



Optogenética e Inteligencia Artificial: hacia una integración funcional en Neurociencia

Sergio Sirotinsky ^[1], Tomas Hadi Acosta Aguilera ^[2]

[1] Universidad del CEMA. Buenos Aires, Argentina.

[2] Universidad del CEMA. Buenos Aires, Argentina.

[1] Correspondence concerning this article should be addressed to investigaciones@ucema.edu.ar

Resumen El presente artículo se centra en la aplicación de la optogenética, una disciplina reciente que combina conocimientos de óptica, ingeniería genética y neurociencia para poder controlar la actividad de las neuronas a través de la luz, con un gran potencial por delante. En primer lugar, se desarrollarán los conceptos principales de la optogenética y se expondrán algunos experimentos realizados que utilizan esta técnica con el objetivo de comprender dónde puede aplicarse y qué tipo de problemas resuelve en la sociedad. En segundo lugar, se identificarán las dificultades y los desafíos que enfrenta en estos días. Finalmente, se intentará comprobar que la inteligencia artificial (IA), una disciplina de la Informática muy en auge actualmente, es un solucionador potencial de gran parte de estos desafíos de la optogenética. Para este trabajo, se utilizarán fuentes primarias, sobre todo publicaciones periódicas, artículos y documentos, empleando una metodología cualitativa, con énfasis en estudios de casos para ejemplificar los conceptos que se vayan abordando.

Abstract This article focuses on the application of optogenetics, a recent discipline that combines knowledge of optics, genetic engineering, and neuroscience to control neuronal activity through light, with great potential ahead. First, the main concepts of optogenetics will be developed and some experiments using this technique will be presented, with the aim of understanding where it can be applied and what types of problems it solves in society. Second, the difficulties and challenges it currently faces will be identified. Finally, an attempt will be made to demonstrate that artificial intelligence (AI), a currently emerging discipline in computer science, is a potential solver for many of these challenges in optogenetics. For this work, primary sources will be used, mainly journals, articles, and documents, employing a qualitative methodology, with an emphasis on case studies to exemplify the concepts being addressed.

Palabras clave: Optogenética, Neurociencia, Ciencia, Tecnología, Innovación, Inteligencia Artificial.

Keywords: Optogenetics, Neuroscience, Science, Technology, Innovation, Artificial Intelligence.

1. Introducción

La *neurología* es la rama de la medicina centrada en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema nervioso, tales como el alzhéimer o el párkinson. A su vez, existe otro concepto, que será de gran uso en este trabajo, que es el de *neurociencia*. Se trata de un campo de estudio que abarca conocimientos de biología, ciencia, informática, psicología y química para estudiar cómo funciona el cerebro y el sistema nervioso, y cómo se relaciona con la conducta y los procesos mentales. Luego, es oportuno marcar la diferencia entre ambos, pues, si bien sus enfoques son distintos, apuntan al mismo objeto de estudio: el cerebro.

Hoy en día, existen muchas disciplinas de la neurología que examinan al sistema nervioso de forma diferente, convirtiéndola en una de las ramas que más curiosidad despierta. Ejemplos de esto pueden ser la neurocirugía, encargada del estudio de las enfermedades que afectan al sistema nervioso y que requieren una intervención quirúrgica en algún momento de su evolución; o la neuropsicología, que estudia la relación entre el cerebro y la conducta, aplicado tanto a cerebros sanos como a aquellos que han sufrido algún tipo de daño. La Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C.) [25] adelantó que cada una de las disciplinas existentes se encuentra constantemente investigando sobre nuevos descubrimientos que contribuyan a la mejora de diagnósticos, tratamientos y refinamiento de conocimientos. Y, actualmente, dado el gran fenómeno de digitalización e innovación tecnológica, están en el mejor momento para hacerlo.

Recientemente, la agencia española de comunicación y relaciones públicas Event Think [1] ha expuesto cómo la intervención de la tecnología, particularmente de la inteligencia artificial (IA), ha revolucionado el campo de la neurología y ha roto con las barreras tradicionales que detenían la evolución, velocidad y suavidad de los tratamientos de las enfermedades del sistema nervioso. Alguno de estos casos son la generación de modelos matemáticos que evalúan cuál es el mejor fármaco contra un virus, tal como fue realizado en [28]; robots, hechos a base de IA, capaces de asistir a personas mayores con problemas neurológicos, como explica [26]; o la fabricación de exoesqueletos que permiten que una persona pueda caminar de forma independiente, luego de lesiones en la médula espinal o afecciones serias, como un ictus avanzado, como detalla [27] en un estudio realizado. A partir de estos ejemplos, se puede inferir que la tecnología es un medio valioso para hallar una solución concreta, óptima y, sobre todo, trascendente, para resolver un problema. Este es el propósito que plantea la Ciencia para propulsar estas nuevas técnicas y soluciones revolucionarias. Si bien hoy en día existen muchas de ellas, el presente trabajo se enfocará en una técnica muy reciente, con mucho potencial y misterio: la optogenética.

Al ingresar luz al ojo, las células fotorreceptoras de la retina (bastones y conos) convierten los estímulos luminosos en señales eléctricas mediante un proceso de transducción. Estas señales son transmitidas primero a las células bipolares y luego a las células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico. Tras un cruce parcial en el quiasma óptico, la información visual continúa hacia el núcleo geniculado lateral (LGN) del tálamo, donde se organiza retinotópicamente antes de proyectarse hacia la corteza visual primaria (V1), ubicada en el lóbulo occipital. En V1 se realiza un primer procesamiento de características visuales como bordes, orientación y dirección del movimiento. A partir de allí, la información se bifurca en dos vías funcionales: la vía ventral, que se extiende hacia la corteza temporal inferior y está especializada en el reconocimiento de objetos, formas y colores (el "qué"); y la vía dorsal, que se dirige hacia la corteza parietal posterior, participando en el análisis del movimiento, la localización espacial y la coordinación visomotora (el "dónde" o "cómo"). Ambas rutas integran información proveniente de diferentes tipos de células ganglionares, principalmente de las vías parvocelular y magnocelular, lo que permite una percepción visual completa y contextualizada [33].

Si la luz por sí sola se ha vuelto nuestro regente, ¿qué tal si se plantea la posibilidad de utilizarla para poder controlar, modificar y generar algo nuevo en un organismo? Jamás se había visto a la luz como un objeto de solución y de nuevos descubrimientos y nunca se había estado ante la presencia de una disciplina con una visión tan ágil para la resolución de problemas, de forma simple. Esta nueva perspectiva, que consiste en ver a la luz como elemento esencial para la vida de todo ser vivo y, ahora, para la resolución de problemas, es el punto de partida de la optogenética.

2. Marco Teórico

2.1 La optogenética y su propósito

Se define a la optogenética como aquella técnica que combina conceptos de óptica, ingeniería genética y neurociencia cuyo objetivo es manipular células específicas del sistema nervioso mediante el uso de la luz. Este juego con las células nerviosas es posible gracias a la inserción de un grupo de proteínas específicas, capaces de responder a los estímulos de la luz, llamadas opsinas. Existen dos clases de opsinas naturales: las microbianas (Tipo I) y las de vertebrados (Tipo II). Las opsinas de Tipo I son utilizadas, normalmente, por los microorganismos hospedadores para la navegación y control de las concentraciones intracelulares de una variedad de iones¹ y el batir de los flagelos. Por otro lado, las de Tipo II se utilizan para la visión y modulación del ritmo circadiano². Algunas opsinas también han sido modificadas genéticamente y sintetizadas para satisfacer una variedad de propósitos. A su

¹ Átomos (o grupo de átomos) que han perdido o han ganado uno o más electrones, y por ende posee una carga eléctrica neta.

² Ciclo natural de cambios físicos, mentales y de comportamiento que el ser humano experimenta en 24 horas.

vez, la diferencia entre las clases de opsinas radica en el tipo de luz al que responden. Por ejemplo, la opsina *canalrodopsina 2 (ChR2)* es capaz de responder a los estímulos provenientes de la luz azul; la *ChrimsonR* es aquella que responde ante los estímulos de la luz roja, y así pueden ir variando.

La luz tiene un comportamiento dual (onda-partícula) y, al aprovechar su conducta como onda, se somete a la opsina al recibimiento de cierta longitud por parte de la luz (según el tipo de luz, se definirá el tipo de opsina). Ante esto, las opsinas actúan como un canal iónico, permitiendo el flujo selectivo de iones, provocando cambios en el potencial de membrana de la neurona (despolarización o hiperpolarización), lo que puede traducirse en un estado de excitación o uno de inhibición. Los iones son muy importantes, ya que intervienen en la generación y en el envío de señales eléctricas entre las neuronas. En resumen, la luz cambia el estado previo de la neurona. De esta forma, lo mejor que trajo consigo la optogenética fue la modificación selectiva de las neuronas. Cuando la estimulación se realizaba mediante la electricidad (sin el uso de la luz y sin la inserción de proteínas específicas), el cambio era inespecífico: no se podía elegir cuáles se quería modificar. Esto ha cambiado. La intervención de la ingeniería genética surge a la hora de capacitar a las células para poder expresar opsinas mediante una transferencia genética. Se utiliza un virus como vector³, junto al ADN codificante de la opsina. En adición, está la manipulación de una fibra óptica con un led para realizar la estimulación óptica [2].

La optogenética se ha vuelto una herramienta reciente muy beneficiosa para el campo de la neurociencia, puesto que permite ahondar en la compleja comunicación presente en las neuronas y ha sido muy útil para prevenir episodios donde se desatan ciertos trastornos neurológicos, como la epilepsia, inhibiendo la actividad de las neuronas desafortunadas, es decir, de las neuronas hiperexcitables responsables de iniciar el episodio epiléptico, o atenuando su actividad tras haberse producido el ataque. Actualmente, se continúan estudiando cuáles son las neuronas específicas que se deben desactivar para prevenir por completo los episodios epilépticos [32].

Se puede encontrar un ejemplo más desarrollado en el caso del párkinson. Se define a este último como una enfermedad caracterizada por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta (SNpc), lo que provoca una significativa reducción de dopamina en el estriado dorsal (caudado y putamen). Luego, cuando aparecen los síntomas motores, típicamente se habrá perdido entre un 60% y un 80% de esas neuronas. En el nivel celular, se observa la acumulación de α -sinucleína⁴ mal plegada formando cuerpos y neuritas de Lewy, que interfieren con la función normal de la neurona. Estos agregados proteicos, junto con la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, conducen a la muerte neuronal. También, hay una respuesta inflamatoria crónica mediada por la microglía y alteraciones en la autofagia, lo que agrava el daño celular. Además de la dopamina, la enfermedad afecta otros sistemas de neurotransmisión, como el colinérgico, serotoninérgico y noradrenérgico, explicando síntomas no motores como depresión, trastornos del sueño, deterioro cognitivo y fatiga. En síntesis, en lo que compete a su desarrollo neurobiológico, el párkinson es una patología neurodegenerativa compleja donde se combinan la pérdida dopaminérgica, los fallos en el reciclaje de proteínas, el daño mitocondrial y la neuroinflamación, todo lo cual altera profundamente la comunicación neuronal.

Chen, Xiong y Zhang [3], a su vez, han definido al párkinson como una degeneración de las neuronas dopaminérgicas⁵ del mesencéfalo, erosionando el circuito neuronal del movimiento. Tras la ausencia de materiales para suministrar dopamina a las neuronas de ácido gamma-aminobutírico estriatales⁶, se pensó en la optogenética como una técnica solucionadora. Primeramente, se extrajeron las neuronas dopaminérgicas de un modelo de ratón de la enfermedad de Parkinson y se utilizó la optogenética como una forma de encender y apagar la liberación de dopamina. Comienzan insertando halorrodopsina (HALO), una bomba inhibidora de cloruro, en células madre embrionarias humanas (hESC) mediante una infección lentiviral y luego diferencian las células en células similares a neuronas dopaminérgicas. La activación lumínica de HALO desencadena una afluencia de iones cloruro y reduce las actividades neuronales, incluyendo la liberación de transmisores y la transmisión sináptica. Los autores

³ En biología, “vector” refiere a ser un “transportador” o “vehículo” de material genético para introducir en una célula. En optogenética, se utilizan vectores “virales” o “no virales”. Los vectores virales refieren a virus genéticamente modificados para que no sean patógenos y puedan llevar la información genética a las neuronas. Los vectores no virales implican electroporación, que es el uso de pulsos eléctricos para introducir ADN en la célula; o bien, también pueden usarse nanopartículas o liposomas, que son sistemas de transporte de ADN mediante cápsulas lipídicas. Los vectores no virales son los menos usados porque son menos eficientes que los vectores virales.

⁴ Proteína neuronal implicada en la regulación de la liberación de neurotransmisores. En el párkinson, su mal plegamiento y acumulación forman los cuerpos de Lewy, contribuyendo a la degeneración de neuronas dopaminérgicas

⁵ Neuronas encargadas de producir y liberar dopamina, ubicadas en dos núcleos del mesencéfalo.

⁶ Neuronas vinculadas al control de nuestro cuerpo, especialmente en la regulación del movimiento voluntario y la coordinación motora.

demuestran una regulación precisa de la actividad neuronal en cultivo, medida en la respuesta al calcio y, especialmente, en la liberación de dopamina inducida por el glutamato o la despolarización.

Para determinar si las neuronas humanas pueden controlarse después del trasplante en ratones con enfermedad de Parkinson, implantan las células en el cuerpo estriado con una cánula de fibra óptica junto al injerto para administrar luz. Los ratones con enfermedad de Parkinson se generan mediante la inyección de una neurotoxina, la 6-hidroxidopamina, en un hemisferio cerebral para destruir las neuronas dopaminérgicas. Los animales suelen girarse hacia el lado de la lesión tras la estimulación con anfetamina y recogen el alimento con la pata ipsilateral. Esto permitió controlar la actividad neuronal sin necesidad de destruir más células. Se pueden observar los efectos de cómo las células injertadas transforman la función motora.

Lo que se observó, entonces, fue el regreso del déficit de los motores del párkinson cuando se “apagaba” el trasplante de estas células dopaminérgicas gracias a la luz que se proyectaba con un canal de fibra óptica, concluyendo cómo la terapia celular puede controlar de forma eficaz enfermedades neurológicas de grave asunto, como lo es el párkinson. La optogenética tuvo un importante rol en esta investigación, que fue el de controlar los circuitos neuronales trasplantados, abriendo puertas a nuevas técnicas quimiogenéticas más precisas para estos casos, incluso.

Otra revelación muy asombrosa ocurrió en el campo de la oftalmología. Muñoz [4] [5] presenta a la optogenética como un método viable para ser aplicado en seres humanos con retinitis pigmentaria, conduciéndolos a su pronta recuperación. Retoma la idea de que la retinitis pigmentaria se trata de un conjunto de alteraciones hereditarias caracterizadas por la pérdida gradual de la visión debido a la degeneración de los fotorreceptores⁷ de la retina. El procedimiento consistió en una inyección intraocular, utilizando un adenovirus⁸ como vector, que contenía la secuencia genética codificante de ChrimsonR. La secuencia inyectada se integró en el ADN de las células ganglionares de la fovea retiniana. Estas neuronas, en condiciones normales, funcionan como intermediarias entre el cerebro y los fotorreceptores que, por definición, son las células que detectan la luz y convierten esas señales luminosas en impulsos eléctricos que las neuronas pueden procesar y utilizar para su intercomunicación. El objetivo recaía en que estas células funcionaran como un fotorreceptor, es decir, que fuesen unas receptoras de la luz.

El paciente debió de implementar unas gafas que convertían las imágenes del mundo exterior en imágenes de un solo tono, de color ámbar. Aunque allí aparece la primera limitación de la investigación y de la optogenética como herramienta solucionadora (el paciente solo puede ver monocolor), se observó que el mismo tuvo una gran mejora, ya que comenzó a ubicar, tocar y contar objetos, tras varios meses de entrenamiento y terapia de recuperación visual, sin la inclusión de efectos secundarios *a posteriori*.

Muñoz [4] [5] afirma que esta investigación adquirió un carácter histórico, siendo la primera operación optogenética realizada en un ser humano y abriendo la búsqueda de nuevas terapias para esta enfermedad, que la sufren, aproximadamente, dos millones de personas en el mundo. A pesar de que presenta limitaciones, como el hecho de ser, por el momento, un caso individual que implicó un proceso de casi un año de duración, de ser solamente aplicable a algunos tipos de ceguera y de la visión monocolor, la investigación es una gran aporte para la apertura de perspectivas terapéuticas y una propulsora para próximos ensayos análogos, que requerirán la emisión y el trabajo con muchísima cantidad de datos, donde allí estarán, una vez más, las soluciones tecnológicas para ayudarnos.

La optogenética se encuentra destinada a un refinamiento recursivo, puesto que la capacidad de selectividad neuronal permite detenerse en una neurona puntual y estudiar los efectos secundarios de la técnica implementada, no dándole a tal técnica sino un enorme potencial para ser aplicada en casos de enfermedades neurológicas cada vez más complejos. Se destaca, como último aspecto introductorio, el estrecho vínculo que esta disciplina forma entre la neurociencia y la neurología. Habiendo definido en el bloque introductorio tanto a la neurociencia y a la neurología, con sus diferencias delineadas, se puede concluir que la neurociencia permite describir quién es la optogenética, mientras que la neurología permite describir en dónde puede resolver problemas.

2.2 Limitaciones actuales de la optogenética

Sin embargo, al ser una disciplina tan reciente, se abre una gran incertidumbre con respecto a los desafíos que enfrenta actualmente, y que podría padecer, si es que se amplifica y se complejiza. Esto no es una excepción, ya que toda herramienta que se incorpora a la investigación científica se enfrenta a muchos obstáculos que debe

⁷ Células especializadas del ojo que detectan la luz y la convierten en señales eléctricas que el cerebro interpreta como imágenes.

⁸ Virus sin envoltura, con ADN de doble cadena, que puede infectar células humanas y animales. En biotecnología, se utiliza como vector viral, es decir, para introducir genes en células. Se da en terapias genéticas y, por supuesto, en optogenética.

resolver. Por ende, es oportuno considerar el análisis de los retos de la optogenética y proporcionar posibles soluciones a los mismos.

2.2.1 Problemas éticos

Dentro de los desafíos más habituales que enfrenta la optogenética, se encuentran los de índole ética. Al tratarse de una disciplina relativamente reciente, muchas de sus aplicaciones experimentales son objetos de cuestionamiento, teniendo en cuenta las nuevas agendas internacionales y la preocupación de las generaciones recientes por la forma de llegar a un resultado científico, especialmente cuando la tecnología está involucrada.

La optogenética clínica, aunque se perfila como una técnica revolucionaria, presenta importantes limitaciones y riesgos que deben evaluarse con cautela antes de su aplicación en humanos. En primer lugar, requiere ingeniería genética para expresar opsinas en neuronas, utilizando vectores virales que conllevan riesgos asociados a la terapia génica, como respuestas inmunológicas adversas, toxicidad o inestabilidad en la expresión de las opsinas a largo plazo. A diferencia de la terapia génica tradicional, en la que se busca reparar información genética defectuosa, en la optogenética las opsinas funcionan como herramientas para controlar las neuronas mediante luz, lo que introduce un potencial de uso no terapéutico que despierta inquietudes éticas adicionales [19].

Además, la técnica implica manipulación directa de la actividad cerebral, lo que podría generar efectos no deseados, tales como cambios en la personalidad, alteraciones en la agencia o el riesgo de que la intervención busque mejorar, en lugar de restaurar, funciones cognitivas o motoras [19]. Un aspecto particularmente preocupante es la posibilidad de manipulación encubierta, dado que, una vez que las neuronas expresan opsinas, podrían ser activadas por fuentes externas de luz de suficiente intensidad. Esto expone a los pacientes a una vulnerabilidad única, ya que se podrían inducir patrones de actividad neuronal que produzcan efectos motores o cognitivos perjudiciales sin que el individuo sea consciente de ello.

La viabilidad a largo plazo de la técnica sigue siendo incierta. Se desconoce si las opsinas permanecen estables durante años —como requerirían terapias prolongadas, comparables a la estimulación cerebral profunda eléctrica (eDBS)— o si su activación crónica produce daño neuronal, plasticidad aberrante o cambios estructurales en los circuitos cerebrales. De hecho, la mayoría de los estudios preclínicos se han realizado en periodos de pocos meses, y existen indicios de que podrían darse cambios morfológicos relacionados con la edad en las neuronas que expresan opsinas.

Por otra parte, la invasividad es una limitación clave. Aunque la administración de luz puede llegar a realizarse de forma no invasiva, la inyección intracraneal para introducir el vector viral es un procedimiento quirúrgico que implica riesgos. Frente a esto, Felsen y Blumenthal-Barby [19] destacan la necesidad de comparar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la optogenética con alternativas ya establecidas y aprobadas, como la eDBS, que es eficaz y segura en múltiples indicaciones. La optogenética solo sería justificable si demuestra una ventaja significativa o un riesgo igual o menor en pacientes donde la eDBS no sea viable, por ejemplo, en casos con anomalías estructurales que impiden una correcta colocación de electrodos.

En conjunto, estas limitaciones, que abarcan riesgos genéticos, invasividad quirúrgica, potencial de manipulación encubierta y efectos desconocidos a largo plazo, delinean el marco necesario para abordar los problemas éticos y normativos que rodean la aplicación clínica de la optogenética.

En lo que compete a la aplicación de la optogenética neuronal en la medicina, se debe tener en cuenta cómo afecta la implementación de estas tecnologías en la autonomía del paciente, como se ha expresado implícitamente. Es oportuno, luego, incorporar nociones bioéticas. Faltus, Freise, Fluck y Zillmann [6] nombran a estos aspectos como las consideraciones médico-éticas. Los autores explican que cumple con estas consideraciones si el cerebro humano en el que se instauró esta tecnología conserva su personalidad, autonomía y libertad, pudiendo definir, a su vez, qué puede ser y qué no puede ser una intervención terapéutica. Teniendo en cuenta los tipos de enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar con la optogenética, no estaría correcto, según los autores, anularle la autonomía como paciente a quienes padecen dichas enfermedades. Al contrario, este principio de autonomía debe preservarse [6]. A partir de esto, se puede derivar un argumento a favor del respeto por las decisiones autónomas en tratamientos nuevos y de alto riesgo, incluso si estos son vistos con escepticismo por los médicos expertos en ciertas circunstancias. En adición, se debe saber si las acciones realizadas por los médicos e investigadores son compatibles con el principio de beneficencia, es decir, los objetivos de la investigación deberían implicar el no sufrimiento en el paciente sobre el que se aplicarán los resultados consolidados, reexplorando la relación de la optogenética neuronal con el principio de justicia. Parte de la esencia humana es percatarse de que lo justo para el hombre es todo aquello que lo beneficia.

La optogenética neuronal plantea desafíos éticos significativos en torno al uso de animales en investigación. Los autores señalan que los experimentos con animales no son opcionales si se busca transferir los avances básicos de esta técnica hacia aplicaciones en humanos; la cuestión central es cómo evaluar y justificar éticamente estas prácticas. Este debate se da en un contexto donde las perspectivas éticas han evolucionado: se pasa de una moralidad antropocéntrica —que otorga valor moral solo a los humanos— hacia visiones biocéntricas y utilitaristas que reconocen derechos y valor intrínseco a los animales y a la naturaleza. En este marco, se plantea la necesidad de equilibrar los intereses humanos con los de los animales, evaluando el grado de sufrimiento que las intervenciones podrían causar, tanto a nivel físico como psicológico. Asimismo, se discute qué beneficios reales y transferibles aporta la investigación con animales en optogenética y se recomienda seguir desarrollando alternativas éticas, como el uso de organoides⁹, que podrían reducir o reemplazar la necesidad de experimentación animal [6].

Los autores destacan la escasez de intervención de organismos internacionales, como la Unión Europea (UE), en la formulación de fundamentos judiciales y éticos para las investigaciones médicas que tratan con organoides neuronales. Además, tienen en cuenta que, de los derechos fundamentales establecidos por la UE, se encuentra aquel que determina que aquellos derechos que tienen voz y valor son los de un humano recién nacido, en adelante. Según lo planteado, estos organoides neuronales no están “protegidos” por estos establecimientos, puesto que no conforman a un humano recién nacido. En consecuencia, debe derivarse del Derecho Nacional la cuestión de si estos organoides deben ser tratados como objetos simples, debido a la falta de enfoque que, por el momento, presenta el Derecho Internacional.

Retomando la experimentación optogenética en seres vivos, la UE exige la potestad de permisos que habiliten al investigador a trabajar con animales, especificando, de forma cabal, todos sus propósitos, científicamente cimentados. Debido a los procedimientos parcialmente invasivos, se puede asumir, incluso tras un examen sumario, que tales estudios en animales vivos son experimentos con animales según lo definido por la ley. La implantación de organoides cerebrales con transformaciones optogenéticas en estos seres representaría un caso especial de investigación optogenética desde la perspectiva actual. Sin embargo, teniendo en cuenta la base legal de tales organismos internacionales, esto constituiría experimentos con animales en el sentido legal. En conclusión, debe especificarse si son suficientes las formas actuales en las que se permite, prohíbe o monitorean estas pruebas, en cuanto a la protección de los animales, a pesar del poco efecto legal que esto presente, a largo plazo, debido al escaso desarrollo tanto en el plano legal como en la optogenética.

El último aspecto para desarrollar es aquel que refiere a la aplicación de la optogenética en humanos, pudiéndose identificar tres subaspectos. El primero refiere a la legalización de los equipos médicos adecuados, ya que estos deben cumplir con ciertas reglas para poder ser comercializados. La Regulación de los Equipos Médicos (MDR) toma, como base para estos reclamos, el riesgo salubre que los dispositivos pueden generarle al paciente que interactúa con los mismos. A su vez, también se pueden clasificar a los dispositivos como invasivos, no invasivos, implementables y no implementables. Los implementables, como las micro LEDs son considerados de alto riesgo debido al contacto masivo que tiene con él la región neuronal del cerebro. Por ende, esta clase de dispositivos tendrían muchas más dificultades a la hora de pasar por la evaluación para su comercialización. En contraste, los dispositivos no invasivos tendrían muchas menos adversidades para ser considerados. Según el estado actual, los dispositivos optogenéticos que tienen contacto directo con el sistema nervioso central se clasifican regularmente como dispositivos médicos de la clase de riesgo más alta (clase III), debido a su invasividad y posible impacto. Dentro del marco del procedimiento de evaluación de conformidad establecido por el Reglamento de Dispositivos Médicos (MDR), estos dispositivos deben cumplir con los requisitos más estrictos. En contraste, los dispositivos no invasivos para estimulación optogenética suelen asignarse a las clases IIa o IIb, las cuales están sujetas a requisitos menos rigurosos para la revisión de la documentación técnica en comparación con la clase III [31]. Sin embargo, en todos los casos, la participación de una autoridad supervisora acreditada es obligatoria para dispositivos de clase IIa, IIb y III. Por otro lado, la realización de una investigación clínica conforme al artículo 61(4) del MDR es, en principio, obligatoria únicamente para dispositivos implantables y para aquellos clasificados en la clase III.

El segundo aspecto está vinculado a las modificaciones genéticas de las células para que respondan a la luz. En humanos, estas modificaciones están estrechamente relacionadas con la parte legal de la industria farmacéutica y genética y, a diferencia de las realizadas en animales, el plano legal de la ingeniería genética no las respalda. Esto resulta de gran relevancia, sobre todo, para poder comprender en su totalidad la razón por la que se

⁹ Estructura de tres dimensiones, que se cultiva *in vitro* a partir de células madre, que imita, de forma parcial, la organización y funciones de un órgano real. En el contexto de la optogenética, se proponen como alternativa ética para reducir la experimentación en animales, al permitir estudiar circuitos neuronales sin recurrir a seres vivos.

suele experimentar con animales, para luego refinar los procedimientos y ajustarlos para que sean beneficiosos en cuanto a tiempo, precio, y a leyes, por lo recientemente visto.

Por último, el tercer aspecto se trata del consentimiento informado, ya que es de suma importancia que el paciente esté lo suficientemente notificado sobre su diagnóstico y tratamiento, y tenga la libertad necesaria para tomar una decisión, ya sea a favor o en contra de toda clase de intervención, lo que en neurología se lo conoce como autodeterminación. Parte de la información que el paciente debe recibir es aquella sobre la característica de irreversibilidad que la optogenética presenta. Las modificaciones genéticas y, posteriormente, neurológicas, no son reversibles en lo absoluto. Esto acompaña por completo al paciente, y lo lleva a un pensamiento totalmente binomial a la hora de considerar la intervención.

Una vez considerados los aspectos previamente mencionados, resulta evidente la necesidad de profundizar en la relación entre el derecho y la optogenética. Si bien es muy reciente, y se precisa mayor claridad y deducción para definir qué es una oportunidad y qué es un riesgo, cuanto antes se logre este esclarecimiento, mejor será para su adecuada implementación.

2.2.2 Problemas tecnológicos

Era previsible que la optogenética enfrentara desafíos tecnológicos. Desde un enfoque más intuitivo, puede entenderse que esta disciplina interactúa de forma continua con instrumentos altamente especializados que presentan fallas y limitaciones muy particulares y complejas. Por esta razón, requieren del saber de una persona muy avezada en ello, por lo que la optogenética, al igual que cualquier campo científico, también es de difícil acceso para quienes se inician laboralmente en la ciencia.

Zalocusky, Fenno y Deisseroth [7] identificaron cinco aspectos claves por los que la optogenética presenta desafíos de categoría tecnológica. El primero obstáculo refiere a la dificultad que tiene para dirigir las opsinas hacia estructuras particulares dentro de las neuronas. Actualmente, no es posible seleccionar partes específicas de las neuronas, como las dendritas o axones, lo que limita la capacidad de controlar las funciones neuronales a través de la luz. De esta manera, los autores proponen la producción de estrategias de traslado subcelular más avanzadas, que permitan dirigir a las opsinas hacia compartimientos más específicos de las células neuronales. El hecho de la dirección de las opsinas hacia los axones, por ejemplo, amplifica los trabajos de investigación, bifurcándolos en trabajos con objetivos de proyección, o bien de mapeo funcional, que consiste en activar axones de paso, además de transportar las opsinas a regiones específicas, concluyendo que cualquier innovación que involucre esta redirección de opsinas será altamente valorada.

La segunda limitación tecnológica se relaciona con fenómenos ópticos y de conducción neuronal. Durante la estimulación optogenética de axones, puede generarse un impulso antidrómico, es decir, un potencial de acción que viaja en dirección contraria al flujo normal, desde el axón hacia el soma. Esto puede activar colaterales axónicas y neuronas que no son el objetivo del experimento, dificultando la selectividad cuando se busca excitar únicamente una proyección definida espacialmente. Aunque en ciertos casos esta activación antidrómica resulta útil (por ejemplo, para estudiar la conectividad completa de una neurona), en otros contextos representa una complicación experimental. El desarrollo de estrategias ópticas más precisas y robustas, que no requieran soluciones farmacológicas complementarias, permitiría minimizar este efecto no deseado [7].

El tercer desafío tecnológico está vinculado con las técnicas de iluminación y escaneo para tomar las riendas de la conducta neuronal, durante el proceso de experimentación. Las estrategias de suministro de luz volumétrica¹⁰ mejoradas, de alta velocidad y con resolución unicelular, serían de gran valor. Esto se debe a que las poblaciones de células (incluso dentro del tejido cerebral de los mamíferos intactos) podrían reclutarse optogenéticamente con cualquier extensión requerida de sincronía o asincronía, es decir, al mismo tiempo o en una forma más despersonalizada¹¹. [7] proponen como ejemplo cuestiones de dinámica y comportamiento de circuitos de mamíferos que han implicado típicamente el control optogenético sincrónico de poblaciones celulares enteras genéticamente dirigidas a través de dominios espaciales de escala milimétrica. Los casos incluyen estudios de transiciones sueño-vigilia, circuitos parkinsonianos, ritmos gamma, comportamiento alimentario, olfato, agresión y consolidación de la memoria. Implementar estos métodos que, en su conjunto, entregan longitudes de onda en un

¹⁰ Representación de la luz en tres dimensiones, especialmente cuando interactúa con partículas en el aire, que hacen visible el volumen o el "recorrido" del haz de luz.

¹¹ Implica, por ejemplo, tomar una muestra aleatoria, lo que abre a la implementación de técnicas estadísticas, lo que abre a la implementación de técnicas de automatización con Machine Learning, como otro ejemplo, a su vez.

volumen tridimensional, podrían ir más allá de la iluminación de un solo fotón. La iluminación optogenética de dos fotones podría proporcionar una herramienta diferente para manipular células individuales o múltiples genéticas y espacialmente dirigidas con alta resolución temporal durante intervalos sostenidos y dentro de volúmenes de tejido intactos. Esta técnica sería, entonces, capaz de delinear y definir componentes que funcionan en concierto para generar dinámicas o para definir el comportamiento del circuito.

El anteúltimo obstáculo implica la demanda de estrategias que permitan la aplicación de la optogenética a especies o tipos celulares que no pueden ser tratados genéticamente. Esto también está ligado a la creación de virus u otros vectores que cumplan con la función de transportar herramientas y que, también, posean capacidades de recombinación y reutilización. Por último, se adiciona la generación de instrumentos que promuevan la expresión de las herramientas optogenéticas en la región neuronal, a partir de identidades genéticas dadas.

Como última limitación tecnológica identificada, se encuentra el ajuste necesario de las herramientas y técnicas de cableado retrógrado y anterógrado, es decir, dirigidas a células que proyecten o reciban proyecciones hacia/desde una región particular. Esto aumentaría mucho la eficiencia del control optogenético general. Además, resulta muy necesario para poder identificar tanto los patrones de cableado cerebral, como los de proyección de células optogenéticamente reguladas y de actividad cerebral globales, provocados por el control cerebral optogenético sobre una población objetivo. Esto se debe a que los métodos actuales, a pesar de hacer efecto, son bajos en resolución y calidad, como la resonancia magnética funcional optogenética.

A esta idea básica se le puede atribuir, además, la búsqueda de que los componentes neuronales aprovechen de forma más eficiente las herramientas optogenéticas introducidas, se adentren en ellas, y trabajen con las mismas de manera más autónoma. Si se le suma el hecho de ser monitoreadas, los investigadores podrían convertirse en meros espectadores, aunque sea solo por un breve momento, durante la experimentación.

2.2.3 Problemas genéticos y biofísicos

Este bloque abarca los desafíos que la optogenética tiene actualmente en cuanto a la manipulación de componentes genómicos¹² y biofísicos¹³. Tratar con unidades celulares es una tarea muy compleja que requiere, como se mencionó previamente, de la utilización de herramientas sofisticadas y avanzadas. Particularmente, se hará referencia a desafíos que enfrentan los biólogos microbianos y los biofísicos especializados en la manipulación y generación de proteínas. Según Zalocusky, Fenno y Deisseroth [7], existen cuatro limitaciones claves que la optogenética presenta.

La primera de ellas se trata de la búsqueda de una mejora en las herramientas de ingeniería. Para poder ahondar y facilitar la comprensión de los sistemas biológicos, es necesaria la confección de herramientas genómicas y de nuevos módulos optogenéticos sensibles a la luz. Uno de los grandes anhelos de los especialistas es utilizar, en su totalidad, la luz infrarroja, ya que, en tal caso, no solo permitiría la penetración de la luz a un mayor alcance a partir de un valor de irradiancia dado, sino también reduciría su dispersión y promovería un canal de control bastante completo. La intervención de la luz infrarroja ha sido previamente utilizada en experimentos optogenéticos, sin la opsina a incluir, pese a tener aún limitaciones físicas para fotoreceptores retínicos. Diseñar estas herramientas nuevas o conocidas para espectros de acción reducidos (y desplazados) permitiría una separación más limpia de los canales de control. Además, esto posibilitaría la reducción de canales de control que se utilizan, previniendo mutaciones que generen propiedades de absorción, o bien bloqueen el acceso a estados específicos de las regiones neuronales donde se está interviniendo.

La segunda limitación trata de la confección de bombas¹⁴ sensibles a la luz y de canales. Diseñar sensores de luz optogenéticos, una mayor eficiencia cuántica, mayor sensibilidad lumínica y el incremento de los efectos biológicos provocados por moléculas proteicas sería valioso para reducir las irradiancias que se dan al experimentar, en profundidad, sobre una estructura de volumen tisular, y para erradicar imprecisiones experimentales, como el aumento excesivo de la temperatura con la que se regulan los componentes optogenéticos introducidos. Otro aporte valioso sería el desarrollo de un canal inhibidor, de carácter optogenético, eléctricamente potente. Esto se debe a que las herramientas optogenéticas no son del todo efectivas para estas actividades y requieren de una rápida

¹² Relativo a la genómica, disciplina biológica que estudia el genoma de los organismos: estructura, función, evolución y edición.

¹³ Relativo a la biofísica, disciplina biológica que estudia los procesos biológicos usando los fundamentos de la Física, analizando cómo los fenómenos físicos afectan a los organismos y seres vivos.

¹⁴ “Bombas” refiere a “proteínas”.

habilitación de la generación de la hiperpolarización¹⁵ de la opsina, y/o la biestabilización de las herramientas optogenéticas, concluyendo con el propósito principal de poder inhibir neuronas sin necesidad de iluminar de forma constante.

La tercera abarca la preocupación por controlar los efectos de las opsinas al ser introducidas. Manipularlas de forma constante a través de la luz produce un efecto de calentamiento que puede alterar la actividad neuronal, incluso en células inexpressivas. Para eso, se instauraron protocolos para regular la actividad realizada con la luz y cohortes experimentales, donde se permite otra forma de ensayar sobre los animales, mediante opsinas que no tengan la capacidad de expresión. Esta clase de restricciones también permite corregir las percepciones del animal ante la actividad lumínica. Además, la sobreexpresión de proteínas externas puede causar alteraciones en la estructura, la función o la supervivencia de las células huéspedes, y las opsinas no son una excepción para esta regla. A pesar de esto, los métodos optogenéticos proporcionan intrínsecamente un medio poderoso para controlar dichos efectos al permitir la evaluación de la fisiología o el comportamiento con la luz encendida y apagada en cada sujeto experimental. Esta técnica garantiza un comportamiento normal en el mismo animal prácticamente al mismo tiempo. Esta sobreexpresión de proteínas de control en animales experimentales paralelos, también, permite al investigador asegurarse de que los efectos de la luz no se observen solo porque el animal o tejido se encuentra en un estado inusual impuesto por la expresión de opsinas de manera independiente a la activación óptica.

El cuarto y último desafío presente en esta categoría tiene que ver con la señalización bioquímica¹⁶ reclutada de forma optogenética. En adición al diseño de bombas lumínicamente sensibles y de canales, la expansión continua de este tipo de señalizaciones bioquímicas es un asunto que requiere una atención más notoria, particularmente a las estrategias para reclutar vías de señalización modulares y fácilmente programables, para mejorar la especificidad, ampliar la banda de respuestas espectrales y la adaptación a clases adicionales de cromóforos vivos. Por otra parte, los dominios¹⁷ lumínicamente sensibles están siendo agregados a un mayor número de receptores e incluso a proteínas intracelulares con funciones señalizadoras. De esta manera, los autores ven la promesa de la optogenética para expandirse y dominar los estudios que ahondan en las señalizaciones celulares, algo que va mucho más allá del estudio de la actividad neuronal.

3. Metodología de Trabajo

La aplicación de una metodología de enfoque cualitativo ha sido fundamental para el desarrollo del trabajo. Se recompilaron diferentes artículos y documentos que evidencian que muchas de las limitaciones de la optogenética pueden ser abordadas y solucionadas mediante el uso de herramientas provenientes de la inteligencia artificial (IA). Las fuentes primarias consultadas constituyen una breve síntesis de los elementos del presente trabajo.

A su vez, la metodología empleada consistió, en primer lugar, en investigar sobre aplicaciones de la IA en experimentos optogenéticos. Se procedió a describir la problemática y los objetivos a solucionar, teniendo en cuenta que esta información resultará más accesible una vez presentado el marco teórico. Posteriormente, se analizaron los resultados y se vincularon con alguna de las problemáticas previamente mencionadas con el fin de visualizar el potencial que puede haber si estas dos disciplinas deciden integrar un mejor futuro en el campo científico.

Entre las tecnologías revisadas, se destacan el aprendizaje automático, el diseño de opsinas, las técnicas de estimulación neurológica, la confección de algoritmos para el análisis de datos y predicción, y técnicas de optogenética en general, con un bonus tecnológico que potencializan aún más sus resultados y su futuro impacto.

¹⁵ Implica estimular la opsina para que lleve a la neurona particularmente a un estado de inhibición.

¹⁶ Se trata de un proceso por el cual las células transmiten señales a través de moléculas mensajeras, como hormonas, neurotransmisores o factores de crecimiento, para poder coordinar respuestas biológicas. Estas señales son detectadas por receptores celulares y desencadenan una serie de reacciones intracelulares que permiten a las células adaptarse a cambios en su entorno o regular funciones específicas.

¹⁷ En este contexto, un dominio es una unidad que permite a la proteína interactuar con otras moléculas, y son elementales para la transducción de señales.

4. Resultados

4.1 Inteligencia artificial y optogenética para comprender mejor el funcionamiento de la dopamina

Kutlu, Tat, Christensen, Zahcry y Calipari [8] detallan la realización de un experimento en el que se aplica aprendizaje automático para revelar una mayor cantidad de información sobre la molécula de la dopamina. Esto habilita la posibilidad de tratar de manera diferente las adicciones y las afecciones psiquiátricas en un futuro. [8] explican que, en la neurociencia, existe un concepto llamado “teoría del error de predicción de recompensa”, el cual postula que las neuronas de dopamina señalan un error de predicción que es la diferencia entre las recompensas recibidas y las predichas. El error de predicción positivo ocurre cuando las neuronas se activan con más recompensa de lo previsto, mientras que uno negativo ocurre cuando presentan menos recompensa y, por ende, una actividad deprimida. Las drogas adictivas pueden generar, potenciar y apoderarse de la señal de recompensa de la dopamina y dar como resultado efectos no controlados de la dopamina sobre la plasticidad neuronal. De esta manera, el mensaje de error de predicción puede servir como una señal poderosa para el comportamiento y el aprendizaje.

La optogenética no solo fue una herramienta muy útil para este experimento, sino que sirvió de base para su realización. Particularmente, se usó la opsina Chrimson para registrar la liberación de dopamina mientras se estimulaban los terminales, y se empleó canalrodopsina (ChR2) para la excitación optogenética de las terminales de dopamina en un grupo separado de ratones. Mediante el aprendizaje automático, se generaron máquinas de vectores de soporte para definir si la dopamina ubicada en el área del cerebro del núcleo accumbens (NAc) de los ratones predijo su comportamiento. Este algoritmo ayudó a los investigadores a analizar en profundidad los datos, pudiendo demostrar que la liberación de dopamina solo se ajusta a las predicciones de errores de predicción de recompensa en un subconjunto de escenarios de aprendizaje. Lo más valioso de este trabajo es que se logró romper la barrera que imponía la teoría de los errores de predicción, concluyendo que la dopamina no solamente se estimula en contextos de recompensas, sino también en contextos de prominencia percibida.

Este estudio resulta de gran importancia para poder comprender mejor el comportamiento de la dopamina y las teorías de la señalización. La autora expone el impacto que esto puede tener en la psicopatología para estudiar en profundidad, por ejemplo, las cogniciones anormales, los trastornos psicológicos o las disfunciones conductuales. Más poderoso se vuelve aun cuando se entiende que también es aplicable para tratar a personas que sufren de adicción a las drogas. La implementación de la IA a esta clase de estudios mejora las técnicas de señalización que la optogenética ha estado solicitando. Y, dicho y hecho, no solamente fue un breve estudio de cierta actividad neuronal, sino que se trata de grandes cantidades de datos procesados en tiempo real, con la oportunidad de expandirse en otras disciplinas complejas, como lo puede ser la psicología, permitiendo que sea más accesible para los investigadores y especialistas en optogenética, implementando cada vez menos equipos, pero herramientas de IA muy eficientes que pueden llegar a desarrollar muchas más cosas en menor tiempo. Este análisis de datos avanzado con IA permite, incluso, extraer mayor información de experimentos más pequeños, minimizando la cantidad de sujetos requeridos, sellando una primera grieta formada entre la optogenética y la ética. Este estudio aporta una resolución interesante a los problemas biofísicos y genómicos de la optogenética. Puntualmente, se hace referencia a la necesidad de modular mejor la señalización bioquímica. A partir de este caso, se puede concluir y afirmar que el *Machine Learning* facilita el análisis de grandes cantidades de señalización neuronal, lo que permite ajustar la estimulación optogenética con mayor precisión y menores efectos colaterales.

4.2 Inteligencia artificial y redes de fibra óptica: mejoras en el hardware optogenético

La implementación de IA en la confección de redes de fibra óptica ha significado un aporte muy valioso. La fibra óptica es una estructura que es popularmente conocida gracias a su capacidad de proveer internet, reemplazando el cableado tradicional del *router*. En la fibra óptica, la IA ha mejorado su desempeño en cuanto a monitoreo y mantenimiento predictivo. En un contexto fuera del optogenético, se lograron reducir drásticamente los costos en recursos económicos y humanos gracias a la automatización de procesos. Y, cuanto mejores sean estos procesos, mayor cantidad de datos se pueden gestionar con menos esfuerzo a largo plazo tomando decisiones a mayor velocidad y realizando mejores diagnósticos y conclusiones, permitiendo así distinguirse en el ámbito según donde esto sea aplicando.

Para la optogenética, esto puede resultar un gran avance, ya que optimizar y automatizar las herramientas de *hardware* que requiere esta técnica resolverían los problemas que enfrenta. En primer lugar, ayudaría a nivel económico, ya que reduciría costos y sería más accesible para aquellas personas interesadas en su estudio o emprendimiento. En segundo lugar, contribuiría a nivel ético al incrementar la probabilidad de extraer muchos más

datos para realizar un mejor diagnóstico sin probar un procedimiento varias veces en un mismo animal, arriesgándolo a que su salud física o psíquica se vea perturbada. Finalmente, con respecto al nivel biológico, las opsinas trabajarían de manera más eficiente, puesto que su reutilización se vería decrementada, evitando ineficiencias a la hora de arrojar los resultados.

Además, los sistemas de iluminación podrían ser más precisos y adaptativos al responder a señales neuronales complejas en tiempo real, optimizando la estimulación de neuronas específicas. Mientras más datos se procesen, más cerca se estará de adquirir identidad en esta etapa de transformación digital. A partir de esto, trabajar con redes de fibra óptica, en cualquier contexto, se ha vuelto una tarea mucho más rentable, eficiente, escalable, sustentable y segura.

Por último, es oportuno mencionar la solución que proporciona la aplicación de IA en el hardware optogenético, a algunos tipos de limitaciones de la optogenética. Con respecto a aquellas de carácter ético, la automatización y optimización de hardware mediante IA permite obtener más datos con menos experimentos realizados en animales, reduciendo su uso y, sobre todo, su sufrimiento, haciendo de la optogenética una disciplina vista de otra forma, una mucho más prometedora y enriquecedora. En cuanto a las limitaciones tecnológicas, se mencionó, en aquel bloque, la necesidad de mejorar la resolución con técnicas de escaneo. Luego, según lo visto en este apartado, se puede concluir que la IA permite una calibración más precisa y adaptativa de los sistemas ópticos, aumentando aún más la resolución y, principalmente, la eficiencia.

4.3 Machine Learning aplicado al diseño de canalrodopsinas para generar mejores diagnósticos

Bedbrook, Yang, Robinson, Mackey, Gradinaru y Arnold [9] implementaron *Machine Learning* (ML) para la confección de un modelo estadístico que permitiera diseñar canalrodopsinas (ChR) altamente eficientes, donde la entrada de datos resultara de la secuencia y la información estructural de una variante dada de ChR, para luego predecir sus propiedades funcionales. Según los autores, estos modelos utilizan datos de entrenamiento para aprender cómo la secuencia y los elementos estructurales se relacionan con la función de ChR. A partir de esto, el modelo es utilizado para predecir el comportamiento de variables de ChR no probadas.

Los resultados, en primer lugar, mostraron que los modelos entrenados predicen con precisión las propiedades de secuencias de ChR no probadas. Aplicado a un caso real, los modelos facilitaron el diseño de 30 variantes de ChR diseñadas con características específicas, adquiriendo sensibilidad lumínica y fuerza de fotocorriente sin precedentes. Estas variantes fueron utilizadas en el cerebro de mamíferos, evidenciando el potencial del modelo cuando se manifiesta la activación neuronal con mínima invasión, a través de la administración de transgenes¹⁸, utilizando un virus adenoasociado¹⁹ diseñado. Los modelos, además, fueron entrenados con datos de fotocorriente, sensibilidad a la longitud de onda y cinética de las variantes de ChR, con el objetivo de optimizar los ChR y sus propiedades en cuanto a sensibilidad a la luz, la intensidad de la fotocorriente y las características cinéticas; aspectos relevantes para la regulación de la actividad neuronal. Este estudio, a pesar de su complejidad técnica, aporta avances significativos en el campo de la optogenética al solucionar varios problemas previamente mencionados como, por ejemplo, el control de las opsinas introducidas y la formulación de técnicas para el traslado subcelular de las mismas.

Intuitivamente, siendo este uno de los experimentos más complejos, de todos los expuestos, implica que los problemas que resuelven son, a su vez, también complejos. Como un problema de tipo biofísico y genómico, se identificó la sobreexpresión de proteínas externas, alteraciones celulares y calentamiento por luz. Y, como otro tipo de solución, a partir de este estudio, se destaca la reducción de la intensidad de la luz requerida, optimización de protocolos y minimización del daño celular, a partir de este análisis predictivo con IA y el diseño eficiente de opsinas.

Por último, se debe tener en cuenta el aporte que este diseño prometedor de opsinas realiza en cuanto a resolver las limitaciones optogenéticas de índole tecnológica. Dada la dificultad para dirigir las opsinas a estructuras neuronales específicas, es grato considerar que el *Machine Learning* permite diseñar variantes de opsinas con propiedades más precisas, mejorando su sensibilidad lumínica y control, lo que indirectamente facilita su ubicación

¹⁸ Gen que se transfiere de un organismo a otro, ya sea de forma natural, o mediante ingeniería genética

¹⁹ Virus no patógeno para los humanos, utilizado ampliamente como vector en terapias génicas debido a su capacidad para infectar células humanas sin causar enfermedades.

a nivel subcelular. En cuanto a la falta de herramientas para especies o células no modificables genéticamente, pensar en el diseño predictivo de nuevas variantes podría generar opsinas compatibles con más tipos de células.

4.4 Inteligencia artificial y espectroscopía infrarroja: otras consideraciones

Al continuar considerando soluciones a los problemas optogenéticos, se abre la posibilidad de hallar analogías entre diferentes estudios científicos. En este contexto, [10] presentaron un hallazgo significativo realizado en el mes de julio que generó un gran impacto positivo en la frontera ciencia-tecnología. El estudio consistió en un análisis de sangre utilizando una sola gota, a partir de la implementación de la luz infrarroja e inteligencia artificial. En cuestión de minutos, el uso de una gota de sangre permitió arrojar información exhaustiva y detallada, marcando un avance muy asombroso en este campo.

[10] definen a la espectroscopía infrarroja como aquella que emplea la luz infrarroja para analizar la composición molecular de las sustancias, pudiéndolo pensar como una “huella dactilar” que es entregada a las moléculas por una máquina llamada espectrómetro. Si se aplica, por ejemplo, a biofluidos, como el plasma sanguíneo, puede ser eficiente para revelar información sobre las señales moleculares, siendo esto muy útil para realizar diagnósticos médicos con mayor precisión.

El estudio consistió, en primer lugar, en la toma de 5000 muestras de sangre en diferentes individuos. Estas se analizaron para obtener sus huellas moleculares gracias a la aplicación de la luz infrarroja, y, finalmente, fueron procesadas mediante aprendizaje automático, además de ser correlacionadas con datos médicos. Este algoritmo no solo permitió detectar diferentes enfermedades, incluso si se manifestaban en forma individual o en simultáneo, como la prediabetes o las alteraciones de la presión arterial, sino también identificar a los individuos enfermos y a los sanos, incluso, a partir de dichos datos médicos dados. El estudio realizado vislumbra un futuro prometedor a partir de este estudio, dado que los médicos podrán realizar mejores diagnósticos, a medida que este sistema se perfeccione y tenga un mayor alcance en cuanto a la detección de los múltiples tipos de enfermedades existentes. Además, este avance contribuirá a un conocimiento y seguimiento más profundo y personalizado de la salud de los individuos que favorecerá la prevención y desarrollo de enfermedades [10].

En este sentido, los avances logrados por [10] no solo sientan las bases para un diagnóstico médico más eficiente, sino que también invitan a imaginar nuevos horizontes en la medicina de precisión. Tal vez, en un futuro cercano, exista la posibilidad de aislar una sola célula neuronal y obtener información igualmente detallada, permitiendo diagnósticos personalizados en el sistema nervioso. Esta perspectiva abre nuevas puertas para la optogenética, ofreciendo posibles soluciones a sus desafíos teóricos, empíricos e incluso éticos.

5. Conclusiones

La aplicación de la inteligencia artificial (IA) en la solución de algunos de los desafíos diversos que la optogenética presenta ha resultado ser muy eficiente y prometedora para el desarrollo de soluciones más abarcativas. Se destaca la versatilidad de esta disciplina tecnológica para resolver problemas en diferentes aspectos de la optogenética: desde su implementación en el tratamiento de enfermedades neurológicas hasta en el diseño de nuevas opsinas para obtener mejores resultados en los estudios. Además, permite que estas diferentes soluciones puedan ser recicladas para resolver otro tipo de problema que, posiblemente, requiera del mismo mecanismo solucionador. No obstante, se debe hacer énfasis en la inaccesibilidad que la optogenética manifiesta actualmente, debido al poco personal especializado en esta disciplina, a la complejidad que tiene para que pueda ser puesta en práctica, y por la incertidumbre del alcance que pueda tener la inteligencia artificial en la industria de la salud. Esto demuestra, entonces, la urgencia y necesidad que tienen las disciplinas de tipo “STEM”²⁰ a la hora de contar con suficiente equipo y colaboración para generar el avance científico esperado. Por otro lado, se debe considerar que la optogenética aún no ha terminado de definir sus marcos éticos. De esta manera, es de gran importancia enfocarse en tratar, de forma provisoria, todas las matices y fundamentos de esta disciplina, para luego poder profundizar en la resolución de sus problemas, utilizando los campos tecnológicos de mayor vanguardia, asegurando legado y trascendencia en la industria de la salud y tecnología.

²⁰ STEM es un término que proviene del idioma inglés, que significa “Ciencia, Tecnología, Ingeniería y Matemáticas”.

6. Referencias

- [1] Team Event Think. *Inteligencia Artificial y Neurología: El uso humanista de la tecnología*. Disponible a: <https://eventthink.es/inteligencia-artificial-y-neurologia-el-uso-humanista-de-la-tecnologia/>
- [2] Jyotsna Joshi, Michael Rubart & Wuqiang Zhu. Optogenetics: Background, Methodological Advances and Potential Applications for Cardiovascular Research and Medicine, *Front. Bioeng. Biotechnol*, 7, 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00466>
- [3] Yuejun Chen, Man Xiong & Su-Chun Zhang. Illuminating Parkinson's therapy with Optogenetics, *Nature Biotechnology*, 33:149-150, 2015. doi: [10.1038/nbt.3140](https://doi.org/10.1038/nbt.3140)
- [4] José Manuel Muñoz. (28 de mayo de 2021). *Optogenética para recuperar la visión: grandes esperanzas llenas de cautela*. Agencia SINC. Disponible a: <https://www.agenciasinc.es/Opinion/Optogenetica-para-recuperar-la-vision-grandes-esperanzas-llenas-de-cautela>
- [5] José Manuel Muñoz. (28 de mayo de 2021). Optogenética: confirman un caso de un hombre que recuperó parte de la vista gracias a la terapia de genes. *La Nación*. Disponible a: <https://www.lanacion.com.ar/ciencia/optogenetica-confirman-un-caso-de-un-hombre-que-recupero-parte-de-la-vista-gracias-a-una-terapia-de-nid28052021/>
- [6] Timo Faltus, Johannes Freise, Carsten Fluck & Hans Zillman. Ethics and regulation of neuronal optogenetics in the European Union, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 475:1505-1517, 2023. doi: [10.1007/s00424-023-02888-8](https://doi.org/10.1007/s00424-023-02888-8)
- [7] Kelly A Zalocusky, Lief E. Fenno & Karl Deisseroth. Current Challenges in Optogenetics. En *Optogenetics*, 2013. doi: [10.1515/9783110270723.23](https://doi.org/10.1515/9783110270723.23)
- [8] Munir Genes Kutlu, Jennifer Tat, Brooke A. Christensen, Jennifer E. Zachry & Erin S. Calipari. Dopamine release at the time of a predicted aversive outcome causally controls the trajectory and expression of conditioned behavior, *Cell Rep*, 29, 2023. doi: [10.1016/j.celrep.2023.112948](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112948)
- [9] Claire N. Bedbrook, Kevin K. Yang, J. Elliott Robinson, Elisha D. Mackey, Viviana Gradinaru & Frances H. Arnold. Machine learning-guided channelrhodopsin engineering enables minimally-invasive optogenetics. *Nature Biotechnology*, 16:1176-1184, 2019. doi: [10.1038/s41592-019-0583-8](https://doi.org/10.1038/s41592-019-0583-8).
- [10] Tarek Eissa, Cristina Leonardo, Kosmas V. Kepesidis, Frank Flesichmann, Birgit Linkohr, Daniel Meyer, Viola Zoka, Marinus Huber, Liudmila Voronina, Lothar Richter, Annette Peters & Mihaela Zigman. Plasma infrared fingerprinting with machine learning enables single-measurement multi-phenotype health screening, *Cell Reports Medicine*, 5, 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101625>
- [11] C.M Ortiz-Vilchiz. Modelos experimentales en optogenética y su aplicación en enfermedades neurodegenerativas motoras, *Revista de Medicina e Investigación*, 3:162-168, 2015. doi: [10.1016/j.mei.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.mei.2015.07.004)
- [12] The Protein Man (19 de mayo de 2020). *The importance (and Implications) of Optogenetics*. *G-Biosciences*. Disponible a: <https://info.gbiosciences.com/blog/the-importance-and-implications-of-optogenetics>
- [13] Jyotsna Joshi, Michael Rubart & Wugjang Zhu. Optogenetics: Background, Methodological Advances and Potential Applications for Cardiovascular Research and Medicine, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 2020. doi: [10.3389/fbioe.2019.00466](https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00466)
- [14] Fundación BBVA (26 de enero de 2016). *Premio Fundación BBVA "Fronteras del Conocimiento" a los impulsores de la optogenética, que usa la luz para conocer el funcionamiento del cerebro y modificarlo*. [Archivo PDF]. (https://www.premiosfronterasdelconocimiento.es/wp-content/uploads/sites/2/2017/05/NdP_biomedicina_VIII_edicion_tcm269-560923.pdf)
-

- [15] Open Up. (3 de junio de 2024). *Cómo La Integración De IA En Fibra Óptica Revoluciona Las Redes*. Disponible a: <https://www.openup.es/es/como-la-integracion-de-ia-en-fibra-optica-revoluciona-las-redes/>
- [16] Aldo Rodolfo Ferreres (2020). *Neurona. Señalización neuronal. Sinapsis. Comunicación interneuronal*. Disponible a: https://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/obligatorias/048_neuro1/cursada/descargas/old/tema_4.pdf
- [17] Anónimo (s.f). *Inteligencia Artificial y Neurología, el uso humanista de la Tecnología*. EventThink.
- [18] María del Carmen Krawczyk, J. Millan; Mariano Guillermo Blake & Mariano Martín Boccia. Optogenética: un haz de luz para conocer las funciones cerebrales, *Ciencias e Investigación*, 67: 29-34, 2017. Disponible a: <http://hdl.handle.net/11336/48314>
- [19] Gildon Felsen & Jennifer Blumenthal-Barby. 7: Ethical Issues Raised by Recent Developments in Neuroscience: The Case of Optogenetics. En *Neuroscience and Philosophy*, 2022. doi: <https://doi.org/10.7551/mitpress/12611.001.0001>
- [20] Dhrubjyoti Sharma & Soumitra Nath. Optogenetics: A technique for neural system. En *Biological Sciences: Impacts on Modern Civilization, Current and Future Challenges*, 2020.
- [21] Sander Lamballais. Optogenetics and its Applications in Psychology: Manipulating the brain using light, *Journal of European Psychology Students*, 4: 87-100, 2013. doi: <https://doi.org/10.5334/jeps.bc>
- [22] Maria G. Paez Segala & Loren L. Looger. Optogenetics, *Molecular Imaging*, 283-302, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816386-3.00092-2>
- [23] K.M Tye & Karl Deisseroth. Optogenetic Investigation of neural circuits underlying brain disease in animals, *Nature Reviews Neuroscience*, 13: 251-256, 2012. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3171>
- [24] Karl Deisseroth. Optogenetics, *Nat Methods*, 8:26-29, 2011. doi: <https://doi.org/10.1038/nmeth.f.324>
- [25] Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C.). *Informe C. Avances en Neurociencia: aplicaciones e implicaciones éticas*, 2023. doi: <http://www.doi.org/10.57952/t6ry-4757>
- [26] Francisco Martin, Carlos Agüero, José M. Cañas, Gonzalo Abella, Raúl Benítez, Sergio Rivero, Meritxell Valenti & Pablo Martínez-Martín. Robots in Therapy for Dementia Patients, *Journal of Physical Agents*, 7:49-56, 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.14198/JoPha.2013.7.1.07>
- [27] Franziska Nadorf, Mark Andrew Wright, Helena López-Matas, Erika Porras, Alfons Carnicero-Carmona, Cornelia Hensel, Steffen Franz, Norbert Weidner, Joan Vidal, Eloy Opisso & Rüdiger Rupp. User-centered design of a personal-use exoskeleton: a clinical investigation of feasibility and usability of the ABLE Exoskeleton device for individuals with spinal cord injury to perform skills for home and community environments, *Frontiers in Neuroscience*, 18, 2024. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1437358>
- [28] Sarah Fadlallah, Carme Julià, Santiago García-Vallvé, Gerard Pujadas & Francesc Serratosa. Drug Potency Prediction of SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors Based on a Graph Generative Model, *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24108779>
- [29] Sonia Lizeth Alemán Pullas, Carlos Xavier Monter Balarezo, Eddy Xavier Díaz Recalde & Christian Manuel Jarro Sánchez. Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico y Tratamiento. *Recimundo. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*, 6:250-266, 2022. doi: 10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.250-266
-

- [30] Michael White, Michael Mackay & Roger G. Whittaker. Taking optogenetics into the human brain: opportunities and challenges in clinical trial design, *Open Access Journal of Clinical Trials*, 12:33–41, 2020. doi: <https://doi.org/10.2147/OAJCT.S259702>
- [31] S. Mayr, A. Thiermann, M. Schrack & C. Kiesselbach. *Das neue Medizinprodukterecht: Praxishandbuch zur MP-VO*. Nomos, 2021.
- [32] Esther Krook-Magnuson, Caren Armstrong, Mikko Oijala & Ivan Soltesz. On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy, *Nature Communications*, 2013. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms2376>
- [33] D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A.-S. LaMantia, J. O. McNamara & L.E. White. *Neuroscience*, 5th ed., Sinauer Associates, 2012.
-