



## Una innovadora tecnica de pinces optiques desco-breix nous indicadors de malalties en animals quan envelleixen

Un nou metode, basat en pinces optiques, permet mesurar la viscoelasticitat de materials biologics de manera mes senzilla i versatil. La tecnica ha informat, en un article de *Nature Nanotechnology*, de tres resultats nous al camp de la mecanobiologia, per exemple, que la viscoelasticitat dels teixits dins d'animals vius canvia amb l'edat.

January 02, 2025

Quan els materials se sotmeten a tensions mecaniques, poden deformar-se elasticament com cautxus solids o tendeixen a fluir com liquids viscosos. La branca de la fisica que estudia com responen els materials s'anomena reologia. Els materials biologics, pero, no son materials purament elastics ni viscosos: es diu que son viscoelastics. Això significa que les seves propietats viscoelastiques depenen de la velocitat a que es deformen (imagini's una massilla)

i les deformacions depenen de quant duren les tensions aplicades.

En biologia, els canvis en la viscoelasticitat poden provocar malalties greus, com el càncer. Per tant, conèixer la viscoelasticitat i altres propietats reològiques de mostres biològiques, com ara òrgans intracel·lulars, cèl·lules o teixits complets, és fonamental per comprendre la funció fisiològica. A banda dels coneixements fonamentals, això podria proporcionar beneficis pràctics, com podrien ser l'acceleració del descobriment de fàrmacs o el diagnòstic de malalties. A més, les propietats reològiques dels materials quotidians són importants per al processament d'aliments i la textura del xiclet, així com per a la pasta de dents i la lubricació d'elements mecànics del cotxe.

Investigadors de l'ICFO, **Dr. Frederic Català-Castro**, en **Santiago Ortiz-Vázquez**, la **Dra. Carmen Martínez-Fernández**, en **Martín Fernández-Campo**, la **Dra. Neus Sanfeliu-Cerdan**, liderats pel **Prof. Dr. Michael Krieg**, juntament amb el Dr. Paolo-Antonio Frigeri d'Impetus Optica i col·laboradors de múltiples instituts (Centre de Regulació Genòmica, Institut de Recerca Biomèdica i Universitat Pompeu Fabra), han desenvolupat un nou mètode de pinces òptiques per caracteritzar propietats reològiques. Aquest enfocament, publicat a *Nature Nanotechnology* i construït sobre la base de les tècniques anteriors, permet **mesures més versàtils i simplificades de les propietats reològiques de cèl·lules, teixits i òrgans**. Gràcies a aquesta tècnica, l'equip ha demostrat, per primera vegada, que els diferents òrgans de l'interior de les cèl·lules mare en desenvolupament tenen propietats mecàniques diferents i com l'edat influeix en la viscoelasticitat dels teixits de l'interior dels animals vius.

### **Democratitzant la reologia basada en pinces òptiques**

Les pinces òptiques són instruments científics que utilitzen un raig laser altament enfocat per subjectar i moure àtoms, nanopartícules o partícules de la mida d'una micra. Com el seu nom indica, són com a pinces fetes de llum i permeten manipular objectes microscòpics de forma controlable. Curiosament, es poden utilitzar per palpar el món a escala cel·lular, permeten estirar una membrana cel·lular, empenyer el nucli cel·lular, deformar un condensat de proteïnes o detectar com de rígid o fluid és el citoplasma.

Tot i ser particularment adequades per obtenir propietats de materials biològics, les antigues tècniques basades en pinces òptiques destinades a l'estudi de la reologia s'enfronten a un problema pràctic: es necessita una configuració experimental complicada, incloent un sistema laser dual perfectament alineat que requereix un tècnic a temps complet. Això és prohibitiu per a la majoria dels laboratoris biològics. De fet, fins ara només uns quants centres de recerca a tot el món han pogut emprar aquest tipus de tecnologia en els seus estudis.

Per capacitar a qualsevol investigador amb la voluntat de caracteritzar les propietats microreològiques d'una mostra, l'equip ha desenvolupat un mètode de microreologia de pinces òptiques de temps compartit (en resum, TimSOM, per les sigles en anglès). **Aquest seu plantejament només requereix un únic laser, cosa que simplifica la complexitat de la**

**configuracio i millora considerablement la versatilitat de la tecnica.** "Al mateix temps, TimSOM va acompanyat d'un protocol pas a pas sobre com utilitzar-lo, que facilitara l'adopcio de la microreologia basada en pinces optiques als camps de la biologia molecular, cel·lular i del desenvolupament", comparteix el Professor de l'ICFO Michael Krieg

Pero l'estudi no només va presentar els aspectes practics de TimSOM, sino que també va demostrar la seva capacitat millorada per mesurar la tensio i la deformacio en mostre biologiques i, en conseqüència, recuperar-ne les propietats reologiques. D'aquesta manera, els investigadors van revelar tres nous fenomen

### **Tres nous resultats per a la mecanobiologia**

En primer lloc, l'equip va centrar la seva atencio en un condensat de proteina, que se sap que pateix una transicio que depen de l'edat d'un estat liquid a un estat més solid. En els darrers anys, aquesta transicio de fase ha despertat un gran interes, ja que esta relacionada amb malalties neurodegeneratives. Utilitzant TimSOM, els investigadors es van sorprendre en veure que la viscoelasticitat dins del condensat de proteina era substancialment més gran que a la interficie després de la maduracio, cosa que suggereix un potencial mecanisme del proces de maduracio.

Per demostrar TimSOM en cel·lules vives, l'equip va recórrer a cel·lules aïllades d'embriós de peix zebra en desenvolupament i fins i tot animals intactes. Van abordar la qüestio de si els diferents organuls cel·lulars tenen propietats mecaniques diferents quan s'anali zen directament des de l'interior. La tecnica TimSOM va obtenir amb exit informacio en aquesta linia: quan l'equip va mesurar la interficie entre el nucli i el citoplasma (el material dins de la membrana cel·lular), van obtenir una viscoelasticitat molt més gran en comparacio amb el citoplasma. A més, els investigadors també van poder mesurar la reologia del nucleoplasma (el contingut dins del nucli). Contrariament a les expectatives de tothom, va resultar que era extremadament

tou. Encoratjats per aquests resultats, els investigadors van voler descobrir si la seva tecnica es podria aplicar a l'interior d'un animal viu. Van triar *Caenorhabditis elegans*, una especie de cuc d'un mil·limetre de longitud, i van explorar la relacio entre la viscoelasticitat i l'envelliment dels seus teixits intestinals. TimSOM va demostrar que **la viscoelasticitat canvia amb l'edat**, aixi com després que es produeixin mutacions de l'embolcall nuclear que acceleren l'envelliment.

### **Una tecnica amb un unic laser: avantatges i reptes**

Tots aquests exits van ser possibles gracies a l'esquema simplificat de la tecnica TimSOM, que només requeria un unic raig laser. El laser es va dividir en dues pinces optiques que van atrapar la particula sota estudi. Un aplicava una forca sobre ella (tensio) i l'altre detectava el consegüent desplaçament (deformacio)

Passar de dos a un raig laser va reduir la complexitat de la instrumentacio, la despesa d

material i el temps de mesurament, entre d'altres avantatges. Segons el primer coauto Frederic Catala-Castro: *¿Com que utilitzem el mateix laser, les nostres mesures van ser facilis de realitzar en diferents punts dins de les propies cel·lules vives, cosa que altra ent seria notoriament dificil de dur a terme. En altres paraules, la trampa optica de l ser individual es pot desplaçar a qualsevol posicio del camp de visio, cosa que millor la versatilitat espaciotemporal d'aquest metode ¿. Tot i això, l'us d'un únic laser de temps compartit enfrontava un inconvenient principal. "Temps compartit vol dir que el mateix laser mesura la força la meitat del temps i l'altra meitat mesura el desplaçament de partícules a causa d'aquesta força", explica el Dr. Paolo-Antonio Frigeri, ex-investigador d'Impetux Optics i coinventor de la tècnica. Com a conseqüència, les mesures de tensió i deformació es feien de manera gairebé simultània, però no exactament alhora. Per esquivar aquest obstacle, l'equip va desenvolupar un nou marc teòric per obtenir els paràmetres viscoelàstics i recuperar les dades que faltaven dels mesuraments sense pro*

**Futures aplicacions en la caracterització de materials i intuïcions fonamentals en reologia**

Havent resolt aquest problema principal i atès el potencial de TimSOM demostrat a través dels nous resultats obtinguts, la tècnica està llesta per aplicar-se a molts camps diferents relacionats amb la caracterització de materials. Com que només es requereixen petits volums de mostra, **TimSOM es particularment útil per quantificar les propietats reològiques de materials preciosos i rars. Per tant, es adequat per a aplicacions industrials** que necessiten caracteritzar emulsions, barreges, gotetes de proteïnes i altres líquids d'origen biològic, per exemple, en la indústria de processament d'aliments, cosmètica o farmacèutica.

El professor Krieg, però, encara està més entusiasmat amb el coneixement científic fonamental que es podria revelar: *¿Quina és l'energia que necessita una cel·lula per moure's? Com protegeix el nucli l'ADN i activa la transcripció? Com es tradueix la deformació d'un condensat de proteïna mecanosensible en l'activació d'una neurona? TimSOM ajudarà els científics del camp a obtenir una imatge de la mecànica biològica, un mapa de rigidesa d'un biomaterial. Amb sort, això ens podria permetre respondre finalment a aquestes i moltes altres preguntes plantejades des de fa molt de temps en reologia i*

**Referència:**

Frederic Catala-Castro, Santiago Ortiz-Vasquez, Carmen Martinez-Fernandez, Fabio Pezzano, Carla Garcia-Cabau, Martin Fernandez-Campo, Neus Sanfeliu-Cerdan, Senda Jimenez-Delgado, Xavier Salvatella, Verena Ruprecht, Paolo-Antonio Frigeri, Michael Krieg, Measuring age-dependent viscoelastic properties of organelles, cells and organisms via Time-Shared Optical Tweezer Microrheology, Nature Nanotechnology (2025).  
DOI: 10.1038/s41565-024-01830-y

**Acknowledgements:**

MK acknowledges financial support from the ERC (MechanoSystems, 715243), Human Frontiers Science Program (RGP021/2023), MCIN/ AEI/10.13039/501100011033/ FEDER i¿? A way to make Europei¿? (PID2021-123812OB-I00, CNS2022-135906), i¿?Severo Ochoa¿? program for Centres of Excellence in R&D (CEX2019-000910-S), from Fundacio Privada Cellex, Fundacio Mir-Puig, and from Generalitat de Catalunya through the C RCA and Research program. V.R. acknowledges financial support from the Ministerio de Ciencia y Innovacion through the Plan Nacional (PID2020-117011GB- I00) and funding from the European Union's Horizon EIC-ESMEA Pathfinder program (101046620, BR AKDANCE 101072123). XS acknowledges funding from AGAUR (2017 SGR 324) MINECO (BIO2015-70092-R and PID2019-110198RB-I00), and the European Research Council (CONCERT, contract number 648201). CGC acknowledges a graduate fellowship from MINECO (PRE2018-084684). IRB Barcelona and ICFO are the recipient of a Severo Ochoa Award of Excellence from MINECO (Government of Spain).