Carla Rothlin: “La investigación es un desafío intelectual que puedes llevar a lo largo de toda tu vida”

19/12/2023

La Dra. Carla Rothlin es profesora Dorys McConnell Duberg de Inmunobiología y Farmacología en la Escuela de Medicina de Yale, así como colíder del Programa de Inmunología del Cáncer en el Centro de Cáncer de Yale. Realizó sus estudios de Bioquímica y Farmacia en la Universidad de Buenos Aires, donde también llevó a cabo su investigación de posgrado bajo la dirección de la Dra. Ana Belén Elgoyhen, enfocándose en los receptores nicotínicos expresados en el oído interno. Posteriormente, completó su doctorado y se trasladó a San Diego, para unirse al laboratorio del Dr. Greg Lemke en el Instituto Salk de Estudios Biológicos. En 2009, la Dra. Rothlin fue nombrada profesora asistente en Inmunobiología en la Escuela de Medicina de Yale

La investigación de la Dra. Carla Rothlin se centra en los mecanismos que subyacen a la regulación de la inflamación y el control homeostático de la función inmunológica. En su laboratorio han logrado identificar la función de los receptores tirosina quinasa TAM en la regulación negativa de la respuesta inmunológica y la resolución de la inflamación. Sus contribuciones en este campo han sido reconocidas por diversas entidades, como la Fundación PEW y el Instituto Médico Howard Hughes. Además de su labor investigadora, la Dra. Rothlin también está comprometida con la misión educativa de Yale y desde 2018 desempeña el cargo de directora de estudios de posgrado en Inmunobiología.

- ***Su formación es en bioquímica y farmacia. ¿Cómo llega a la inmunología?***

Estudié bioquímica y farmacia en la Universidad de Buenos Aires y en 2002, después de haber terminado mi doctorado con la **Dra. Belén Elgoyhen**, me fui al Instituto Salk, en La Jolla, para hacer mi posdoctorado.

Durante mi doctorado estudié los receptores nicotínicos, que son receptores acetilcolina, unos receptores muy especiales que median información desde el cerebro hacia el oído interno. Lo que estos receptores hacen es modular la sensibilidad del oído. Y, de manera muy interesante, pero sin haberlo buscado en realidad, en mi posdoctorado terminé descubriendo otra familia de receptores tirosina quinasa, que median la regulación de la respuesta inflamatoria.

Es decir, **cambiamos de respuesta y de modelo, pero entendí que en muchos procesos fisiológicos, o también quizás fisiopatológicos, hay mecanismos de regulación**. Nuestro organismo no quiere responder siempre o con la misma intensidad. Por eso existen mecanismos que regulan cómo tiene que ser la respuesta y durante cuánto tiempo tiene que durar. Y así como existe la regulación a nivel auditivo, hay también una regulación de la inflamación. Y eso es a lo que mi laboratorio se dedica: a tratar de entender cuáles son los mecanismos internos que nuestro sistema inmune tiene para poder regular cómo de grande es la respuesta inflamatoria y cuánto debe durar.

Creemos que es importante porque si respondes mucho o durante mucho tiempo, eso puede ser el origen de respuestas inflamatorias crónicas y de muchas de las enfermedades que afectan a la humanidad.

Este primer hallazgo lo llevé a cabo en el Instituto Salk, a pesar de que yo no me había formado como inmunóloga. Sabía que para poder entender realmente las implicaciones de lo que habíamos descubierto a nivel de la inflamación era muy importante empezar mi laboratorio en un lugar donde hubiera una gran cantidad de científicos dedicados a estudiar el sistema inmune.

Y tuve mucha suerte al comenzar en el departamento de inmunología de la Universidad de Yale, un lugar excepcional en el análisis de la respuesta inmunológica y, en especial, en lo que se llama la respuesta inmune innata, que es la respuesta con la que todos nacemos y que, en gran parte, es lo que forma la inflamación.

Para mí fue realmente un honor y una gran oportunidad porque me pude rodear de científicos con un gran conocimiento de la respuesta inflamatoria.

Para avanzar en la ciencia es importante reconocer la relevancia del entorno en el que una se hace

sus preguntas. La posibilidad de poder responderlas de la mejor manera no solamente depende de las ideas que una tiene, sino también de cómo esas ideas crecen, de que se compartan con colegas dentro y fuera del laboratorio.

Debemos ser muy cuidadosos, como seres humanos en general y como científicos en particular, y no afirmar que para x día vamos a poder curar tal cosa

- ***Cuando un investigador se plantea sus preguntas, ¿piensa en los posibles beneficios médicos para la sociedad?***

Sí, por supuesto. En las últimas décadas ha habido un gran reconocimiento sobre la respuesta inmune y su gran impacto en muchas funciones biológicas; no es solamente un mecanismo que nos permite atacar bacterias, virus, parásitos, hongos, etc. Actuar como un sistema de defensa contra las enfermedades infecciosas es un gran rol del sistema inmune. Pero también es capaz de regular funciones dentro de nuestro organismo que no son parte de lo que es esa respuesta de defensa.

Nuestro laboratorio se dedica a entender cómo se regula la respuesta inmune, no solamente cuando tiene su rol de defensa contra lo externo, sino también, por ejemplo, cuando de pronto se activa para tratar de eliminar una célula que se ha transformado en **cancerosa**. También estamos muy interesados en entender cómo el sistema inmune se activa cuando las células de nuestro organismo mueren. Por ejemplo, si hemos sufrido un traumatismo y han muerto muchas células, el sistema inmune también es capaz de reconocerlo y activar una respuesta de reparación a ese daño tisular.

En el laboratorio estudiamos cómo se regulan esas respuestas. Hemos descubierto mecanismos que nos permiten desarrollar una respuesta mucho más efectiva contra una célula cancerosa u otros que nos posibilitan hacer una respuesta contra un daño tisular capaz de regenerar el daño en ese órgano de una forma más eficiente.

- ***Al conocimiento adquirido en el campo de la inmunología se han añadido las nuevas tecnologías. ¿Cómo de importantes son para que se haya producido este salto cualitativo?***

Estamos en el momento idóneo para combinar este conocimiento fundacional de muchas generaciones gracias al cual sabemos más sobre el sistema inmune. Ahora tenemos mayor conocimiento molecular y, además, disponemos de mecanismos que nos permiten modificar cómo ese sistema inmune reacciona. De esa manera podemos preguntarnos qué cambios tenemos que hacer en una respuesta inmune para obtener una mejor respuesta contra el cáncer, para que el alzhéimer no progrese o para que un corazón dañado se regenere.

- ***La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de algunos cánceres y parece que va a ser la respuesta a muchas enfermedades, por no decir a todas. ¿Qué pasa con los posibles efectos colaterales de manipular el sistema inmune?***

La investigación básica es fundamental para poder distinguir cuáles son los efectos fisiológicos o farmacológicos que uno quiere inducir para prevenir el alzhéimer o para tratar un evento cardiovascular, etc. y no inducir efectos en el sistema inmune que pueden ser perjudiciales.

Debemos ser muy cuidadosos, como seres humanos en general y como científicos en particular, y no afirmar que para x día vamos a poder curar tal cosa. Pero creo que la ciencia nos ha mostrado muchas veces que entender cómo un sistema funciona y cómo lo hace de manera aberrante en una enfermedad es fundamental para poder diseñar una manera de intervenir que tiene posibilidades de ser exitosa.

La ciencia requiere financiación, pero no solo. También requiere masa crítica, que es algo que yo veo en el CNIC

Nosotros contribuimos al conocimiento, pero creo que el beneficio que ha aportado la tecnología es incuestionable. Las dos áreas son muy importantes y obviamente, como alguien que se dedica a la ciencia básica, percibir cómo funciona el sistema es una de las maneras, no la única, pero una de las que permiten tener una potencial terapia para todas estas enfermedades.

Es cierto que la **inmunoterapia** ha logrado grandes avances en ciertos tipos de cáncer. Hemos visto que unos tipos de células del sistema inmune, las células T, tratan de eliminar el cáncer pero se cansan al hacerlo y quedan exhaustas. Hemos aprendido que se pueden recuperar y atacar el cáncer.

Pero esa no es la única razón por la que podemos tener un cáncer. Los investigadores tenemos que conocer cuáles son las otras causas que pueden hacer que no tengamos una buena respuesta inmunológica. Y cuando se conozcan, es posible que dispongamos de nuevas estrategias para esos pacientes que todavía no responden a la inmunoterapia, que es un porcentaje muy grande. Y la razón es porque el objetivo es probablemente distinto.

- ***¿Y cómo es posible manipular el sistema inmune para tratar una enfermedad cardiovascular o el alzhéimer?***

Primero pasa por entender si hay ciertas respuestas del sistema inmune. Por ejemplo, en alzhéimer hoy en día se ha empezado a conocer que hay una respuesta de una célula que tiene características inmunológicas —microglía— que previene, en modelos animales, el avance de esta enfermedad.

Si esta respuesta de la microglía existe también en seres humanos y previene el avance del alzhéimer, entonces se podrían tratar de encontrar ciertas dianas, por ejemplo receptores, en esa microglía. Y dependiendo del tipo de receptores podemos diseñar distintas moléculas.

De hecho, hemos descubierto un **receptor de microglía** que hace que la microglía tenga esa función para prevenir el avance del alzhéimer en el animal.

Después hay que preguntarse en el humano si podemos hacer lo mismo, si tenemos la misma función y, si es así, uno puede llegar a tener una nueva terapia quizás no para curar, pero al menos para prevenir en las etapas muy iniciales.

Por eso es importante tener mecanismos de diagnóstico temprano. En general, para el tratamiento de las enfermedades tienes que tener primero un buen diagnóstico y después un buen tratamiento.

1. ***¿Se podría usar el sistema inmune como una alerta para identificar otras enfermedades?***

Si una persona tiene una infección, el sistema inmune nos avisa muy temprano si se está respondiendo a la infección. O incluso se puede hacer algo mucho más sencillo, como es medir inflamación en la sangre para saber que está activado.

Podemos pensar en él como un sensor tanto de daños internos como inducidos por factores externos. Me parece que puede ser muy interesante usar ese sistema para diagnosticar y tratar enfermedades en el futuro. En realidad, es como un sistema de alerta de que algo está pasando.

- ***La pandemia revolucionó la ciencia y obligó a muchos investigadores a trabajar en el Covid. ¿Tuvo que interrumpir alguna línea para dedicarse a este problema mundial?***

No. Es importante recordar que los científicos nos formamos durante muchas décadas y eso implica un alto grado de **especialización**. Nosotros somos especialistas. Por ello, debemos dedicar esa especialización, en la que la sociedad ha invertido tanto, a áreas en las que podamos ayudar a hacer avances. Yo estudié en la Universidad de Buenos Aires, me formaron gratis, y después tuve la

oportunidad de seguir con esta formación gracias a muchas instituciones. Por eso tengo la responsabilidad de aplicar mi conocimiento para avanzar en lo que es la regulación de la inflamación y así devolver a la sociedad, que en este momento es global, lo que ha invertido en mí.

- ***¿Recuerda a qué edad se empezó a interesar por la ciencia?***

En realidad tengo una razón muy personal, pero también obviamente influenciada por lo que una ha vivido y ha leído. Mis padres son médicos, mi padre también es científico, yo soy la hija mayor. Pero me acuerdo de que cuando era bien chiquita quería ser paleontóloga, porque me había alucinado cuando había salido el tema de **Lucy**.

Mis padres me habían comprado un libro muy lindo con unas hojas espectaculares de paleontología. Después empecé a fascinarme por lo que era la parte más biomédica, y por eso elegí la formación de bioquímica. En la Argentina esa formación biomédica te permite después entrar en investigación. Así que sí quise ser investigadora desde pequeña. Y me encanta, porque creo que la investigación es como un desafío intelectual que puedes llevar a lo largo de toda tu vida; siempre estás pensando en tratar de responder preguntas que son nuevas. Para mí eso es fascinante. Ese desafío intelectual de tener que responder algo que no entendemos bien.

- ***Cómo jefa de laboratorio, ¿cuánto tiempo tiene para la investigación?***

Todo el tiempo; yo soy codirectora de mi laboratorio y todas las actividades que hago tienen que ver con ciencia. Como soy profesora, hay ciertos aspectos que tienen que ver como más con servicio a mi comunidad; pero todo está relacionado con la ciencia.

Además del compromiso intelectual, está el de entrenar científicamente a las personas que están dentro del laboratorio.

En la ciencia, como en muchas cosas en la vida, hay un compromiso y es precisamente por ese compromiso por el que hay días difíciles y otros que son increíbles. Pero hay que estar comprometida porque no siempre salen los experimentos. El objetivo siempre es poder responder las preguntas que nos hemos planteado.

Soy directora de estudios de inmunología del doctorado en la Universidad y tenemos un programa donde hay muchas personas que se forman para hacer su doctorado. En mi opinión, es muy importante generar un ambiente ideal crítico-científico y dar las herramientas a las próximas generaciones de científicos.

Además, tengo un compromiso global de hacer que la inmunología, en realidad la ciencia, llegue a muchas personas que no tienen el privilegio que he tenido yo de acceder a la Universidad.

Con una gran amiga, **Elina Zúñiga**, profesora de la Universidad de California en San Diego, comenzamos un programa que se llama Global Immunotalks durante la pandemia. Se lleva a cabo todos los miércoles por Zoom, menos cuando hay vacaciones.

- ***Ha hablado de devolver a la sociedad lo que ha invertido. ¿Ha valorado la posibilidad de regresar a su país a hacer ciencia?***

Lo he pensado mucho. Para un científico es muy doloroso, como para cualquier ser humano, no volver a su país de origen. Pero pienso que, como vivimos en un mundo más globalizado, se puede ser beneficioso desde otro punto de vista.

En lo personal, me doy cuenta de que ha sido uno de los grandes costes de hacer la ciencia que hago. No vivir en la Argentina supone no estar cerca de muchos amigos y familiares. He tenido que hacer una elección en cuanto a mi vida profesional. Realmente como país, y me gustaría poder discutirlo también con otras personas, yo entiendo que hay una gran inversión en muchos de

nosotros que no volvemos. Sin embargo, creo que podemos ser una gran influencia positiva a nivel global, donde uno puede contribuir no solo a su país, sino a más países.

Obviamente, en cada país se tiene que plantear digamos esa ecuación: **cuánto invierto y cuánta gente se va, porque la gente se va y no vuelve.**

Es obvio que la ciencia requiere financiación, pero no solo. También requiere masa crítica, que es algo que yo veo en el CNIC. Es una institución que tiene una masa crítica que permite que una haga avances en su investigación.

- ***Mujer y ciencia. ¿Está cansada de que le hagan esta pregunta?***

Yo he notado una diferencia más marcada en cuanto a la representación de mujeres o de otras minorías cuando empecé a ser profesora. Hasta antes no lo había percibido. Creo que, como profesora, tengo una responsabilidad para que haya una representación más equitativa, no solo de las mujeres, sino también de otras minorías.

La Dra. Carla Rothlin participó en el Seminario "Principles of resolving and non-resolving inflammation", invitada por la Dra. Guadalupe Sabio.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/carla-rothlin-investigacion-un-desafio-intelectual-que-puedes-llevar-lo-largo-toda-tu-vida