

Image not found

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. Ademias, 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 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 ópticas de tiempo compartido (en resumen, TimSOM, por sus siglas en inglés). **Su planteamiento solo requiere un único láser, lo que simplifica la complejidad de la configuración y mejora considerablemente la versatilidad de la técnica.** "Al mismo tiempo, TimSOM va acompañado de un protocolo paso a paso sobre cómo utilizarlo, que facilitará la adopción de la microrreología basada en pinzas ópticas en los campos de la biología molecular, celular y del desarrollo", comparte el Profesor del ICFO Michael Krieg. Pero el estudio no solo presentó los aspectos prácticos de TimSOM, sino que también demostró su capacidad mejorada para medir la tensión y la deformación en muestras biológicas y, en consecuencia, recuperar sus propiedades reológicas. De esta manera, los investigadores desvelaron tres fenómenos novedosos.

Tres nuevos resultados para la mecanobiología

En primer lugar, el equipo centró su atención en un condensado de proteína, que se sabe que sufre una transición dependiente de la edad de un estado líquido a un estado más sólido. En los últimos años, esta transición de fase ha despertado un gran interés, ya que esta relacionada con enfermedades neurodegenerativas. Utilizando TimSOM, los investigadores

se sorprendieron al ver que la viscoelasticidad dentro del condensado de proteína era sustancialmente mayor que la de la interfaz después de la maduración, lo que sugiere un potencial mecanismo del proceso de maduración.

Para demostrar TimSOM en células vivas, el equipo recurrió a células aisladas de embriones de pez cebra en desarrollo e incluso de animales intactos. Abordaron la cuestión de si los diferentes orgánulos celulares tienen propiedades mecánicas distintas cuando se analizan directamente desde el interior. La técnica TimSOM obtuvo con éxito información en esta línea: cuando el equipo midió la interfaz entre el núcleo y el citoplasma (el material dentro de la membrana celular), obtuvieron una viscoelasticidad mucho mayor en comparación con el citoplasma. Además, los investigadores también pudieron medir la reología del nucleoplasma (el contenido dentro del núcleo). Contrariamente a las expectativas de todos, resultó que era extremadamente blando.

Alentados por estos resultados, los investigadores quisieron descubrir si su técnica podría aplicarse en el interior de un animal vivo. Eligieron al *Caenorhabditis elegans*, una especie de gusano de 1 milímetro de longitud, y exploraron la relación entre la viscoelasticidad y el envejecimiento de sus tejidos intestinales. TimSOM demostró que **la viscoelasticidad cambia con la edad**, así como después de que se produzcan mutaciones de la envoltura nuclear que aceleran el envejecimiento.

Una técnica con un único láser: ventajas y retos

Todos estos éxitos fueron posibles gracias al esquema simplificado de la técnica TimSOM, que solo requería un único rayo láser. El láser se dividió en dos pinzas ópticas que atraparon la partícula bajo estudio. Uno de ellos aplicaba una fuerza sobre ella (tensión) y el otro detectaba el consiguiente desplazamiento (deformación).

Pasar de dos a un rayo láser 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 láser, 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 láser 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 láser de tiempo compartido enfrentaba un inconveniente principal. Tiempo compartido significa que el mismo láser 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 García-Cabau, Martín Fernández-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 (¿? A way to make Europe¿? (PID2021-123812OB-I00, CNS2022-135906), ¿?Severo Ochoa¿? program for Centres of Excellence in R&D (CEX2019-000910-S), from Fundació Privada Cellex, Fundació Mir-Puig, and from Generalitat de Catalunya through the CERCA and Research program. V.R. acknowledges financial support from the Ministerio de Ciencia y Innovación 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).