren un equip, i de cop i volta, sense Berson, el somni del Nobel s'havia esvaït.

La desaparició de Berson va ésser el moment més baix, tant en l'aspecte personal com en el professional, per a Rosalyn. Va pensar a

estudiar la carrera de Medicina, però ben aviat va abandonar aquesta idea i va decidir continuar fent allò que l'apassionava. Semblava com si hagués de començar de zero. Ella havia introduït Berson a la ciència, i mentre ell va viure no n'havien qüestionat mai la coautoria, però un cop mort, va haver de demostrar que era molt més que una tècnica de laboratori. Va continuar la recerca sobre el metabolisme i la funció hormonal. El 1975 la van escollir membre de l'Acadèmia de les Ciències dels Estats Units i el 1976 va ésser la primera dona que va rebre el Premi Albert Lasker de Recerca Mèdica Bàsica, que se sol considerar un premi precursor del Nobel, com així va ésser.

El 1991 es va jubilar del Laboratori Solomon A. Berson de l'Hospital de Veterans del Bronx. Continua viva i segurament a la mateixa casa de Tibbet Avenue, al Bronx.

*Si hagués d'escriure sobre la meua vida,
només ocuparia una pàgina.*

Rosalyn Yalow (1996)

Bibliografia

- 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.