

Image not found

Aconsegueixen induir l'activació cerebral amb farmacs controlats per llum infraroja

Un estudi pioner liderat per l'IBEC en col·laboració amb l'ICFO ha revelat un mètode per controlar l'activitat cerebral en organismes vius mitjançant l'ús de farmacs activats per llum infraroja. Aquesta tècnica d'avantguarda activa un receptor específic de neurotransmissors utilitzant llum que pot penetrar profundament en els teixits i ofereix una precisió farmacològica espaciotemporal sense igual en tres dimensions. Aquestes troballes obren noves fronteres per a la recerca en neurobiologia i el desenvolupament de teràpies de neuromodulació no invasives basades en la llum.

October 25, 2023

L'estudi del cervell continua sent un dels reptes més importants en neurociència. Els investigadors han explorat diversos mètodes per a la visualització in vivo i l'estimulació de l'activitat profunda del cervell. Un d'aquests mètodes és l'excitació multifoto mitjançant l'ús de llum infraroja (IR) pulsada. Els teixits absorbeixen de forma molt feble aquest tipus de llum, de manera que pot penetrar a través de l'os i en profunditat en òrgans com el cervell. Tanmateix, té limitacions per produir imatges enfocades i controlar l'activitat cel·lular amb precisió. Per superar això, els científics han estat investigant l'excitació mitjançant tres fotons utilitzant pulsos ultracurts de llum IR per aconseguir la visualització de tot el cortex cerebral i l'observació de l'activitat neuronal. No obstant això, fins ara, no s'havia demostrat l'estimulació neuronal in vivo utilitzant l'excitació de tres fotons.

Un estudi pioner, liderat per l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) en col·laboració amb l'ICFO - Institut de Ciències Fòniques, ambdós centres CERCA i membres del BIST, ha presentat el primer mètode per controlar l'activitat cerebral en organismes vius utilitzant farmacs activats per excitació de tres fotons i llum infraroja mitjana. Aquest mètode es basa en l'activació d'un receptor específic per a l'acetilcolina, un neurotransmissor vital involucrat en diversos processos cerebrals, com l'aprenentatge, l'atenció i la memòria. Per aconseguir-ho, els investigadors van utilitzar PAI, una molècula sensible a la llum prèviament desenvolupada a l'IBEC, utilitzant la concentració de farmac més baixa i la longitud d'ona de fotoactivació més llarga mai registrada.

. L'estudi, publicat a la revista *Angewandte Chemie*, va ser dirigit pel **Dr. Pau Gorostiza**, Professor de Recerca ICREA i Lider del [grup de Nanosondas i Nanoconmutadors](#) a l'IBEC, i pel **Dr. Pablo Loza-Alvarez**, cap del [laboratori de Microscopia de Superresolucio i Nanoscopia \(SNL\)](#) de l'ICFO.

"La novetat d'aquests resultats es que ens demostren que podem controlar l'activitat dels farmacs utilitzant llum infraroja. A més, la majoria dels compostos bifocals que soliem usar en fotofarmacologia amb llum ultraviolada i visible son igualment susceptibles a ser activats mitjançant l'excitació de tres fotons amb llum infraroja de longitud mitjana, que resulta menys agressiva per als teixits.", explica Gorostiza.

"A més, aquesta tècnica, en ser il·luminació IR, ofereix la possibilitat d'arribar molt profunds dins del teixit i amb resolucions submicromètriques en les tres dimensions. En termes simples, significa que podem localitzar l'activació just en el punt focal del feix laser, e il·luminar-lo externament a través del crani", agrega Loza-Alvarez.

Aquests resultats mostren el potencial de la farmacologia de tres fotons i obren noves perspectives per a la recerca fonamental en neurobiologia i el desenvolupament de teràpies de neuromodulació basades en la llum.

El poder de la llum

La llum es pot utilitzar per aconseguir dirigir l'acció de farmacs en àrees específiques del cos mitjançant la fotofarmacologia. Aquest enfocament innovador implica modificar l'estructura química d'un farmacs agregant a la seva estructura un interruptor molecular activat per la llum. D'aquesta manera s'aconsegueix que el farmacs s'activi només quan s'exposa a un color de llum particular.

En investigacions anteriors, científics i científiques de l'IBEC van intentar activar PAI utilitzant excitació d'una foto i dos fotons amb una reversibilitat i un control in vivo limitats. En el seu nou article científic, els investigadors van recórrer a la llum infraroja de longitud d'ona més llarga i a càlculs teòrics per millorar l'activació de PAI a través d'excitacions de múltiples fotons. Aquests càlculs, realitzats pel laboratori de Josep Maria Lluch i Jordi Hernando a la Universitat Autònoma de Barcelona, van suggerir que l'excitació de tres fotons podria ser més eficient que les alternatives de dos fotons i que el principi podria ser àmpliament aplicable.

Posteriorment, els investigadors van dur a terme experiments in vivo per validar aquestes prediccions teòriques. Van utilitzar larves de peix zebra genèticament modificades per expressar un indicador de calci fluorescent. L'activitat neuronal condueix a ràpides fluctuacions en els nivells intracel·lulars de calci lliure, raó per la qual els indicadors de calci s'utilitzen comunament per visualitzar l'activitat neuronal

Aquesta configuració experimental els va permetre observar i analitzar les alteracions en els nivells de calci quan el cervell va ser exposat a estimulació lumínica a través de l'excitació de tres fotons: "La primera vegada que vam veure les respostes cerebrals quedem realment

impressionats. Administrar-nos el compost PAI en la seva forma inactiva, que va ser captat pel cervell del peix zebra, i quan l'excitem amb els flaixos de tres fotons, tot el cervell es va il·luminar. Fent servir el nostre equip, vam poder veure clarament l'activació de PAI en forma de canvis en l'activitat cerebral", destaca **Rosalba Sortino**, primera autora de l'estudi i recent doctorada en el grup de Gorostiza a l'IBEC.

Per al seu treball futur, els investigadors planegen aplicar estimulacions encara més curtes i focalitzades per estudiar aquestes respostes endògenes en detall.

Image not found

Larva de peix zebra

Image not found

Activació cerebral en larves de peix zebra amb PAI després de l'estimulació lumínica.