

Arturo Zárate,
Leticia Manuel

El radioinmunoensayo y su impacto en la investigación. Tributo a Rosalyn Yalow

Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y
Metabolismo, Coordinación de Investigación en Salud,
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Arturo Zarate.
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Resumen

Rosalyn Yalow, una investigadora excepcional que recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1977 por su notable desarrollo del radioinmunoensayo, falleció el 30 de mayo de 2011 en el Bronx, New York, donde pasó la mayor parte de su vida. En colaboración con Solomon Berson, y utilizando el radioinmunoanálisis para medir la insulina, modificó el concepto de la fisiopatogenia de la diabetes, que se aprovechó para crear otras técnicas que permitieron el análisis de hormonas en sangre. Es anecdótico que su primer trabajo fue rechazado por dos revistas del mayor prestigio, pero una de ellas finalmente aceptó su publicación la cual marca un avance en la endocrinología y en el concepto de la inmunología.

Palabra clave: diabetes, insulina, inmunología, radioinmunoensayo

Summary

Rosalyn Yalow lived all her life in the Bronx, New York, where she was born, educated, worked and met Solomon Berson, her scientific partner for a long time. Despite being a top student at Hunter College she was unable to be admitted to any graduate program in physics, mainly because she was Jewish and female. Later she joined the Veterans Administration Hospital in New York where she established the radioisotope laboratory. There she met Solomon Berson and formed the extraordinary scientific partnership and started publishing studies of radioactivity. Yalow received the Nobel Prize in Medicine and Physiology or Medicine in 1977 and died on May 30, 2011.

Key words: diabetes, insulin, immunology, radioimmunoassay

Introducción

Rosalyn Sussman Yalow (1921-2011), hija de inmigrantes judíos asentados en New York, con dificultades pecuniarias y tras vencer la discriminación étnica, consiguió doctorarse como física en una universidad de Illinois porque había sido rechazada previamente por la prestigiada universidad de Purdue, en Indiana, por tres inconvenientes: provenir de New York, ser judía y, además, mujer. Recibió su doctorado en física nuclear y se vio obligada a dedicarse a la docencia en el mismo *Hunter College* de New York, donde había realizado su brillante carrera colegial, a pesar de que su mayor interés era la investigación científica desde que en su juventud había leído la biografía de María Curie escrita por Eva Curie. Otro incidente fue que en 1939 quedó fascinada por haber escuchado una conferencia del físico Enrico Fermi.

Yalow después de recorrer el largo camino formativo, primero en un laboratorio médico en la Universidad de Columbia

y después en el Hospital de Veteranos del Bronx, fue recipientaria del Premio Nobel en Medicina o Fisiología en 1977. Solo otra mujer antes que ella, en 1947, Gerty Theresa Cori, había sido distinguida con el Nobel en medicina. El desarrollo del radioinmunoensayo fue la base para su premiación, aunque Solomon A. Berson su colaborador durante 22 años no lo compartió porque había fallecido en 1972. Por esto último, Yalow recelaba que pudiera algún día recibir el Nobel ya que muchos la consideraban simplemente como la colaboradora técnica de Berson (figura 1).

El fundamento del RIA

Las hormonas circulan en concentración minúscula y para su detección era necesario utilizar isótopos radiactivos para aplicarle una marca a la molécula y generar anticuerpos contra esta misma molécula. De esta manera, con base en la ley de



Figura 1 | Los doctores Berson y Yalow en Pittsburgh (1956)

la “acción de masa” se produce una competencia entre la molécula marcada y la circulante por una cantidad limitada de anticuerpo generado por la molécula en estudio, así el desplazamiento de la forma marcada es proporcional a la cantidad de la sustancia circulante. La agregación de un segundo anticuerpo, desarrollado en otra especie animal, permite una separación de las dos moléculas para realizar la medición. Es decir, se trata de una técnica inmunológica, tipo doble anticuerpo, usando un radioisótopo. Ésta es la contribución seminal de Yalow y Berson, que se dio a conocer al buscar la medición de insulina; además, colateralmente derrumbó un axioma inmunológico que enunciaba que las moléculas pequeñas, como la insulina, eran incapaces de generar anticuerpos. Por ello es ya una anécdota histórica que este trabajo fue inicialmente rechazado para publicación, primero por *Nature* y después por la prestigiada *Journal Clinical Investigation*; sin embargo, Berson aceptó eliminar el término “anticuerpo” en el escrito y de esta manera el artículo fue publicado en 1956. El estudio dirigido a aclarar la fisiopatogenia de la diabetes fue el escenario experimental. Más adelante se pudo medir otras hormonas y vitaminas mediante el RIA, con lo que se aceleró el conocimiento de la endocrinología.

Es interesante recordar que el antecedente que sirvió como punto de partida para el desarrollo del RIA fue el interés por confirmar que la causa de la diabetes era la formación de una enzima que destruía a la insulina circulante. Berson, Yalow y otros voluntarios sin diabetes se administraron insulina marcada con un radioisótopo y se hizo la medición de la insulina circulante, suponiendo que en los diabéticos bajo insulino-terapia se encontrarían más reducidos los niveles de insulina que en los voluntarios.

La interpretación de este hallazgo fue que en los diabéticos la aplicación repetida de insulina de origen animal hacia las veces de una inoculación y, en consecuencia, se generaba

anticuerpos contra la insulina que resultaban en su inactivación impidiendo la desaparición. De manera paradójica, en el diabético los niveles detectados de insulina por el RIA eran más altos que en los individuos sin diabetes porque no llegaba a consumirse; de esta manera se abandonaba la teoría enzimática. Más adelante demostraron que incluso en la diabetes tipo 2 se producía una mayor cantidad de insulina que en las personas no diabéticas, proporcionando información pionera de que la diabetes también resultaba de la incapacidad para usar la propia insulina. De esta manera se adelantaron al concepto de lo que ahora es común: “resistencia a la insulina”. No se puede dejar de mencionar que es admirable que estos investigadores se negaron a patentar el uso del RIA no obstante lo que significaba comercialmente.

La asociación Yalow-Berson

Durante su posgrado en física en la Universidad de Illinois, Rosalyn tuvo como compañero a Aaron Yalow, descendiente de un rabino, con el cual contrajo matrimonio (1943) y procreó dos hijos. Después de graduados (1945), Aaron consiguió trabajo en el Hospital Montefiore en New York y convenció a su esposa para que ingresara profesionalmente al área de radioterapia oncológica, donde ella se interesó en la utilización de los radioisótopos para estudiar los mecanismos fisiológicos (figura 2).

Se readaptó una bodega en el hospital como su primer laboratorio de investigación de radioisótopos, pero al advertir que era indispensable asociarse con un médico, Yalow le solicitó a Bernard Strauss, director médico, quien seleccionó



Figura 2 | Rosalyn Yalow y su esposo Aaron en el laboratorio del Hospital Montefiore, en la ciudad de New York

a su mejor residente médico, Solomon Berson (1918-1972), a quien definió por ser “el más brillante médico bajo su tutela”, y de esta manera se inició la fecunda colaboración que persistió hasta el fallecimiento del último. Se consideraba por ser la pareja científica perfecta, en la que Berson ejercía el liderazgo, escribía los artículos científicos, presentaba las brillantes conferencias y establecía las relaciones profesionales; además, era un virtuoso violinista, maestro en bridge y experto ajedrecista. Por otra parte, Yalow era la avezada en física y matemáticas así como la meticulosa y eficiente responsable del laboratorio; su único entretenimiento era la ciencia, incluso solo viajaba para asistir a los congresos de investigación. Solo le interesaba su trabajo y su familia.

En 1968, Berson fue designado profesor y jefe del Departamento de Medicina de la Escuela de Medicina del *Mount Sinai*, pero mantuvo la extraordinaria colaboración con Yalow (figura 3). Como estudiantes de posgrado llegaron al laboratorio de Yalow, Jesse Roth y Seymour (Shimon) Glick, quienes colaboraron en los estudios pioneros con el RIA y después instalaron sus propios laboratorios de investigación. También formaron parte del grupo Arthur Bauman, Marcus Rothschild, Enoch Gordis y Sheldon Rothenberg, quienes trabajaron en las determinaciones de hormona de crecimiento, gonadotropinas, paratohormona, hormona adrenocorticotropa y vitaminas, así como los receptores celulares de las hormonas proteicas. Ya-

low resintió profundamente el deceso de Berson y decidió nombrar al laboratorio “Solomon Berson”, y es interesante agregar que el hijo del profesor Strauss (quien enlazó a la pareja científica), Eugenio, se convirtió en el asociado de Yalow.

Distinciones

Yalow recibió el Premio Albert Lasker por Investigación en Medicina Básica, el Premio Nobel en Fisiología o Medicina,* la Medalla Nacional de Ciencias de Estados Unidos, la Medalla Banting y Lilly; recibió la mayor distinción de la Endocrine Society, la Medalla Koch, y fue la primera mujer que llegó a la Presidencia de esta misma corporación científica. Además, fue integrante de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos. Después de una década de incapacidad intelectual y física, Rosalyn Yalow falleció el 30 de mayo de 2011. Su esposo (quien

*En 1977 recibieron el Premio Nobel, Roger Guillemin, Andrew V. Schally y Rosalyn Yalow, pero existe una anécdota curiosa por estar ausentes dos personajes que seguramente merecían ese premio, el cual sin embargo no es póstumo: Berson era inseparable de Yalow, pero había muerto en 1972; y Geoffrey Harris, el pionero de la neuroendocrinología y las hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas (mentor de Schally y Guillemin), había fallecido en 1971.



Figura 3 | Yalow trabaja en el laboratorio de *Veterans Administration Hospital* en el Bronx, en la ciudad de New York



Figura 4 | La madre de Rosalyn Yalow, Clara Sussman, de 96 años, y su hija, Elanna a la edad de 27 años, en su casa en el Bronx, New York

padecía diabetes) había fallecido en 1992, y le sobreviven su hijo Benjamín y su hija Elanna (figura 4), así como dos nietos.

Addendum

El primer laboratorio de RIA en México, que incluso fue parte del “Programa Internacional de Calidad de Control” del Medical Research Council con sede en Londres, se instaló en el antiguo Hospital de Ginecoobstetricia I del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en la calle de Gabriel Mancera, cuando era Director Luis Castelazo Ayala (1920-1983). En esa época, Jorge Soria (1937-1978) y Arturo Zárate implementaron la técnica del RIA para los estudios hormonales de ginecología endocrina. Los reactivos, las hormona purificadas y los anticuerpos se obtuvieron generosamente de la *National Pituitary Agency*, perteneciente a *National Institutes of Health*, Bethesda, Md.

También fue valiosa para implementar el RIA, la colaboración de Larry S. Jacobs (Washington University, St. Louis, Mo), Henry Friesen (University of Manitoba, Winnipeg, Canada), Albert F. Parlow (University of California, Torrance, Ca) y Jesse Roth (National Institutes of Health, Bethesda, Md).

En ese periodo se contó con la valiosa colaboración técnica de María Eugenia Fonseca, así como de Macrina Mason y Olga Carballo. El laboratorio se mudó al antiguo Hospital General del Centro Médico Nacional, por invitación de su entonces director médico Luis Landa, para funcionar como Laboratorio de Hormonas y procesar los análisis de otras unidades del Instituto. El rápido avance de la tecnología propició que el RIA fuera sustituido por técnicas de inmunoensayo sin el uso de radioisótopos, mediante estuches comerciales y auto-analizadores. De esta manera se pudo extender el empleo de los análisis hormonales para la práctica clínica.

Bibliografía

1. Berson SA, Yalow SA. Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin binding antibody relation to problems of insulin resistance. *J Clin Invest* 1959;38: 1996-2016.
2. Fonseca ME, Galván RE, Ochoa R, Mendozan NC, Mason M, Zárate A. Evaluación de tres equipos automatizados de hormonas por inmunoanálisis enzimático. *Bioquímica* 1997; 22(3):712-721.
3. Friedman A. Remembrance: The Berson and Yalow saga. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1925-1928.
4. Kahn CR, Roth J. Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy. *J Clin Invest* 2004;114(8):1051-1054.
5. Roth J. A tribute to Rosalyn S. Yalow. *J Clin Invest* 2011; 121(8):1-3.
6. Strauss E. Rosalyn Yalow. Nobel laureate: her life and work in medicine. New York: Perseus Books; 1990.
7. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960; 39:1157-1175.
8. Yalow RS. Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. *Science* 1978;200(4347):1236-1245.
9. Zárate A, Canales ES, Jacobs LJ, Maneiro P, Soria J, Daughaday WH. Restoration of ovarian function in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome after long term therapy with L-dopa. *Fertil Steril* 1973;24(5):340-346.
10. Zárate A, Jacobs LS, Canales ES, Schally AV, de la Cruz A, Soria J, et al. Functional evaluation of pituitary reserve in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome utilizing luteinizing hormone releasing hormone (LHRH), L-dopa and chlorpromazine. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37(6):855-862.