

OPTOGENÉTICA: CONTROLAR EL CEREBRO CON LUZ

Autores: Bloch Laura; Minaberrigaray; Paz Lautaro
5°A Colegio San José
17 de noviembre de 2020

Resumen: El objetivo con dicha investigación es dar a conocer un nuevo avance y como este sirve al campo de la Neurociencia; además de explicar su historia, los fundamentos, las aplicaciones presentes y futuras de la optogenética en la indagación sobre el cerebro y los procesos mentales

Introducción: La optogenética ilumina la neurociencia terapéutica. Realizada por microchips inalámbricos emergentes, la técnica podría ofrecer nuevas rutas para el tratamiento de enfermedades como el párkinson y la depresión. Todos los cerebros, incluso los relativamente simples como los de los ratones, son abrumadores en su complejidad. Neurocientíficos y psicólogos pueden observar cómo los cerebros responden a diversos tipos de estímulos, e incluso han mapeado cómo los genes se expresan en todo el cerebro. Pero sin forma de controlar cuando neuronas individuales y otros tipos de células del cerebro se encienden y apagan, los investigadores encontraron que es muy difícil explicar cómo los cerebros hacen lo que hacen, al menos no con el detalle necesario como para entender y eventualmente curar condiciones tales como la enfermedad de Parkinson y depresiones severas. Los científicos trataron de usar electrodos para registrar la actividad neuronal, y eso funciona hasta cierto punto. Pero es un método impreciso y tosco porque los electrodos estimulan todas las neuronas cercanas y no pueden distinguir entre los diferentes tipos de células del cerebro.

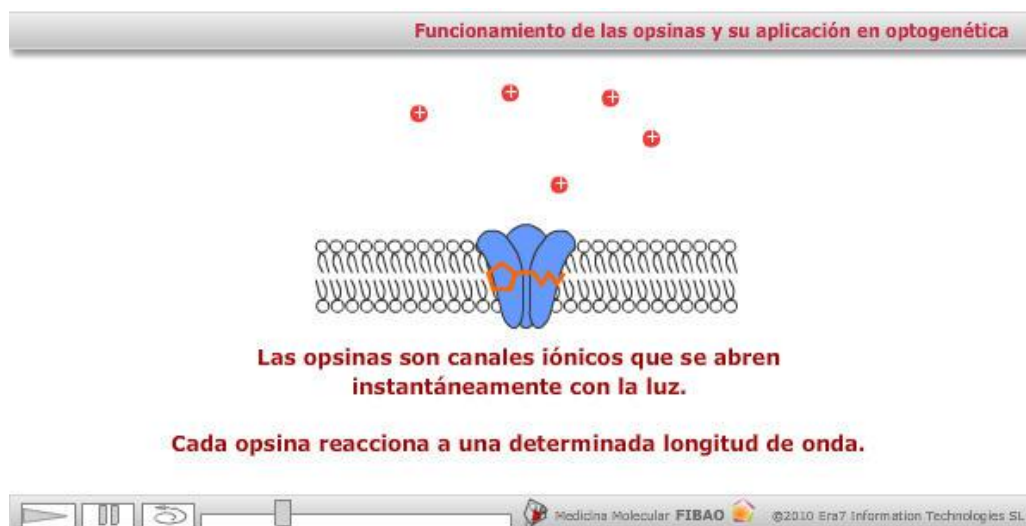
En 2005 se produjo un gran avance, cuando neuro genetistas demostraron una manera de utilizar la ingeniería genética para que las neuronas respondieran a la luz de determinados colores. La técnica, conocida como optogenética, se basaba en investigaciones realizadas en la década de 1970 en pigmentos proteicos, conocidos colectivamente como rodopsinas y codificados por la familia de genes opsina. Estas proteínas funcionan como bombas de iones activadas con la luz. Los microbios, que carecen de ojos, usan rodopsinas para ayudar a extraer energía e información de la luz entrante. Insertando uno o más genes de opsinas en determinadas neuronas de ratones, los biólogos están ahora en condiciones de utilizar luz visible para activar o desactivar neuronas específicas a su voluntad. Con el paso de los años, los científicos han adaptado versiones de estas proteínas para que respondan a distintos colores, que van del rojo oscuro, al verde, amarillo y azul. Al poner diferentes genes en diferentes células, utilizan pulsos de luz de varios

colores para activar una neurona y luego varias de sus vecinas en una secuencia de tiempo precisa.

Esto es un avance crucial porque en cerebros vivos, el tiempo lo es todo. Una señal emitida en un momento dado puede tener el efecto opuesto que la misma señal enviada unos milisegundos más tarde.

La invención de la optogenética aceleró enormemente el ritmo de los avances en la ciencia del cerebro. Pero los científicos estaban limitados por la dificultad de suministrar luz en el tejido cerebral de manera profunda. Ahora, con microchips flexibles y ultrafinos, cada uno apenas más grande que una neurona, están siendo probados como dispositivos inyectables para poner los nervios bajo control inalámbrico. Pueden ser insertados profundamente en el cerebro con un daño mínimo al tejido adyacente. La optogenética ya ha abierto nuevas puertas a los trastornos cerebrales, incluyendo temblores en la enfermedad de Parkinson, dolor crónico, daño a la visión y depresión. La neuroquímica del cerebro es claramente importante para algunas afecciones cerebrales, gracias a lo cual los medicamentos pueden ayudar a aliviar los síntomas, hasta cierto punto. Pero donde el circuito eléctrico de alta velocidad del cerebro también está alterado, la investigación optogenética, especialmente cuando incorpora tecnología emergente de microchips inalámbricos, podría ofrecer nuevas rutas de tratamiento. Investigaciones recientes sugieren, por ejemplo, que en algunos casos la terapia de luz no invasiva que apaga neuronas específicas puede tratar el dolor crónico, proporcionando una alternativa ideal a los opioides.

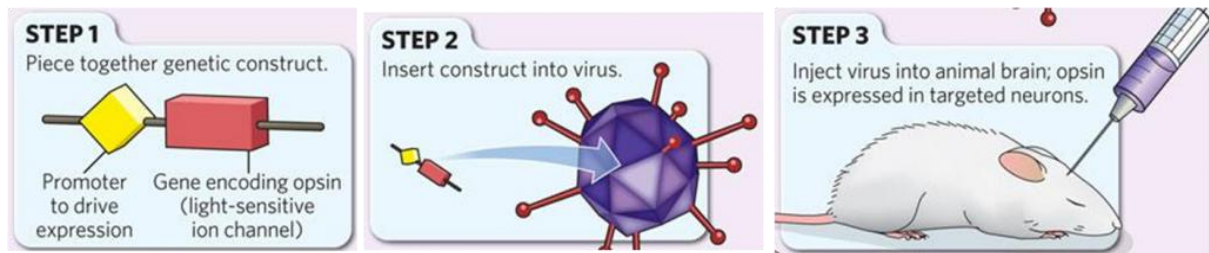
Desarrollo: Las bases de la optogenética se encuentran en el estudio de un organismo unicelular, el alga *Chlamydomonas reinhardtii* y su capacidad para moverse hacia una fuente luminosa. Los doctores Peter Hegemann, Georg Nagel, y Ernst Bamberg descubrieron una proteína llamada Channelrodopsina 2 (ChR2) de la cual esta alga se vale, para desplazarse hacia la luz. Ante la estimulación con un haz luminoso de 473nm (luz azul), el ChR2 se abre permitiendo el paso de iones a través del gradiente electroquímico de la célula ($H^+ > Na^+ > K^+ > Ca^{2+}$). Las neuronas expresan niveles suficientes de ChR2 para que la luz azul, vía fibra óptica, permite la apertura del canal y la entrada de sodio al interior de la neurona. Cuando el ChR2 se expresa en la membrana neuronal se transforman los impulsos luminosos en potenciales de acción.



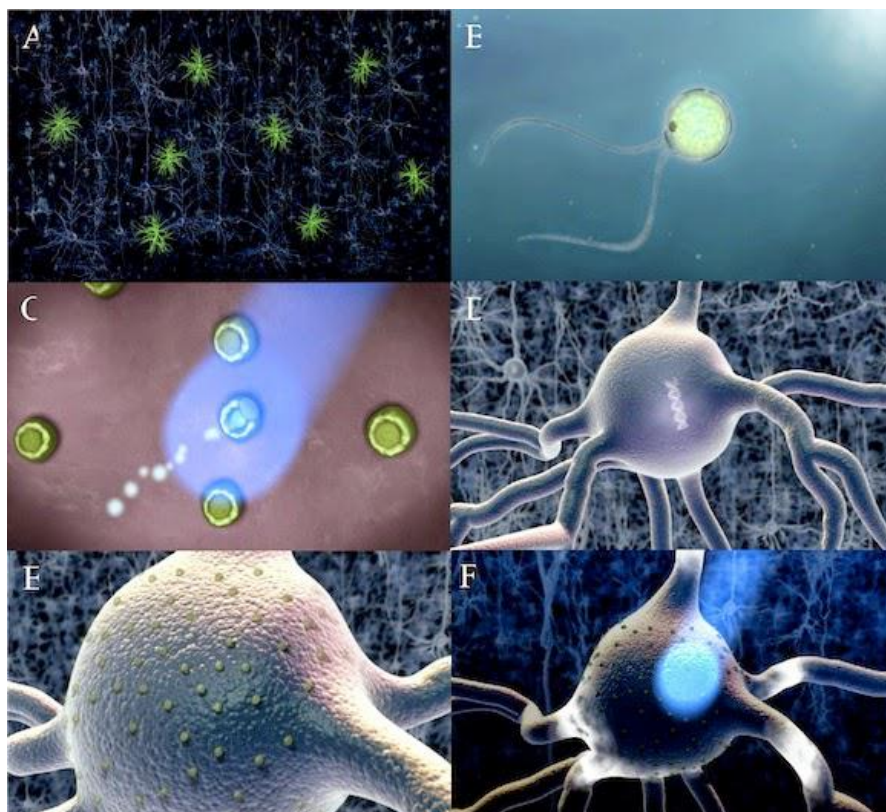
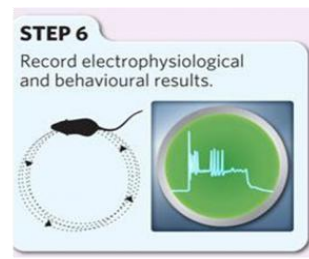
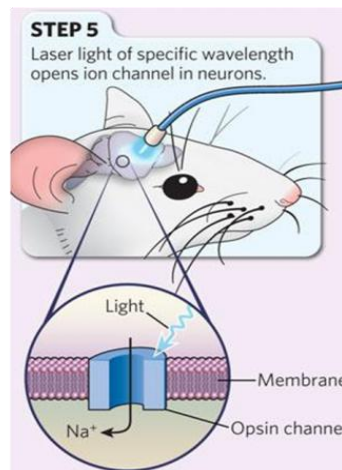
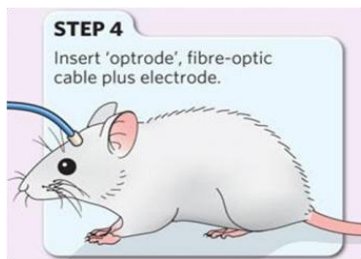
¿CÓMO FUNCIONA?

Todos conocemos moléculas que pueden activarse en respuesta a la luz, como la clorofila que se encuentra en las plantas, o las rodopsinas en los conos de la retina. Las que se emplean en los modelos optogenéticos suelen proceder de bacterias, y pueden ser de varios tipos, pero en general constituyen lo que se denomina canales iónicos. Es decir, que cuando se activa esa proteína se abre un poro en la membrana en la que se encuentra embebida y permite el paso

específico de iones a través de la membrana de la célula en cuestión. Así, dependiendo del tipo de canal iónico que expresemos en una neurona podremos hacer que ésta se active (si el canal es de calcio o de sodio) o que se inhiba (si es de potasio).



El siguiente paso consistirá en secuenciar el gen que contiene la información que se codifica en las bacterias para esos canales e insertarlo en las neuronas que nosotros queramos. Esto se consigue inyectando un virus en el cerebro de los animales. Dichos virus obtenidos mediante ingeniería genética transportan, no sólo la información genética necesaria para generar la proteína deseada, sino además una secuencia (denominada promotor) que permite que esa proteína se exprese solamente en las neuronas que nosotros queramos (si no, correremos el riesgo de que la proteína se insertase en cualquier célula del organismo). Una vez que tenemos a nuestro animal expresando la proteína que queríamos y en los tipos neuronales deseados, el siguiente paso será activar esas proteínas. ¿Cómo hacerlo? implantando al animal, un cable de fibra óptica mediante cirugía estereotáxica para que llegue hasta la región del cerebro cuya actividad queremos modular. El siguiente paso consistiría en conectar esa fibra óptica a una fuente de luz. Y la mejor forma de conseguir una fuente de luz de una longitud de onda determinada es emplear un láser. A partir de ahí ya todo consiste en encender o apagar la luz y medir lo que se nos antoje, como una determinada conducta, ciertos marcadores bioquímicos que sospechamos que pueden variar cuando activamos esas células, o incluso respuestas eléctricas en otras regiones del cerebro que pensemos que pueden estar conectadas con las neuronas cuya actividad estamos modulando.



Conclusiones: En conclusión, la optogenética está abriendo camino para nuevas posibilidades en el tratamiento de todo tipo de padecimientos neurológicos e incluso para la ceguera. Sin embargo, esta técnica tiene serias limitaciones que la hacen permanecer en el laboratorio. Entre estas, se encuentra el hecho de que requiere de terapia genética, que altera el código genético de las neuronas manipuladas. Por lo tanto, genera un dilema ético que requerirá de mucha investigación antes de ser resuelto, dado que, para eso, debemos saber con exactitud cuáles son los posibles efectos adversos. Por otro lado, las proteínas con las cuales se lleva a cabo esta transfección se obtienen de microorganismos como bacterias o pequeñas algas. Aún no sabemos cómo va a reaccionar el sistema inmunológico humano ante estos agentes externos insertados directamente en el cerebro. La terapia genética en humanos presenta, aún hoy en día, muchos dilemas éticos. Por este motivo, esta tecnología aún no ha sido puesta a prueba en cerebros humanos, como explica uno de sus creadores, el profesor Ed Boyden del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT). Sin embargo, para el tratamiento de ciertos tipos de ceguera que no requiere de transfección, la optogenética ya está en fase de ensayos clínicos con humanos.

Referencias:

Bamberg, E., Gärtner, W., & Trauner, D. (2018). Introduction: Optogenetics and Photopharmacology. *Chemical Reviews*. 118, 10627–10628.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00483>.

<https://neuro-class.com/optogenetica-controlar-el-cerebro-con-luz/>

<https://anestesar.org/2014/que-es-la-optogenetica-y-para-que-sirve/>

<https://www.nature.com/news/2010/100505/pdf/465026a.pdf>

<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=75&url=la-optogenetica-revoluciona-la-neurociencia>

<https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/biociencias/optogenetica-la-gran-revolucion-del-estudio-del-cerebro/>