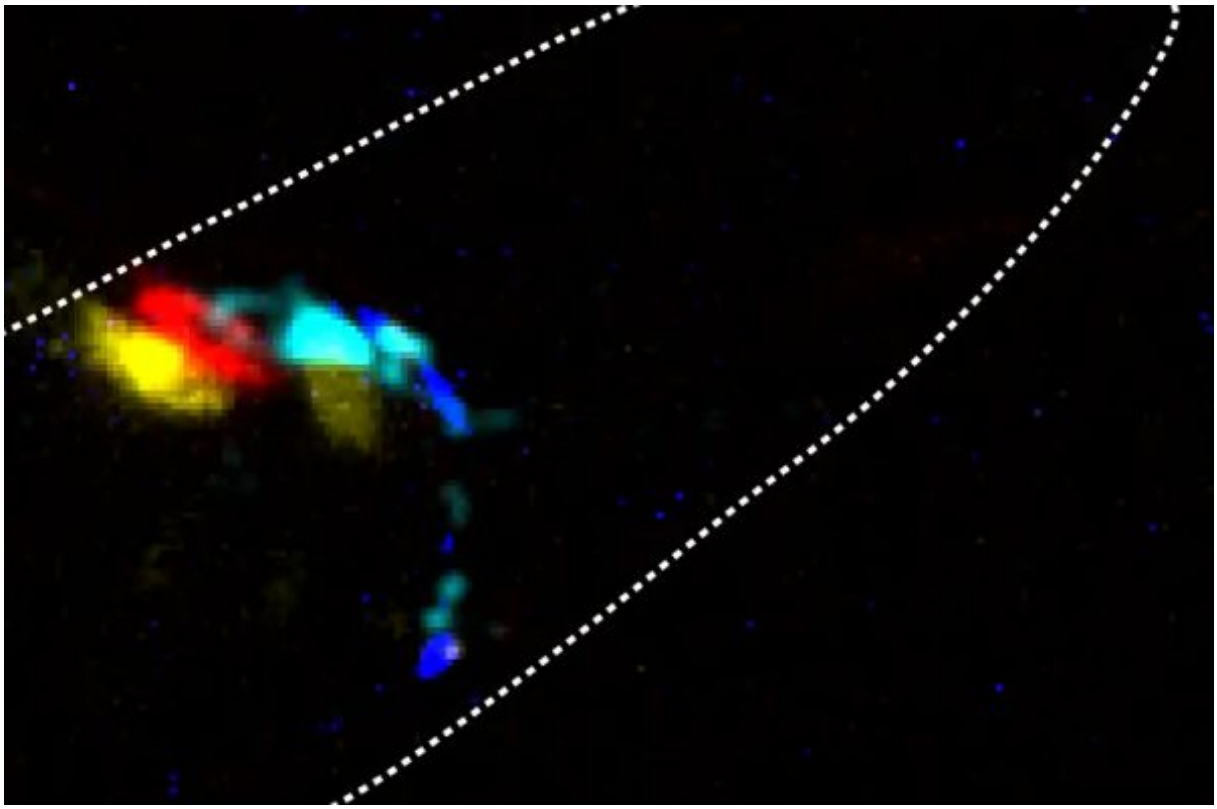


Controlando la actividad neuronal con fotones como neurotransmisores

Un equipo de investigadores del ICFO publica en la revista Nature Methods un metodo para conectar dos neuronas utilizando enzimas emisoras de luz y canales ionicos sensibles a la luz.

April 06, 2023

Nuestro cerebro esta formado por miles de millones de neuronas que estan conectadas entre si formando redes complejas. Estas neuronas se comunican mediante un proceso llamado transmision sinaptica, en el cual se envian senales electricas, potenciales de accion, y senales quimicas, conocidas como neurotransmisores. Los neurotransmisores quimicos se liberan de una neurona, se difunden hacia las demas, y llegan a las celulas diana generando una senal que excita, inhibe o modula la actividad celular. El momento y la fuerza de estas senales son cruciales para que el cerebro procese e interprete la informacion sensorial, tome decisiones y genere comportamiento.

Controlar las conexiones entre las neuronas nos permitiria comprender y tratar mejor los trastornos neurologicos, reconfigurar o reparar los fallos en los circuitos neuronales tras haber sido danados, mejorar nuestras capacidades de aprendizaje o expandir nuestro

conjunto de comportamientos. Existen varios metodos para controlar la actividad neuronal. El uso de farmacos es la alternativa mas habitual, que permite alterar los niveles de los neurotransmisores quimicos presentes en el cerebro y afectar la actividad de las neuronas. Otra alternativa es estimular electricamente zonas especificas del cerebro para activar o inhibir las neuronas. Una tercera posibilidad es usar la luz.

Luz para controlar la actividad neuronal

La manipulacion de la actividad neuronal mediante la luz es una tecnica, relativamente nueva, que se ha estado explorado en el pasado. Esta tecnica implica modificar geneticamente las neuronas para que expresen proteinas y canales ionicos sensibles a la luz y bombas o enzimas especificas en las celulas diana. Aunque este metodo permite a los investigadores controlar la actividad de grupos concretos de neuronas con mayor precision, existen todavia algunas limitaciones. Como la luz se dispersa en el tejido cerebral, debe administrarse muy cerca de las neuronas para lograr una resolucion suficiente al nivel de sinapsis. Esto implica usar tecnicas a menudo invasivas, y requiere de intervenciones externas. Ademas, la intensidad que se necesita para llegar a las celulas diana puede ser potencialmente danina para ellas.

Ahora un equipo de investigadores del ICFO publica en la revista Nature Methods un sistema que utiliza fotones en lugar de neurotransmisores quimicos como estrategia para controlar la actividad neuronal. Los investigadores **Montserrat Porta**, **Adriana Carolina Gonzalez**, **Neus Sanfeliu-Cerdan**, **Shadi Karimi**, **Nawaphat Malaiwong**, **Aleksandra Pidde**, **Luis Felipe Morales** y **Sara Gonzalez-Bolivar**, liderados por el **Prof. Michael Krieg**, junto con los investigadores **Pablo Fernandez** y **Cedric Hurth**, han desarrollado un metodo para conectar dos neuronas utilizando luciferasas, unas enzimas que emiten luz, y canales ionicos fotosensibles.

El equipo ha desarrollado y testado un sistema, llamado PhAST, en el nematodo Caenorhabditis elegans, un organismo modelo ampliamente utilizado para estudiar procesos biologicos. Del mismo modo que los animales bioluminiscentes usan fotones para comunicarse, el metodo desarrollado utiliza enzimas sintetizadas para enviar fotones, en lugar de quimicos, como transmisores entre neuronas.

Substituyendo los neurotransmisores quimicos por fotones

Para comprobar si era posible, realmente, usar los fotones para codificar y transmitir el estado entre dos neuronas, el equipo primero modifico geneticamente los gusanos alterando sus neurotransmisores de tal manera que fuesen insensibles a los estimulos mecanicos. El objetivo era ver si, con el sistema disenado, se podian revertir estas alteraciones sensoriales. En segundo lugar, los investigadores sintetizaron unas enzimas emisoras de luz, las luciferasas, y seleccionaron canales ionicos que fueran sensibles a la luz. Por ultimo, desarrollaron un dispositivo que administraba estimulos mecanicos en la punta de la nariz de los gusanos, midiendo simultaneamente la actividad del calcio - uno de los iones y

mensajeros intracelulares mas importante - en las neuronas sensoriales. Esto les permitio seguir el flujo de la informacion.
Para poder ver los fotones y estudiar la bioluminiscencia, el equipo diseno previamente un microscopio especifico asistido con aprendizaje automatico. Simplificaron un microscopio de fluorescencia quitando algunos elementos opticos habituales como filtros, espejos, o el propio laser, y lo cubrieron por completo para eliminar la contaminacion de luz externa.
Los investigadores disenaron tambien varios experimentos que han conseguido establecer que los fotones si pueden, de hecho, transmitir estados neuronales. En uno de ellos, se establecio una nueva comunicacion entre dos neuronas no conectadas previamente, restaurando una conexion neuronal en un circuito defectuoso. Tambien suprimieron la respuesta del animal a estimulos dolorosos, cambiaron su comportamiento pasando de atraccion a aversion en respuesta a un estimulo olfativo y estudiaron la dinamica del calcio durante la puesta de los huevos.
Los resultados obtenidos demuestran que los fotones pueden actuar como neurotransmisores, permitiendo la comunicacion entre las neuronas, y que el sistema PhAST permite la modificacion sintetica del comportamiento animal. ?

El potencial de la luz como mensajero

Como la luz puede usarse en mas tipos de celulas y en mas especies animales, ofrece un gran potencial para una amplia gama de aplicaciones, desde la investigacion basica hasta aplicaciones clinicas en neurociencia.
Controlar y monitorear la actividad neuronal mediante luz puede ayudar a los investigadores a, por ejemplo, entender mejor los mecanismos subyacentes de la funcion cerebral y los comportamientos complejos o a determinar como distintas regiones del cerebro se comunican entre ellas. Tambien puede aportar nuevas maneras de escanear y mapear la actividad cerebral con mayor resolucion espacial y temporal. Ademas, puede ser util en el futuro para desarrollar nuevos tratamientos para reparar las conexiones neuronales danadas sin necesidad de cirugias invasivas.
El camino a seguir en un futuro esta orientado a mejorar la ingenieria de las enzimas bioluminiscentes, los canales ionicos o las moleculas diana, lo que permitiria controlar de manera optica, no invasiva, y con una mayor especificidad y precision la funcion neuronal.

L.F.M. acknowledges funding from the European Union's Horizon H2020 under the Marie Sklodowska-Curie grant agreements No 847517.



Controlando la actividad neuronal con fotones como neurotransmisores