

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

estimulación de la actividad profunda del cerebro. Uno de estos métodos es la excitación multifotón mediante el uso de luz infrarroja (IR) pulsada. Los tejidos absorben de forma muy débil este tipo de luz, de manera que puede penetrar a través del hueso y en profundidad en órganos como el cerebro. Sin embargo, tiene limitaciones para producir imágenes enfocadas y controlar la actividad celular con precisión. Para superar esto, los científicos han estado investigando la excitación mediante tres fotones utilizando pulsos ultracortos de luz IR para lograr la visualización de todo el córtex cerebral y la observación de la actividad neuronal. Sin embargo, hasta ahora, no se había probado la estimulación neuronal *in vivo* utilizando la excitación de tres fotones.

Un estudio pionero, liderado por el Instituto de Bioingeniería de Catalunya (IBEC) en colaboración con el ICFO - Instituto de Ciencias Fónicas, ambos centros CERCA y miembros del BIST, ha presentado el primer método para controlar la actividad cerebral en organismos vivos utilizando fármacos activados por excitación de tres fotones y luz infrarroja media. Este método se basa en la activación de un receptor específico para la acetilcolina, un neurotransmisor vital involucrado en varios procesos cerebrales, como el aprendizaje, la atención y la memoria.

Para lograrlo, los investigadores utilizaron PAI, una molécula sensible a la luz previamente desarrollada en el IBEC, utilizando la concentración de fármaco más baja y la longitud de onda de fotoactivación más larga jamás registrada.

El estudio, publicado en la revista *Angewandte Chemie*, fue dirigido por el **Dr. Pau Gorostiza**, Profesor de Investigación ICREA y Líder del [grupo de Nanosondas y Nanoconmutadores](#) en el IBEC, y por el **Dr. Pablo Loza-Alvarez**, jefe del [laboratorio de Microscopía de Super resolución y nanoscopia \(SNL\)](#) del ICFO.

"La novedad de estos resultados es que nos demuestran que podemos controlar la actividad de los fármacos utilizando luz infrarroja. Además, la mayoría de los compuestos fotosensibles que solíamos usar en fotofarmacología con luz ultravioleta y visible son igualmente susceptibles a ser activados mediante la excitación de tres fotones con luz infrarroja de longitud media, que resulta menos agresiva para los tejidos.", explica Gorostiza.

"Además, esta técnica, al ser iluminación IR, ofrece la posibilidad de llegar muy profundo dentro del tejido y con resoluciones submicrométricas en las tres dimensiones. En términos simples, significa que podemos localizar la activación justo en el punto focal del haz láser, al iluminarlo externamente a través del cráneo", agrega Loza-Alvarez.

Estos resultados muestran el potencial de la farmacología de tres fotones y abren nuevas perspectivas para la investigación fundamental en neurobiología y el desarrollo de terapias de neuromodulación basadas en la luz.

El poder de la luz

La luz se puede utilizar para lograr dirigir la acción de fármacos en áreas específicas del cuerpo mediante la fotofarmacología. Este enfoque innovador implica modificar la estructura

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

En investigaciones anteriores, científicos y científicas del IBEC intentaron activar PAI utilizando excitación de una fotón y dos fotones con una reversibilidad y un control *in vivo* limitados. En su nuevo artículo científico, los investigadores recurrieron a la luz infrarroja de longitud de onda más larga y a cálculos teóricos para mejorar la activación de PAI a través de excitaciones de múltiples fotones. Estos cálculos, realizados por el laboratorio de Josep Maria Lluçh y Jordi Hernando en la Universidad Autónoma de Barcelona, sugirieron que la excitación de tres fotones podría ser más eficiente que las alternativas de dos fotones y que el principio podría ser ampliamente aplicable.

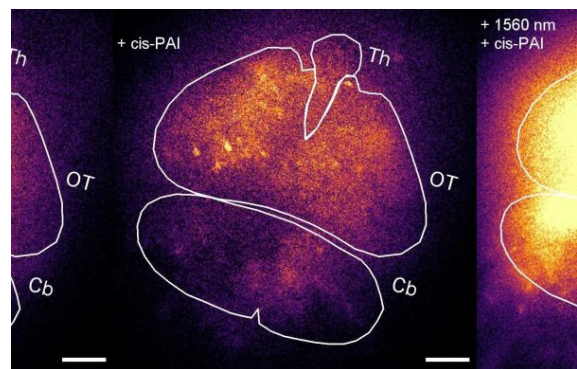
Posteriormente, los investigadores llevaron a cabo experimentos *in vivo* para validar estas predicciones teóricas. Utilizaron larvas de pez cebra genéticamente modificadas para expresar un indicador de calcio fluorescente. La actividad neuronal conduce a rápidas fluctuaciones en los niveles intracelulares de calcio libre, razón por la cual los indicadores de calcio se utilizan comúnmente para visualizar la actividad neuronal.

Esta configuración experimental les permitió observar y analizar las alteraciones en los niveles de calcio cuando el cerebro fue expuesto a estimulación lumínica a través de la excitación 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 iluminó. Usando nuestro equipo, pudimos ver claramente la activación de PAI en forma de cambios en la actividad cerebral", destaca **Rosalba Sortino**, primera autora del estudio y recién doctorada en el grupo de Gorostiza en el IBEC.

Para su trabajo futuro, los investigadores planean aplicar estimulaciones aún más cortas y focalizadas para estudiar estas respuestas endógenas en detalle.



Larva de pez cebra



Activación cerebral en larvas de pez cebra con PAI después de la estimulación lumínica.