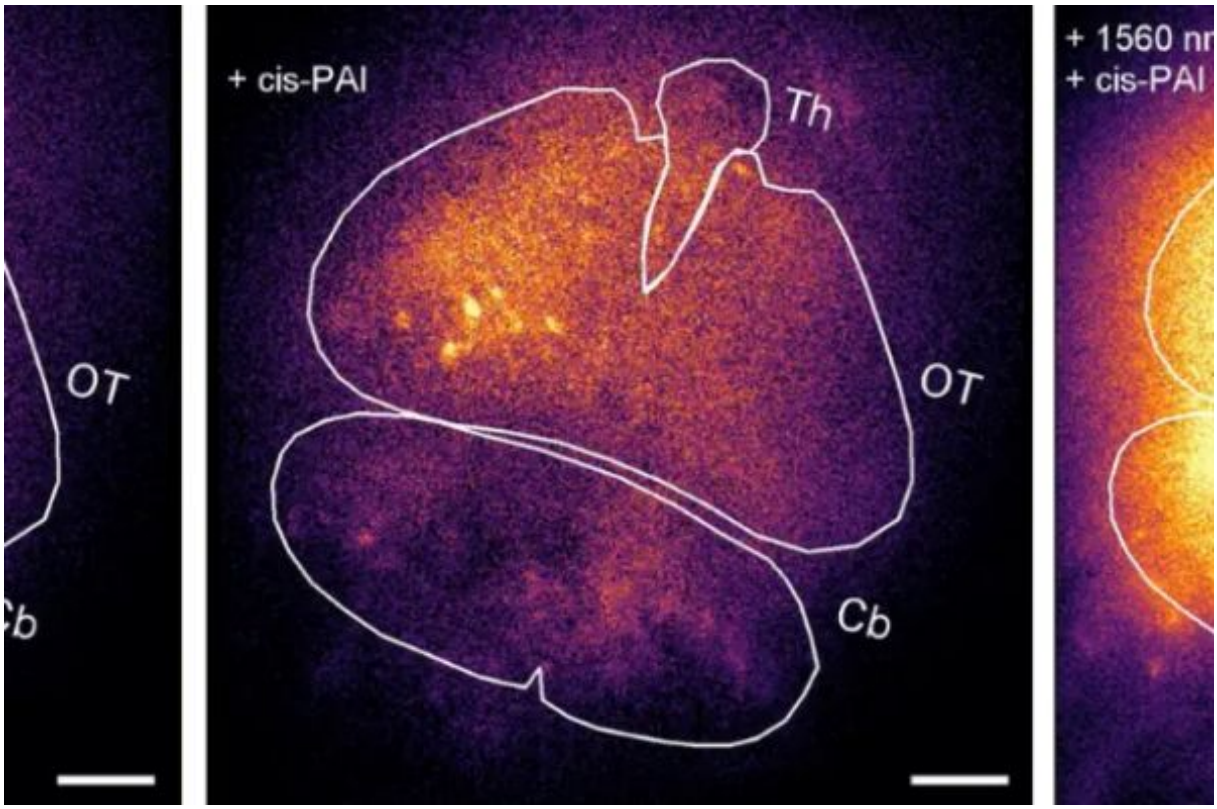



# Logran inducir la activacion cerebral con farmacos controlados por luz infrarroja

## Un estudio pionero liderado por el IBEC en colaboracion con el ICFO ha revelado un metodo para controlar la actividad cerebral en organismos vivos mediante el uso de farmacos activados por luz infrarroja. Esta tecnica de vanguardia activa un receptor especifico de neurotransmisores utilizando luz que puede penetrar profundamente en los tejidos y ofrece una precision farmacologica y espaciotemporal sin igual en tres dimensiones. Estos hallazgos abren nuevas fronteras para la investigacion en neurobiologia y el desarrollo de terapias de neuromodulacion no invasivas basadas en la luz.

October 25, 2023

El estudio del cerebro sigue siendo uno de los desafios mas importantes en neurociencia. Los investigadores han explorado diversos metodos para la visualizacion en vivo y la

estimulacion de la actividad profunda del cerebro. Uno de estos metodos es la excitacion multifoton mediante el uso de luz infrarroja (IR) pulsada. Los tejidos absorben de forma muy debil este tipo de luz, de manera que puede penetrar a traves del hueso y en profundidad en organos como el cerebro. Sin embargo, tiene limitaciones para producir imagenes enfocadas y controlar la actividad celular con precision. Para superar esto, los cientificos han estado investigando la excitacion mediante tres fotones utilizando pulsos ultracortos de luz IR para lograr la visualizacion de todo el cortex cerebral y la observacion de la actividad neuronal. Sin embargo, hasta ahora, no se habia probado la estimulacion neuronal in vivo utilizando la excitacion de tres fotones.

Un estudio pionero, liderado por el Instituto de Bioingenieria de Catalunya (IBEC) en colaboracion con el ICFO - Instituto de Ciencias Fotonicas, ambos centros CERCA y miembros del BIST, ha presentado el primer metodo para controlar la actividad cerebral en organismos vivos utilizando farmacos activados por excitacion de tres fotones y luz infrarroja media. Este metodo se basa en la activacion de un receptor especifico para la acetilcolina, un neurotransmisor vital involucrado en varios procesos cerebrales, como el aprendizaje, la atencion y la memoria.

Para lograrlo, los investigadores utilizaron PAI, una molecula sensible a la luz previamente desarrollada en el IBEC, utilizando la concentracion de farmaco mas baja y la longitud de onda de fotoactivacion mas larga jamas registrada.

El estudio, publicado en la revista Angewandte Chemie, fue dirigido por el **Dr. Pau Gorostiza**, Profesor de Investigacion ICREA y Lider del grupo de Nanosondas y Nanoconmutadores en el IBEC, y por el **Dr. Pablo Loza-Alvarez**, jefe del laboratorio de Microscopia de Super resolucion y nanoscopia (SNL) del ICFO.

"La novedad de estos resultados es que nos demuestran que podemos controlar la actividad de los farmacos utilizando luz infrarroja. Ademas, la mayoria de los compuestos fotosensibles que soliamos usar en fotofarmacologia con luz ultravioleta y visible son igualmente susceptibles a ser activados mediante la excitacion de tres fotones con luz infrarroja de longitud media, que resulta menos agresiva para los tejidos.", explica Gorostiza.

"Ademas, esta tecnica, al ser iluminacion IR, ofrece la posibilidad de llegar muy profundo dentro del tejido y con resoluciones submicrometricas en las tres dimensiones. En terminos simples, significa que podemos localizar la activacion justo en el punto focal del haz laser, al iluminarlo externamente a traves del craneo", agrega Loza-Alvarez.

Estos resultados muestran el potencial de la farmacologia de tres fotones y abren nuevas perspectivas para la investigacion fundamental en neurobiologia y el desarrollo de terapias de neuromodulacion basadas en la luz.

**El poder de la luz**

La luz se puede utilizar para lograr dirigir la accion de farmacos en areas especificas del cuerpo mediante la fotofarmacologia. Este enfoque innovador implica modificar la estructura

quimica de un farmaco agregando a su estructura un interruptor molecular activado por la luz. De esta manera se consigue que el farmaco se active solo cuando se expone a un color de luz particular.

En investigaciones anteriores, cientificos y cientificas del IBEC intentaron activar PAI utilizando excitacion de una foton y dos fotones con una reversibilidad y un control in vivo limitados. En su nuevo articulo cientifico, los investigadores recurrieron a la luz infrarroja de longitud de onda mas larga y a calculos teoricos para mejorar la activacion de PAI a traves de excitaciones de multiples fotones. Estos calculos, realizados por el laboratorio de Josep Maria Lluch y Jordi Hernando en la Universidad Autonoma de Barcelona, sugirieron que la excitacion de tres fotones podria ser mas eficiente que las alternativas de dos fotones y que el principio podria ser ampliamente aplicable.

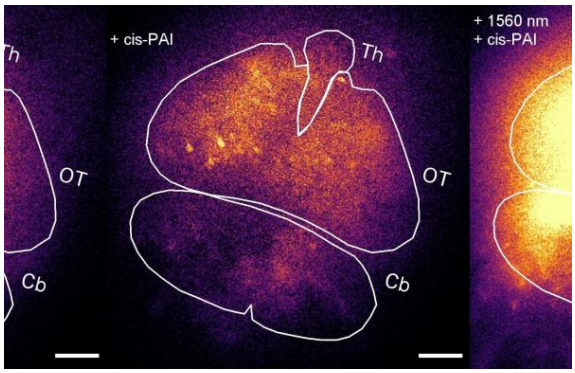
Posteriormente, los investigadores llevaron a cabo experimentos in vivo para validar estas predicciones teoricas. Utilizaron larvas de pez cebra geneticamente modificadas para expresar un indicador de calcio fluorescente. La actividad neuronal conduce a rapidas fluctuaciones en los niveles intracelulares de calcio libre, razon por la cual los indicadores de calcio se utilizan comunmente para visualizar la actividad neuronal.

Esta configuracion experimental les permitio observar y analizar las alteraciones en los niveles de calcio cuando el cerebro fue expuesto a estimulacion luminica a traves de la excitacion de tres fotones: "La primera vez que vimos las respuestas cerebrales quedamos realmente impresionados. Administrarnos el compuesto PAI en su forma inactiva, que fue captado por el cerebro del pez cebra, y cuando lo excitamos con los destellos de tres fotones, todo el cerebro se ilumino. Usando nuestro equipo, pudimos ver claramente la activacion de PAI en forma de cambios en la actividad cerebral", destaca **Rosalba Sortino,** primera autora del estudio y recien doctorada en el grupo de Gorostiza en el IBEC.

Para su trabajo futuro, los investigadores planean aplicar estimulaciones aun mas cortas y focalizadas para estudiar estas respuestas endogenas en detalle.



Larva de pez cebra




Activacion cerebral en larvas de pez cebra con PAI despues de la estimulacion luminica.