Carola Vinuesa: "La ciencia te da muchas oportunidades para reinventarte, para viajar, para trabajar en entornos diferentes y conocer gente nueva"

25/11/2024

Carola García de Vinuesa es Catedrática de Inmunología y Royal Society Wolfson Fellow en el Instituto Francis Crick en Londres, en la University College London y la Universidad Nacional Australiana

Carola Vinuesa es líder principal de grupo y directora asistente de investigación en el Instituto Francis Crick de Londres (Reino Unido). La Dra. Vinuesa ha descubierto nuevos subconjuntos de células T que controlan las respuestas de las células B (células T auxiliares foliculares [Tfh] y células T reguladoras foliculares [Tfr]), así como los mecanismos por los que regulan las respuestas de los anticuerpos y limitan la autoinmunidad. Sus descubrimientos recientes están conectando la variación genética en los seres humanos con enfermedades autoinmunes como el lupus y arrojando luz sobre la patogénesis de las enfermedades. Ha recibido varios premios, entre ellos la medalla **Gottschalk de la Academia Australiana de Ciencias**, el premio del Ministro de Ciencia de Australia al científico de la vida del año, el Premio Lupus Insight 2023 (LRA) y el Premio Johann Anton Merck 2023. Su nombre se hizo famoso en Australia, y posteriormente en todo el mundo, a raíz de un largo proceso judicial en ese país, en el que la inmunóloga española logró liberar de la cárcel a Kathleen Folbigg, una mujer encerrada durante veinte años acusada de haber matado a sus hijos al demostrar que sus cuatro hijos fallecidos no fueron asesinados, sino que padecían una mutación genética

- **Su laboratorio lleva muchos años investigando sobre los factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad.**

Durante los últimos 10 años, nos hemos enfocado en descubrir variantes genéticas nuevas o de muy baja frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes graves, especialmente en niños. La arquitectura genética de estas enfermedades abarca un espectro muy amplio, desde enfermedades poligénicas con muchas variantes contribuyentes, hasta un espectro monogénico más reducido donde solo una variante puede causar la enfermedad. Identificar estas variantes en casos monogénicos nos proporciona información valiosa sobre la patogénesis o los mecanismos de la enfermedad. A pesar de que estas mutaciones severas y raras se encuentren en pocos niños, entender cómo causan la enfermedad puede darnos pistas más amplias para comprender el origen de enfermedades autoinmunes.

Nuestro equipo también trabaja en relacionar la variación genética humana con enfermedades autoinmunes para identificar tratamientos más específicos. Mediante la secuenciación del ADN de pacientes con diversas formas de autoinmunidad, como el lupus, hemos identificado variantes nuevas y raras que destacan el papel de genes específicos en la tolerancia inmunológica. Esto nos está ayudando a crear modelos de enfermedades que podemos utilizar para comprender mejor su desarrollo, refinar el diagnóstico y probar nuevos tratamientos.

Por ejemplo, en mi laboratorio hemos encontrado una vía central en el lupus. Hemos diseñado un modelo que replica la enfermedad humana, introduciendo la mutación de una niña con lupus en un modelo de ratón que desarrolla un lupus severo, similar al de la paciente. Al añadir dos modelos más sofisticados, que hemos desarrollado nosotros, finalmente podemos abordar preguntas que antes no tenían respuesta. ¿De dónde provienen las células que producen anticuerpos? ¿Son células nuevas producidas recientemente en la médula ósea o son células autoinmunes que se generaron por algún disparador viral y han sobrevivido durante décadas? Podemos investigar si estas células están en un tejido específico o en la médula ósea. Ha sido un momento muy emocionante para nosotros, ya que estos modelos nos permiten abordar cuestiones fundamentales que antes nos impedían entender mejor estas enfermedades.

- **Su investigación ha impactado también en la medicina forense, al menos en Australia.**

Gracias al trabajo genómico que realizamos en el caso de Kathleen Folbigg, hemos empezado a entender las diferencias entre el análisis genómico clínico y el análisis genómico forense.

Desafortunadamente, hoy en día hay muchos casos en los que no se está aplicando un diagnóstico genómico adaptado a la medicina forense. Es decir, el nivel de certeza que se requiere para un diagnóstico clínico es diferente al que se necesita para determinar una duda razonable en un juicio. Sin embargo, hasta ahora, el marco genómico que hemos utilizado, el del Colegio Americano de Genómica Médica y Genética, es rígido porque debe serlo para ser útil en la clínica. Pero estamos viendo que tiene limitaciones en los casos medicolegales y que necesita ser adaptado, por ejemplo, para estudiar más detenidamente las variantes de significado incierto (VUS).

- **Al trabajar en el caso Folbigg, supongo que se enfrentó a muchos obstáculos para explicar sus hallazgos a los jueces y al sistema judicial.**

Parte del obstáculo fue lograr que el sistema legal lo comprendiera, y parte también fue un desacuerdo entre dos grupos de genetistas. No digo que unos tuvieran razón y otros no, porque todos intentábamos hacerlo lo mejor posible. Sin embargo, el marco que se usó en la Corte era muy rígido. Este enfoque, aunque adecuado para su uso en la clínica, no permitía la exploración de variantes genéticas nunca vistas, que muchas veces son más letales precisamente por ser graves y, por lo tanto, poco estudiadas. Estas mutaciones, al ser tan severas, impiden muchas veces que los individuos lleguen a la edad reproductiva y, por ende, no se transmiten a la descendencia. Por eso, es posible que solo se detecten en un ser humano entre todos los cientos de miles secuenciados. Debido a su rareza, es difícil clasificarlas como variantes probablemente patogénicas o patogénicas, pero eso no significa que deban ser excluidas del estudio, sobre todo en un contexto legal, como en casos de muerte súbita en niños.

Lamentablemente, este no ha sido un caso aislado. Desde que trabajamos en este caso, nos han contactado por otros similares, en los que mujeres han sido acusadas —algunas posiblemente de manera errónea— de haber causado daño o la muerte de sus hijos. En muchos de estos casos, se trata de enfermedades raras. Sabemos que ya existen unas 10.000 enfermedades genéticas raras que afectan a 400 millones de personas, y no es raro que un niño pueda tener dos enfermedades genéticas simultáneamente. Sin embargo, es imposible que cualquier pediatra tenga en mente todos estos diagnósticos o tenga experiencia directa con ellos. Muchas de estas enfermedades se presentan de manera inusual, y a veces las acusaciones contra las madres surgen cuando ellas insisten en que algo no está bien con el niño, o cuando presentan quejas contra un médico, piden una segunda opinión, o buscan varias consultas. Es en estos momentos cuando, lamentablemente, se las acusa injustamente.

Mi laboratorio ha recibido algunos de estos casos, y al realizar estudios genéticos más profundos, hemos encontrado variantes que en principio se consideraban inciertas. Pero, al analizar el árbol genealógico familiar, podemos ver que ciertas mutaciones son de novo. Estas son cosas que no es fácil investigar en los laboratorios de diagnóstico genómico de rutina. A pesar de que los laboratorios de diagnóstico hacen un buen trabajo, quizá no cuentan con los recursos o acceso a toda la información necesaria para abordar estos complejos casos legales.

- **¿No le preocupa haberse convertido en un referente para estos tipos de casos legales?**

Nosotros podemos hacer muy poco. De todas las cosas que me han comentado, yo he podido ayudar en lo que he podido porque lo hago todo en mi tiempo libre y sin remuneración, pero no puedo hacerlo todo. Estamos hablando de un grupo de personas preocupadas por este problema, intentando crear una fundación. El problema es que en este momento no hay dinero para pagar a genetistas, pediatras ni abogados que quieran y puedan analizar estos casos en profundidad. Es un inconveniente muy grande, porque hay cientos de madres —en su mayoría mujeres, aunque también algunos padres— acusados de haber causado daño, cuando en muchos casos parece que se trata de enfermedades genéticas raras.

Nosotros no podemos hacerlo todo, pero sí se puede educar y explicar la necesidad de realizar un diagnóstico más amplio y profundo, que incluya la investigación de las variantes de significado incierto (VUS). No digo que no debamos aspirar a una certeza de que la variante es patogénica, y de

hecho aspiramos a eso. Lo que hemos visto es que, la posibilidad de contactar a expertos en las proteínas mutadas, analizar el árbol genealógico tras obtener muestras adicionales de la familia o de tejidos diversos, y poder realizar pruebas funcionales si es necesario, hace que en algunos casos las variantes puedan reclasificarse. Pero, de entrada, es importante incorporarlas en el estudio genético, y además no limitarse únicamente a paneles de genes, ya que muchas veces la mutación ocurre en un gen que inicialmente no se anticipaba, pero que luego tiene mucho sentido.

- **Su enfoque de la genómica parece ser más dinámico, no tan parcelado como en otros campos.**

El diagnostico genómico actual está parcelado y enfocado en la clínica y por tanto en las variantes accionables, para las que, es cierto, se requiere un nivel de certeza muy alto. Sin embargo, en muchos de estos casos de muerte súbita, la causa puede ser patologías muy diferentes, lo que a veces es difícil de anticipar. Desde una muerte súbita relacionada con epilepsia, hasta una muerte cardíaca, pasando por enfermedades mitocondriales o metabólicas. Por eso, es necesario abordar estos casos de manera mucho más amplia, sin restringirse solo a paneles de genes, y con criterios de entrada más inclusivos.

Muchas de estas variantes, precisamente por ser tan patogénicas, letales y raras, no se han visto antes, lo que dificulta su clasificación inicial como variantes patogénicas.

- **¿Cree que su vocación médica influye en su enfoque en la investigación?**

Creo que quienes estudiamos medicina, en general, lo hacemos también porque nos atrae la idea de poder resolver problemas y ayudar a gente enferma que lo necesita. Es una vocación de servicio. En su momento, yo pensaba que quería ser un médico sin fronteras e irme a trabajar a algún país, como en África. Pero luego cambié un poco de rumbo porque me interesó mucho la investigación y vi que a través de ella se podían solucionar problemas de gran envergadura que afectan a mucha gente, y el trabajo intelectual también me proporciona una gran satisfacción.

¿Por qué me dedico a esto? Me afecta mucho la injusticia. Cuando veo casos en los que ha habido acusaciones y, desde el principio, parece evidente que se trata de un problema médico, me inquieta. Tengo formación médica y, por ejemplo, en el caso de Kathleen Folbigg, la madre acusada de asesinar a sus cuatro hijos, cuando te cuentan que los niños murieron, y que uno de ellos tenía epilepsia con ceguera y otra miocarditis, es natural pensar que algo no cuadra. Además, toda la evidencia era circunstancial, porque nadie había visto a esta mujer hacer daño a sus hijos, lo cual es muy distinto a otros casos.

Inmediatamente piensas que tiene sentido hacer una investigación más profunda, y hoy en día la genética nos ha proporcionado herramientas que no teníamos hace 10 años. Nosotros ya estábamos haciendo este tipo de trabajo genético así que, ¿por qué no aplicarlo si puede ayudar a otras personas? Me contactaron después de que intentaran hablar con mucha gente que, por diversas razones, no podía o no quería hacerlo. Entonces pensé: 'Bueno, si podemos ayudar y no encuentran a otra persona que lo haga, ¿por qué no lo vamos a hacer?'.

- **Hay investigadores a los que les motiva más el conocimiento puro, descubrir un gen o una vía específica. En su caso, parece que no solo le interesa el conocimiento en sí, sino también su aplicabilidad, como en este caso en el que sirvió para defender a una persona o, por ejemplo, en el caso del lupus.**

A mí siempre me ha motivado el conocimiento. Me encanta hacer preguntas importantes y difíciles, y enfrentar el reto de resolver dilemas significativos en la ciencia. Sin embargo, es cierto que cuando te encuentras con casos como estos y te involucras, aunque me dio mucha satisfacción, también fue muy doloroso y difícil. Me sentí bastante atacada; cualquiera que haya pasado por un proceso judicial lo sabe. Te critican, y pasé unos años con mucho estrés. Pero al echar la vista atrás, pienso que ha sido una de las cosas que más satisfacción me ha dado en mi vida. Poder ayudar a una

persona, demostrar su inocencia... y no es solo una persona. Esto ha llevado a que se revise el sistema legal en Australia.

Este caso fue reconocido como el mayor error judicial en la historia de Australia: 20 años en la cárcel, más 5 años anteriores, detenida y acusada. Fue un error muy grande, con juicio y varias apelaciones, muchos jueces involucrados y dos revisiones legales. Esto ha provocado que el sistema legal de Australia considere la necesidad de una comisión independiente de revisión de casos criminales, en lugar de la figura actual elegida políticamente que decide si un caso se revisa o no.

Es gratificante pensar que se puede mejorar un sistema legal. Casos como este existen en todo el mundo, y ahora hay una mayor conciencia sobre lo fácil que es emitir un veredicto o diagnóstico erróneo. Existen varias enfermedades dentro del espectro de trastorno facticio infligido a otro, sin un estudio genético adecuado, es muy difícil concluir que a un niño se le ha hecho daño en lugar de tratarse de una enfermedad rara. Ya sabemos que hay más de 10.000 enfermedades raras, y tristemente, algunos de los niños que hemos visto tienen más de una. Por ejemplo, una mutación que causa un síndrome de dolor crónico y, una segunda mutación que provoca afasia, discapacidad intelectual o epilepsia. Hoy en día, es importante pensar en la posibilidad de enfermedades raras antes de acusar a las madres, que son el 90% de los acusados en estos casos. Esto es así porque ellas son, generalmente, las cuidadoras.

- **Ha logrado cambiar el sistema judicial australiano, al menos en lo que respecta a la medicina legal, gracias a las nuevas técnicas y a su conocimiento, que han transformado el enfoque utilizado hasta ahora.**

Era un momento en el que, creo, ya se estaba empezando a plantear este tema. Sin embargo, este caso fue el detonante para una revisión mucho más profunda. Actualmente, hay un debate intenso en Australia sobre la creación de una Comisión de Revisión de Casos Criminales (CCRC), que sea independiente y pueda revisar casos con posibles acusaciones o condenas erróneas.

- **Si pudiera cambiar algo en el sistema judicial, ¿qué sería?**

Me gustaría cambiar dos cosas. Primero, establecer directrices claras sobre a quién se debe consultar cuando se usan estadísticas o probabilidades en los tribunales, porque el mal uso de las estadísticas ha contribuido a muchas condenas erróneas. Si el tribunal necesita usar estadísticas o entender casos médicos complejos para respaldar una condena, debería consultar a organismos expertos imparciales que pueda recomendar los expertos con más experiencia en el campo específico.
Segundo, antes de acusar a un padre de dañar o matar a un niño cuando no hay pruebas contundentes ni antecedentes de abuso, se debería realizar una investigación genómica exhaustiva que incluya variantes genéticas raras y de significado incierto, que no forman parte del diagnóstico genómico clínico de rutina.

- **De alguna manera, se quitó la presión de vivir en Australia.**

No fue por este caso, aunque sí, lo pasé mal con el caso. Pero tenía sentido para mí volver a Europa; llevaba 20 años en la misma universidad y mi familia está en España. Me gustó la vida en Australia y tengo muy buenos recuerdos.

Fue el tiempo de la transición. Empecé con el caso en 2018. La primera revisión del caso en la que tuve que comparecer en la corte fue entre 2018 y 2019, y en 2021 hicimos la petición de perdón, tras publicar el artículo con la evidencia genética y pruebas funcionales en 2020. En agosto de 2021 me vine a Inglaterra, y en 2022 me llamaron para la segunda revisión legal. De hecho, fui dos veces a Australia, en noviembre de 2022 y en febrero de 2023.

- **¿Cómo pasa alguien de querer ser médico sin fronteras a estudiar inmunología? Es**

un cambio bastante brusco.

Cuando hice los años de residencia en Reino Unido, fueron años muy duros. Creo que el sistema de salud estaba infradotado de recursos: había pocos médicos y sufríamos un alto nivel de tensión y falta de supervisión, lo que para mí fue muy estresante. Además, siempre me interesó entender mejor las enfermedades, cómo funcionan. Me gusta hacer preguntas. Así que me planteé qué me interesaba estudiar si pudiera elegir una rama para investigar. Tuve experiencias muy especiales en India y Ghana, donde los mayores problemas médicos eran las infecciones. Guardo muy buenos recuerdos de mis profesores de inmunología en la carrera. Para mí fue una de las asignaturas que más me gustó. Tanto Manuel Ortiz de Landázuri como Francisco Sánchez Madrid fueron mis profesores en el Hospital de la Princesa, donde estudié los últimos tres años en la Universidad Autónoma. Tengo recuerdos maravillosos de cómo nos enseñaron la inmunología, que hoy en día ya sabemos que está en la base de muchas enfermedades, como la autoinmunidad, el cáncer, y las enfermedades cardiovasculares. Me pareció un campo importante, complejo y misterioso, y por eso decidí dedicarme a ello.

- **Este afán investigador, ¿se lo transmite a las generaciones jóvenes en su laboratorio?**

Tenemos la suerte de seguir contando con estudiantes muy motivados. La ciencia sigue siendo una vocación, y quienes vienen a hacer doctorados o posdoctorados son personas a las que les interesa realmente. Creo que es fácil contagiar la pasión y el interés cuando tú mismo los tienes. Me encanta ver cómo se van enamorando de la investigación, cómo empiezan a formular sus propias hipótesis. Es un proceso precioso, y una de las cosas que más disfruto es trabajar con gente joven y ver cómo crecen y se entusiasman con preguntas importantes, aunque de entrada les puedan parecer un poco oscuras.

- **La mentoría no es algo que se enseñe formalmente, es más una cuestión de ensayo y error. ¿Qué consejos les da a sus estudiantes?**

Creo que el mejor que puedo hacer por ellos es apoyarles para que confíen en sí mismos. Si consigo que terminen su doctorado o posdoctoral creyendo en su capacidad para generar buenas hipótesis, habré hecho mi trabajo. Es un arte dejarles espacio para que hagan preguntas, para que diseñen sus propios experimentos y confíen en que son capaces y buenos. Si llegan a ese nivel, ya no necesitan más consejos. Si confían en sí mismos, tendrán una buena carrera por delante y serán buenos investigadores. Y es difícil, porque la carrera es competitiva y muchas veces recibes críticas negativas. Los artículos científicos siempre son revisados con dureza, todo es muy competitivo. Pero si, a pesar de ese entorno negativo, creen en su capacidad de plantear preguntas relevantes y encontrar la manera de contestarlas podrán triunfar.

- **Si pudiera decirle algo a su yo de 20 años, ¿qué le diría?**

Quizás le diría que no se preocupara tanto por el futuro. Pasé mucho estrés cuando decidía si dejar la medicina o dedicarme a la investigación. Con el tiempo, te das cuenta de que la vida te lleva por caminos que ni imaginabas y vas encontrando cosas que te apasionan. No te preocupes, la vida da muchas vueltas, y los cambios son buenos. Déjate guiar por tu instinto. Muchas de mis decisiones, en realidad, fueron fruto del azar. Nunca fui a hacer entrevistas de trabajo; las oportunidades surgieron de forma aleatoria. La vida es así, y los cambios son positivos. De todo se aprende, y no hay una experiencia que mire hacia atrás y piense que sólo fue negativa. De todas aprendí algo importante. La ciencia te da muchas oportunidades para reinventarte, para viajar, para trabajar en entornos diferentes y conocer gente nueva. Me diría a mí misma: Aprovecha lo positivo de cada situación y aprende de los errores. No te estreses por no saber qué camino seguir. La vida está llena de cambios y oportunidades, y siempre es un misterio lo que vendrá

- **Se habla mucho del retorno de los investigadores a sus países de origen. ¿Ha**

sentido esa necesidad de volver a España o ha pensado que la ciencia se puede hacer en cualquier lugar?

Nunca he sentido esa necesidad, porque la vida me ha llevado por distintos lugares. Por razones prácticas, tenía hijas pequeñas, y a veces no puedes plantearte hacer cambios. Pero hay algo sentimental en mí: me encanta España, me encantan Madrid y Cádiz, donde nací. Amo a mi familia, echo de menos a mis buenos amigos del colegio y la facultad. y tengo un vínculo emocional muy fuerte con España. Así que, en algún momento, sí me encantaría volver. Aunque por ahora estoy muy contenta en Inglaterra.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/carola-vinuesa-ciencia-te-da-muchas-oportunidades-para-reinventarte-para-viajar-para