

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Luz para desvelar los misterios del cerebro

Especial Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina

Gertrudis Perea
Instituto Cajal, CSIC

Biografía

Gertrudis Perea es licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Comienza su actividad investigadora en el Instituto Cajal (CSIC. Madrid) donde realiza su tesis doctoral en el Dpto. de Neurobiología Funcional y de Sistemas estudiando la señalización entre las células de glía y neuronas en el cerebro de ratón. Posteriormente, realiza una estancia postdoctoral en el Massachusetts Institute of Technology (MIT. Boston. USA), donde colabora con Edward Boyden en el desarrollo de opsinas dirigidas a la estimulación selectiva de las células de glía y a estudiar su papel en el procesamiento de información visual. De vuelta a España ha continuado con los estudios de interacción neurona-glía y el uso de técnicas optogenéticas para dilucidar el papel de las células gliales en los procesos de integración de información en el Sistema Nervioso.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

La Fundación BBVA concede el Premio Fronteras del Conocimiento en Biomedicina en su octava edición a los neurocientíficos Edward Boyden, Karl Deisseroth y Gero Miesenböck por el desarrollo de la optogenética, una técnica que ha revolucionado el estudio del Sistema Nervioso. Así, comprender el papel de determinadas poblaciones neuronales en la función cerebral con una precisión temporal de milisegundos, ya es posible.

Summary

The BBVA Foundation awards with the Frontiers of Knowledge Award in Biomedicine (VIII edition) the neuroscientists Edward Boyden, Karl Deisseroth and Gero Miesenböck for the development of optogenetics, a technique that has transformed the study of the Nervous System. Thus, understanding the role of specific neuronal populations in brain function with temporal millisecond precision is now possible.

Los neurocientíficos Ed Boyden (catedrático del Instituto Tecnológico de Massachusetts, Estados Unidos), Karl Deisseroth (catedrático de la Universidad de Stanford, Estados Unidos), Gero Miesenböck (catedrático de la Universidad de Oxford, Reino Unido), han sido galardonados recientemente con el

Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina que reconoce su decisiva contribución al desarrollo de la técnica de optogenética. Esta herramienta se basa en el uso de proteínas sensibles a la luz que funcionan como interruptores codificados genéticamente y permiten a las neuronas activarse o desactivarse con ráfagas de luz con una precisión sin precedentes. Los métodos tradicionales usados para el entender la función de las neuronas se centraban en la estimulación eléctrica directa por pequeños electrodos de un área cerebral concreta, sin embargo a pesar de su eficacia, la estimulación carecía de la precisión espacial, temporal y la selectividad celular propias del Sistema Nervioso. En este contexto, la reciente aparición de la optogenética ha revolucionado la forma de estudiar cómo las neuronas funcionan individualmente y/o como miembros de las redes más complejas, y en última instancia, cómo las neuronas controlan el comportamiento. Tal ha sido su impacto en la comunidad científica que la optogenética fue elegida en 2010 como "Método del Año", entre todos los campos de la ciencia y la ingeniería, por la revista de investigación interdisciplinar "Nature Methods". Además, en 2013, Ed Boyden, Karl Deisseroth y Gero Miesenböck, entre otros, recibieron el Premio Mundial del Cerebro por "su invención y perfeccionamiento de la optogenética".

El descubrimiento de las proteínas de membrana procedentes de microorganismos, opsinas, que se activan por luz, ha sido crucial para el desarrollo y explosión de la optogenética. Las opsinas combinan un dominio sensible a determinadas longitudes de onda de la luz y un canal iónico que permite el paso de iones a través de la membrana celular (sodio, potasio, cloro, protones, calcio). Así, la célula que exprese estas proteínas fotosensibles puede modular su potencial de membrana y controlar la señalización celular en respuesta a la luz. Las neuronas se comunican mediante la generación de potenciales de acción. Los potenciales de acción en el sistema nervioso se producen por la rápida afluencia de iones de sodio que revierte el potencial eléctrico dentro de la célula, iniciando una reacción en cadena de la entrada de iones de sodio que se propaga a lo largo del axón, causando finalmente la liberación de neurotransmisores que estimulan o inhiben la producción de impulsos eléctricos en las neuronas vecinas. Dado que que las neuronas se comunican entre sí de esta forma, la posibilidad de activar o silenciar neuronas mediante optogenética y evaluar sus consecuencias en la actividad cerebral resulta muy atractiva para los neurocientíficos. Para ello, se usan técnicas de ingeniería genética que consiguen la expresión selectiva y dirigida de las opsinas en las células diana, es decir, pueden ser expresadas por subtipos de neuronas excitadoras y/o inhibitoras. En este contexto, el uso de una de estas opsinas, canalrodopsina-2 (ChR-2, descrita originalmente en algas), ha facilitado una extensa lista de datos científicos desde el año 2005. ChR-2 se activa con luz azul permitiendo el flujo de cationes a través suyo, despolarizando la membrana celular y generando respuestas activas/potenciales de acción en las neuronas que la expresan (equivalente a una señal de "encendido"). Pocos años después, los científicos reconocieron el potencial de la proteína halo-rodopsina que desencadena

afluencia de iones de cloro cargados negativamente en respuesta a la luz amarilla y por lo tanto hiperpolariza la célula reduciendo las probabilidades de que genere potenciales de acción (señal de "apagado"). Ambas proteínas se pueden introducir simultáneamente en las células diana, lo que permite un control rápido y de gran precisión de "encendido/apagado" con un simple cambio de luz azul/amarillo sin la necesidad de fármacos o productos químicos adicionales. Aunque este campo de la optogenética es relativamente nuevo, ya se han logrado importantes avances en el mapeo de circuitos funcionales en el cerebro; por ejemplo, trazando los procesos neuronales que conectan los dos hemisferios de la corteza cerebral de ratones. Gracias al uso de esta técnica se han descifrado los circuitos neuronales que controlan importantes funciones del cerebro como el sueño, el apetito, la toma de decisiones, la percepción del tiempo o la formación de recuerdos. Otros estudios han aplicado la optogenética para el estudio de patologías del Sistema Nervioso en modelos de ratón. Por ejemplo, usando halo-rodopsina y ChR-2 se han caracterizado los circuitos neuronales específicos activados por la estimulación cerebral profunda, para la que, aunque se utiliza como estrategia terapéutica en pacientes

de Parkinson en etapas tardías de la enfermedad, aún se desconocen los mecanismos neuronales que la subyacen.

La optogenética, actualmente en continuo avance y refinamiento, todavía se enfrenta a desafíos y riesgos importantes para su aplicación biomédica en pacientes; sin embargo, ofrece grandes oportunidades para la investigación básica en neurociencia y representa un marco único para la definición de estrategias terapéuticas en el futuro.

Referencias

1. Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento (<http://www.fbbva.es/TLFU/tlfu/esp/microsites/premios/fronteras/galardonados/2015/biomedicina.jsp>)
2. Boyden ES. A history of optogenetics: the development of tools for controlling brain circuits with light. *F1000 Biol Rep.* 2011;3:11. doi: 10.3410/B3-11.
3. Optogenetics: Controlling the brain with light (<https://www.youtube.com/watch?v=QA67v4vSg00>)
4. Steinberg EE, et al. Illuminating circuitry relevant to psychiatric disorders with optogenetics. *Curr Opin Neurobiol.* 2015 Feb;30:9-16. doi: 10.1016/j.conb.2014.08.004.

Figura. Foto-activación de canalrodopsina-2 y generación de potenciales de acción en neuronas.

