

# Una innovadora tecnica de pinzas opticas descubre nuevos indicadores de enfermedades en animales cuando envejecen

## Un nuevo metodo, basado en pinzas opticas, permite medir la viscoelasticidad de materiales biologicos de una forma mas sencilla y versatil. La tecnica ha informado, en un articulo de Nature Nanotechnology, de tres resultados novedosos en el campo de la mecanobiologia, por ejemplo, que la viscoelasticidad de los tejidos dentro de animales vivos cambia con la edad.

January 02, 2025

Cuando los materiales se someten a tensiones mecanicas, pueden deformarse elasticamente como cauchos solidos o tienden a fluir como liquidos viscosos. La rama de la fisica que estudia como responden los materiales se llama reologia. Los materiales biologicos, sin embargo, no son materiales puramente elasticos ni viscosos: se dice que son viscoelasticos. Esto significa que sus propiedades viscoelasticas dependen de la velocidad a la que se

deforman (imaginese una masilla) y las deformaciones dependen de cuanto duran las tensiones aplicadas.
En biologia, los cambios en la viscoelasticidad pueden provocar enfermedades graves, como el cancer. Por tanto, conocer la viscoelasticidad y otras propiedades reologicas de muestras biologicas, como organulos intracelulares, celulas o tejidos completos, es fundamental para comprender su funcion fisiologica. Aparte de los conocimientos fundamentales, eso podria proporcionar beneficios practicos, como la aceleracion del descubrimiento de farmacos o el diagnostico de enfermedades. Ademas, las propiedades reologicas de los materiales cotidianos son importantes para el procesamiento de alimentos y la textura del chicle, asi como para la pasta de dientes y la lubricacion de elementos mecanicos del coche.
Investigadores del ICFO, el **Dr. Frederic Catala-Castro**, **Santiago Ortiz-Vazquez**, la **Dra. Carmen Martinez-Fernandez**, **Martin Fernandez-Campo**, la **Dra. Neus Sanfeliu-Cerdan**, liderados por el **Prof. Dr. Michael Krieg**, junto con el Dr. Paolo-Antonio Frigeri de Impetux Optica y colaboradores de multiples institutos (Centro de Regulacion Genomica, Instituto de Investigacion Biomedica y Universitat Pompeu Fabra), han desarrollado un novedoso metodo de pinzas opticas para caracterizar propiedades reologicas. Este enfoque, publicado en Nature Nanotechnology y construido sobre la base de las tecnicas anteriores, permite **mediciones mas versatiles y simplificadas de las propiedades reologicas** de celulas, tejidos y organulos. Gracias a esta tecnica, el equipo ha demostrado, por primera vez, como los distintos organulos del interior de las celulas madre en desarrollo tienen diferentes propiedades mecanicas y como la edad influye en la viscoelasticidad de los tejidos del interior de los animales vivos.

**Democratizando la reologia basada en pinzas opticas**

Las pinzas opticas son instrumentos cientificos que utilizan un rayo laser altamente enfocado para sujetar y mover atomos, nanoparticulas o particulas del tamano de una micra. Como su propio nombre indica, son como pinzas hechas de luz y permiten manipular objetos microscopicos de forma controlable. Curiosamente, se pueden utilizar para palpar el mundo a escala celular, permitiendo tirar de una membrana celular, empujar el nucleo celular, deformar un condensado de proteinas o detectar cuan rigido o fluido es el citoplasma.
A pesar de ser particularmente adecuadas para obtener propiedades de materiales biologicos, las antiguas tecnicas basadas en pinzas opticas destinadas al estudio de la reologia se enfrentan a un problema practico: es necesaria una configuracion experimental complicada, incluyendo un sistema laser dual perfectamente alineado que requiere un tecnico a tiempo completo. Esto es prohibitivo para la mayoria de los laboratorios biologicos. De hecho, hasta ahora solo unos pocos centros de investigacion en todo el mundo han podido emplear este tipo de tecnologia en sus estudios.
Para capacitar a cualquier investigador con la voluntad de caracterizar las propiedades microrreologicas de su muestra, el equipo ha desarrollado un metodo de microrreologia de

pinzas opticas de tiempo compartido (en resumen, TimSOM, por sus siglas en ingles). **Su planteamiento solo requiere un unico laser, lo que simplifica la complejidad de la configuracion y mejora considerablemente la versatilidad de la tecnica**. "Al mismo tiempo, TimSOM va acompanado de un protocolo paso a paso sobre como utilizarlo, que facilitara la adopcion de la microrreologia basada en pinzas opticas en los campos de la biologia molecular, celular y del desarrollo", comparte el Profesor del ICFO Michael Krieg.
Pero el estudio no solo presento los aspectos practicos de TimSOM, sino que tambien demostro su capacidad mejorada para medir la tension y la deformacion en muestras biologicas y, en consecuencia, recuperar sus propiedades reologicas. De esta manera, los investigadores desvelaron tres fenomenos novedosos.

**Tres nuevos resultados para la mecanobioliogia**

En primer lugar, el equipo centro su atencion en un condensado de proteina, que se sabe que sufre una transicion dependiente de la edad de un estado liquido a un estado mas solido. En los ultimos anos, esta transicion de fase ha despertado un gran interes, ya que esta relacionada con enfermedades neurodegenerativas. Utilizando TimSOM, los investigadores se sorprendieron al ver que la viscoelasticidad dentro del condensado de proteina era sustancialmente mayor que la de la interfaz despues de la maduracion, lo que sugiere un potencial mecanismo del proceso de maduracion.
Para demostrar TimSOM en celulas vivas, el equipo recurrio a celulas aisladas de embriones de pez cebra en desarrollo e incluso de animales intactos. Abordaron la cuestion de si los diferentes organulos celulares tienen propiedades mecanicas distintas cuando se analizan directamente desde el interior. La tecnica TimSOM obtuvo con exito informacion en esta linea: cuando el equipo midio la interfaz entre el nucleo y el citoplasma (el material dentro de la membrana celular), obtuvieron una viscoelasticidad mucho mayor en comparacion con el citoplasma. Ademas, los investigadores tambien pudieron medir la reologia del nucleoplasma (el contenido dentro del nucleo). Contrariamente a las expectativas de todos, resulto que era extremadamente blando.
Alentados por estos resultados, los investigadores quisieron descubrir si su tecnica podria aplicarse en el interior de un animal vivo. Eligieron al Caenorhabditis elegans, una especie de gusano de 1 milimetro de longitud, y exploraron la relacion entre la viscoelasticidad y el envejecimiento de sus tejidos intestinales. TimSOM demostro que **la viscoelasticidad cambia con la edad**, asi como despues de que se produzcan mutaciones de la envoltura nuclear que aceleran el envejecimiento.

**Una tecnica con un unico laser: ventajas y retos**

Todos estos exitos fueron posibles gracias al esquema simplificado de la tecnica TimSOM, que solo requeria un unico rayo laser. El laser se dividio en dos pinzas opticas que atraparon la particula bajo estudio. Uno de ellos aplicaba una fuerza sobre el (tension) y el otro

detectaba el consiguiente desplazamiento (deformacion).
Pasar de dos a un rayo laser redujo la complejidad de la instrumentacion, el gasto de material y el tiempo de medicion, entre otras ventajas. Segun el primer coautor Frederic Catala-Castro: i¿½Debido a que utilizamos el mismo laser, nuestras mediciones fueron facil s de realizar en diferentes lugares dentro de las propias celulas vivas, algo que de otro mo o seria notoriamente dificil de llevar a cabo. En otras palabras, la trampa optica de las r individual se puede desplazar a cualquier posicion del campo de vision, lo que mejora a versatilidad espaciotemporal de este metodoi?
½.  Sin embargo, el uso de un unico laser de tiempo compartido enfrentaba un inconveni nte principal. i¿½Tiempo compartido significa que el mismo laser mide la fuerza la mit d del tiempo y la otra mitad mide el desplazamiento de particulas debido a esta fuerzai¿½, explica el Dr. Paolo-Antonio Frigeri, ex-investigador de Impetux Optics y coinventor de la ecnica. Como consecuencia, las mediciones de tension y deformacion se realizaban de man ra casi simultanea, pero no exactamente al mismo tiempo. Para sortear este obstaculo, e equipo desarrollo un nuevo marco teorico para obtener los parametros viscoelasticos y recup rar los datos faltantes de las mediciones sin p

**Futuras aplicaciones en la caracterizacion de materiales e intuiciones fundamentales en reologia**

Habiendo resuelto este problema principal y dado el potencial de TimSOM demostrado a traves de los novedosos resultados obtenidos, la tecnica esta lista para aplicarse a muchos campos distintos que esten relacionados con la caracterizacion de materiales. Como solo se requieren pequenos volumenes de muestra, **TimSOM es particularmente util para cuantificar las propiedades reologicas de materiales preciosos y raros. Por lo tanto, es adecuado para aplicaciones industriales** que necesitan caracterizar emulsiones, mezclas, gotitas de proteinas y otros liquidos de origen biologico, por ejemplo, en la industria de procesamiento de alimentos, cosmetica o farmaceutica.
El profesor Krieg, sin embargo, esta aun mas entusiasmado con el conocimiento cientifico fundamental que podria revelarse: i¿½¿Cual es la energia que necesita una celula p ra moverse? ¿Como protege el nucleo el ADN y activa la transcripcion? ¿Como se tradu e la deformacion de un condensado de proteina mecanosensible en la activacion d una neurona? TimSOM ayudara a los cientificos en el campo a tomar una imagen de la mec nica biologica, un mapa de rigidez de un biomaterial. Con suerte, eso podria permit rnos responder finalmente a estas y muchas otras preguntas planteadas desde hace ucho tiempo en reologi

**Referencia:**

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¿½ (PID2021-123812OB-I00, CNS2022-135906), i¿½Severo Oc oai¿½ 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 C encia y Innovacion through the Plan Nacional (PID2020-117011GB- I00) and funding rom 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 fellows ip from MINECO (PRE2018-084684). IRB Barcelona and ICFO are the recipient of a Seve o Ochoa Award of Excellence from MINECO (Government of Spain).