



Una innovadora técnica de pinzas ópticas descubre nuevos indicadores de enfermedades en animales cuando envejecen

Un nuevo método, basado en pinzas ópticas, permite medir la viscoelasticidad de materiales biológicos de una forma más sencilla y versátil. La técnica ha informado, en un artículo de *Nature Nanotechnology*, de tres resultados novedosos en el campo de la mecanobiología, 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 mecánicas, pueden deformarse elásticamente como cauchos sólidos o tienden a fluir como líquidos viscosos. La rama de la física que estudia cómo responden los materiales se llama reología. Los materiales biológicos, sin embargo, no son materiales puramente elásticos ni viscosos: se dice que son viscoelásticos. Esto significa que sus propiedades viscoelásticas dependen de la velocidad a la que se

deforman (imagínese una masilla) y las deformaciones dependen de cuanto duran las tensiones aplicadas.

En biología, los cambios en la viscoelasticidad pueden provocar enfermedades graves, como el cáncer. Por tanto, conocer la viscoelasticidad y otras propiedades reológicas de muestras biológicas, como orgánulos intracelulares, células o tejidos completos, es fundamental para comprender su función fisiológica. Aparte de los conocimientos fundamentales, eso podría proporcionar beneficios prácticos, como la aceleración del descubrimiento de fármacos o el diagnóstico de enfermedades. Además, las propiedades reológicas de los materiales cotidianos son importantes para el procesamiento de alimentos y la textura del chicle, así como para la pasta de dientes y la lubricación de elementos mecánicos del coche.

Investigadores del ICFO, el **Dr. Frederic Catala-Castro**, **Santiago Ortiz-Vazquez**, la **Dra. Carmen Martínez-Fernández**, **Martín Fernández-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 múltiples institutos (Centro de Regulación Genómica, Instituto de Investigación Biomédica y Universitat Pompeu Fabra), han desarrollado un novedoso método de pinzas ópticas para caracterizar propiedades reológicas. Este enfoque, publicado en Nature Nanotechnology y construido sobre la base de las técnicas anteriores, permite **mediciones más versátiles y simplificadas de las propiedades reológicas** de células, tejidos y orgánulos. Gracias a esta técnica, el equipo ha demostrado, por primera vez, como los distintos orgánulos del interior de las células madre en desarrollo tienen diferentes propiedades mecánicas y como la edad influye en la viscoelasticidad de los tejidos del interior de los animales vivos.

Democratizando la reología basada en pinzas ópticas

Las pinzas ópticas son instrumentos científicos que utilizan un rayo láser altamente enfocado para sujetar y mover átomos, nanopartículas o partículas del tamaño de una micra. Como su propio nombre indica, son como pinzas hechas de luz y permiten manipular objetos microscópicos de forma controlable. Curiosamente, se pueden utilizar para palpar el mundo a escala celular, permitiendo tirar de una membrana celular, empujar el núcleo celular, deformar un condensado de proteínas o detectar cuán rígido o fluido es el citoplasma. A pesar de ser particularmente adecuadas para obtener propiedades de materiales biológicos, las antiguas técnicas basadas en pinzas ópticas destinadas al estudio de la reología se enfrentan a un problema práctico: es necesaria una configuración experimental complicada, incluyendo un sistema láser dual perfectamente alineado que requiere un técnico a tiempo completo. Esto es prohibitivo para la mayoría de los laboratorios biológicos. De hecho, hasta ahora solo unos pocos centros de investigación en todo el mundo han podido emplear este tipo de tecnología en sus estudios.

Para capacitar a cualquier investigador con la voluntad de caracterizar las propiedades microrreológicas de su muestra, el equipo ha desarrollado un método de microrreología 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 acompañado 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 mecanobiologia

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. Ademias, 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 requería un unico rayo laser. El laser se dividió en dos pinzas opticas que atraparon la partícula bajo estudio. Uno de ellos aplicaba una fuerza sobre el (tension) y el otro

detectaba el consiguiente desplazamiento (deformación).

Pasar de dos a un rayo laser redujo la complejidad de la instrumentación, el gasto de material y el tiempo de medición, entre otras ventajas. Según el primer coautor Frederic

Catala-Castro: *¿Debido a que utilizamos el mismo laser, nuestras mediciones fueron fáciles de realizar en diferentes lugares dentro de las propias células vivas, algo que de otro modo sería notoriamente difícil de llevar a cabo. En otras palabras, la trampa óptica de la célula individual se puede desplazar a cualquier posición del campo de visión, lo que mejora la versatilidad espaciotemporal de este método?*

¿Sin embargo, el uso de un único laser de tiempo compartido enfrentaba un inconveniente principal. ¿Tiempo compartido significa que el mismo laser mide la fuerza la mitad del tiempo y la otra mitad mide el desplazamiento de partículas debido a esta fuerza? *¿Explica el Dr. Paolo-Antonio Frigeri, ex-investigador de Impetux Optics y coinventor de la técnica. Como consecuencia, las mediciones de tensión y deformación se realizaban de manera casi simultánea, pero no exactamente al mismo tiempo. Para sortear este obstáculo, el equipo desarrolló un nuevo marco teórico para obtener los parámetros viscoelásticos y recuperar los datos faltantes de las mediciones sin p*

Futuras aplicaciones en la caracterización de materiales e intuiciones fundamentales en reología

Habiendo resuelto este problema principal y dado el potencial de TimSOM demostrado a través de los novedosos resultados obtenidos, la técnica está lista para aplicarse a muchos campos distintos que estén relacionados con la caracterización de materiales. Como solo se requieren pequeños volúmenes de muestra, **TimSOM es particularmente útil para cuantificar las propiedades reológicas de materiales preciosos y raros. Por lo tanto, es adecuado para aplicaciones industriales** que necesitan caracterizar emulsiones, mezclas, gotitas de proteínas y otros líquidos de origen biológico, por ejemplo, en la industria de procesamiento de alimentos, cosmética o farmacéutica.

El profesor Krieg, sin embargo, está aún más entusiasmado con el conocimiento científico fundamental que podría revelarse: *¿Cuál es la energía que necesita una célula para moverse? ¿Cómo protege el núcleo el ADN y activa la transcripción? ¿Cómo se traduce la deformación de un condensado de proteína mecanosensible en la activación de una neurona?* TimSOM ayudaría a los científicos en el campo a tomar una imagen de la mecánica biológica, un mapa de rigidez de un biomaterial. Con suerte, eso podría permitirnos responder finalmente a estas y muchas otras preguntas planteadas desde hace mucho tiempo en reología

Referencia:

Frederic Catala-Castro, Santiago Ortiz-Vasquez, Carmen Martínez-Fernández, 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 Ochoai¿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 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).