



## Becas colaboración curso 2019/2020

Fecha: 07 Junio 2019

### Vicerrectorado de Investigación, Innovación y Transferencia

Subcomisión de I+D+i

Propuesta del departamento *BIOTECNOLOGIA*

**Núm Proyecto: 2019/02/00012**

#### Responsable

Giraldo Reboloso, Esther

#### E-mail

esgire@btc.upv.es

#### Ext.

#### Título proyecto

ESTIMULACIÓN OPTOGENÉTICA DE PROGENITORES NEURALES COMO MEJORA NEUROREGENERADORA EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES MEDULARES

#### Valoración proyecto

4

#### Descripción proyecto

Actualmente, no existe ningún tratamiento que alivie significativamente la sintomatología tan agresiva que origina una lesión medular (LM). En el tratamiento de la LM se han abordado fundamentalmente tres estrategias terapéuticas básicas: i) NEUROPROTECCIÓN, para reducir el daño secundario en estadios tempranos tras la lesión, ii) REGENERACIÓN, favoreciendo los mecanismos de plasticidad neuronal y recrecimiento axonal; iii) SUSTITUCIÓN del microambiente inhibitorio, creando un ambiente permisivo para el proceso regenerador. La TERAPIA CELULAR ha mostrado capacidad de favorecer los tres fenómenos. El trasplante de células madre/progenitoras derivadas del sistema nervioso central (NPCs) o aquellos de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) han demostrado los mejores resultados en términos de regeneración funcional en modelos experimentales. Las células endimarias (epSPC), alineados formando el canal endimario, constituyen la fuente de NPCs en la médula espinal. Tras una LM éstas proliferan y se activan, migrando e invadiendo la zona de lesión, manteniendo su capacidad de diferenciación multipotente. El trasplante de epSPCs en el tejido lesionado se realiza con dos objetivos: que induzcan una modificación del microambiente que reduzca las barreras a la regeneración o que la promueva, así como que logren integrarse y formar parte del tejido nervioso, fortaleciendo la recuperación funcional.

A pesar del potencial regenerativo de los precursores neurales, es necesario que las células trasplantadas se integren y promuevan circuitos funcionales. En este sentido, la optogenética permite activar o inhibir la actividad neuronal de forma específica y muy rápida. Esta herramienta combina métodos ópticos con métodos genéticos y permite inducir de forma ectópica la expresión de genes que codifican para opsinas microbianas que pueden ser activadas por la luz, y en respuesta a promotores específicos para generar una modificación en determinadas células con alta precisión temporal. La aplicación de la optogenética en el campo de la lesión medular es tremendamente novedoso dado al reciente desarrollo de sistemas de estimulación optogenética fáciles de implantar en el espacio epidural e inalámbricos lo que permite el movimiento libre de los animales. La optogenética tiene un gran potencial para mejorar la LM ya que activaría los mecanismos intrínsecos de regeneración gracias al aumento intracelular de calcio al activar a las neuronas específicas que seleccionemos del circuito, mejoraría la neuroplasticidad de los axones en la zona de la lesión, favorecería la supervivencia de las células trasplantadas y la restauración de los circuitos neurales.

En base a resultados previos del grupo, que demuestran que el trasplante de epSPC mejora significativamente la recuperación de la función locomotora aunque de forma limitada y el beneficio de la actividad neuronal endógena que puede inducirse con herramientas optogenéticas, proponemos estudiar el efecto in vitro de la estimulación optogenética de epSPCs. Los precursores neurales serían infectados con adenovirus (AVV) para introducir opsinas en las epSPCs y poder manipularlas optogenéticamente y estudiar sus efectos sobre la supervivencia celular, proliferación, función neurotrófica y secretora y su efecto sobre la



## Becas colaboración curso 2019/2020

*Fecha: 07 Junio 2019*

diferenciación hacia neuronas, oligodendrocitos y astrocitos.

### **Actividades a realizar por el alumno**

Estudiar el efecto in vitro de la estimulación optogenética sobre epSPC: Para ello el alumno desarrollará cultivos primarios de progenitores neurales en los que se introducirán la expresión canalrodopsina. Esta opsina microbiana se incorpora a la membrana de las células y activará a las células neurales en respuesta a la luz.

El alumno valorará el efecto de la estimulación optogenética sobre la supervivencia celular, proliferación, función neurotrófica, neuritogénesis y diferenciación celular.

### **Horario**

A convenir