

Revisar

Nanotransductores para neuromodulación inalámbrica

Xiuying Li,¹ Hejian Xiong,¹ Nicholas Rommelfanger,^{2,4} Xueqi Xu,¹ Jonghae Youn,¹ Paul A. Slesinger,³ Guosong Hong,^{4,5} * y Zhenpeng Qin^{1,6,7,8}, *

RESUMEN

Comprender la transmisión y el procesamiento de señales dentro del sistema nervioso central es un gran desafío en neurociencia. La última década ha sido testigo de avances significativos en el desarrollo de nuevas herramientas para hacer frente a este desafío. El desarrollo de estas nuevas herramientas atrae diversas experiencias de la genética, la ciencia de los materiales, la ingeniería eléctrica, la fotónica y otras disciplinas. Entre estas herramientas, los nanomateriales han surgido como una clase única de interfaces neuronales debido a su pequeño tamaño, acoplamiento remoto y conversión de diferentes modalidades de energía, varios métodos de entrega y respuestas inmunitarias crónicas mitigadas. En esta revisión, discutiremos los avances recientes en nanotransductores para modular e interactuar con el sistema neuronal sin cables físicos. Los nanotransductores trabajan colectivamente para modular la actividad cerebral a través de modalidades optogenéticas, mecánicas, térmicas, eléctricas y químicas. Compararemos parámetros importantes entre estas técnicas, incluida la invasividad, la precisión espaciotemporal, la especificidad del tipo de célula, la penetración en el cerebro y la traducción a animales grandes y humanos.

Las áreas importantes para futuras investigaciones incluyen una mejor comprensión de la interfaz nanomateriales-cerebro, la integración de la capacidad de detección para la neuromodulación bidireccional de circuito cerrado y materiales funcionales diseñados genéticamente para la neuromodulación específica del tipo de célula.

Un gran desafío en neurociencia es comprender la transmisión y el procesamiento de señales en el sistema nervioso. Esto ha atraído un interés significativo de investigadores de diversas disciplinas como genética, ciencia de materiales, ingeniería e imagen, y ha llevado a avances significativos en el desarrollo de nuevas herramientas para abordar este desafío en las últimas décadas. Estos avances incluyen la fabricación de electrodos más pequeños y flexibles para implantarlos en regiones locales del cerebro,^{1,2} el desarrollo de optogenética para dirigirse ópticamente a neuronas individuales,³ y la creación de enfoques farmacológicos como compuestos enjaulados para estimular selectivamente la señalización en poblaciones celulares definidas.⁴ Estas técnicas vienen con sus ventajas y desventajas únicas, como la estimulación o inhibición de neuronas específicas de células pero penetración de luz limitada para optogenética y compuestos enjaulados, modulación eléctrica confiable de circuitos cerebrales locales pero respuesta inmune y formación de cicatrices a partir de electrodos metálicos grandes,⁵ y el requisito de proteínas no nativas codificadas genéticamente para optogenética. Una técnica de modulación cerebral ideal permitiría el control no invasivo de las actividades neuronales en áreas objetivo del cerebro con alta resolución espaciotemporal, y debería poder traducirse en un uso seguro y eficaz en grandes mamíferos, primates no humanos y humanos.^{4,6} Estas técnicas de neuromodulación con alta resolución espaciotemporal, penetración profunda en el cerebro, mínima invasividad y respuesta inflamatoria insignificante siguen siendo muy deseadas.

Progreso y potencial

En los últimos 3 a 5 años, ha habido un interés y avances significativos en la transformación

potencial de los nanotransductores para la neuromodulación. Muchos basados en nanotransductores

Recientemente se han desarrollado técnicas de neuromodulación, incluida la sono-optogenética habilitada por nanopartículas mecanoluminiscentes y la neuromodulación fotoeléctrica mediada por nanopartículas poliméricas semiconductoras.

Los nanotransductores han demostrado su potencial clínico,

como los nanorods de Au para restaurar la sensibilidad a la luz y aliviar las arritmias ventriculares. Esta revisión proporciona el estado actual del arte para

habilitado para nanotransductores neuromodulación y discute

los últimos avances y debates importantes en el uso de nanotransductores para modular e interactuar con el

sistema nervioso. Las direcciones futuras incluyen una mejor comprensión de la interfaz nanomateriales-cerebro y el desarrollo de la próxima generación de nanotransductores con capacidad de detección para comunicarse bidireccionalmente con el entorno local.

Los transductores de nanomateriales (nanotransductores) han surgido como una interfaz de neuromodulación única con el cerebro en los últimos 5 a 10 años, con el fin de superar las limitaciones de las técnicas de neuromodulación actuales. La principal ventaja de los nanotransductores es su pequeño tamaño y prometen reducir en gran medida la respuesta inmunitaria. en comparación con los electrodos grandes.⁷ Los nanotransductores tienen la capacidad de transducir campos eléctricos externos, luz, campos magnéticos u ondas de ultrasonido en una señal local (luz, térmica, mecánica, eléctrica o química) en la región de interés (Figura 1A). Por ejemplo, la luz se puede convertir en señal química,⁸ calor,⁹ fuerza mecánica,¹⁰ y corriente eléctrica o voltaje mediante nanotransductores ópticos,¹¹ como nanopartículas poliméricas semiconductoras. De manera similar, los nanotransductores magnéticos pueden convertir localmente un campo magnético en corriente eléctrica o voltaje, ¹² calor, ¹³ o fuerza mecánica. ¹⁴ La estimulación local conduce a cambios en la actividad de las neuronas a través de varios mecanismos, incluidos los canales iónicos que responden a estímulos, acoplados a proteínas G receptores (GPCR) o cambios transitorios de capacitancia de la membrana. La capacidad de la neuromodulación habilitada por nanotransductores depende en gran medida de las propiedades de los nanotransductores y de la interacción de los nanotransductores con el cerebro (nano-cerebro). interfaz).

En esta revisión, proporcionamos una descripción general de la neuromodulación habilitada por nanotransductores centrándose en dos aspectos importantes: innovaciones en nanotransductores para redes inalámbricas neuromodulación y la interfaz nano-cerebro. Brevemente, resumiremos los avances recientes en la neuromodulación habilitada por nanotransductores, que incluyen principalmente la optogenética, neuromodulación mecánica, térmica, eléctrica y química. El nanotransductor se cubrirá el diseño, el principio de funcionamiento y las ventajas y desventajas de cada enfoque. También discutiremos sensores moleculares y de nanomateriales para neurotransmisores e imágenes de nanotransductores en el cerebro. A continuación, discutiremos la interfaz del nano-cerebro, incluidos los enfoques para la entrega de nanomateriales al sistema nervioso central (SNC), la interacción entre los nanomateriales y las neuronas/células gliales, y el transporte y eliminación de nanomateriales en el SNC. Finalmente, describiremos la actualidad desafíos para desarrollar la próxima generación de técnicas de neuromodulación y discutir algunos nuevos nanotransductores prometedores para la neuromodulación. Avances en técnicas de neuromodulación habilitadas con nanotransductores contribuirá a comprender la transmisión y el procesamiento de señales dentro del SNC y el tratamiento de trastornos del SNC.

INNOVACIONES EN NANOTRANSDUCTORES PARA INALÁMBRICOS NEUROMODULACIÓN

Hay cinco mecanismos de trabajo principales para la neuromodulación habilitada por nanotransductores, que incluyen la neuromodulación optogenética, térmica, mecánica, eléctrica y química (Figura 1 y Tablas 1 y 2). La idea general es que los nanomateriales transducir energía externa en forma de luz, campo magnético o ultrasonido en local energía que puede ser de la misma o diferente modalidad que la energía externa aporte. La energía transducida interactúa directamente con mecanismos moleculares intrínsecos o diseñados para producir una respuesta celular y modular la actividad neuronal. Estas Los mecanismos incluyen canales iónicos activados por la luz para la modulación optogenética, canales iónicos activados por la temperatura o capacitancia de membrana dependiente de la temperatura. cambio para modulación térmica, canales iónicos mecanosensibles o capacitancia de membrana alterada para modulación mecánica, canales iónicos activados por voltaje para modulación eléctrica y canales iónicos activados por ligando y GPCR para modulación química. Para cada mecanismo, discutiremos el principio de funcionamiento y nanotransductores que han sido reportados en los últimos 5 a 10 años. vamos a comparar el diseño del nanotransductor, la invasividad, la precisión espaciotemporal, el tipo de célula

¹Departamento de Ingeniería Mecánica, The Universidad de Texas en Dallas, Richardson, TX 75080, EE. UU.

²Departamento de Física Aplicada, Stanford Universidad, Stanford, CA 94305, EE. UU.

³Departamento de Neurociencia de la Familia Nash, Icahn Facultad de Medicina de Mount Sinai, Nueva York, NY 10029, EE. UU.

⁴ Instituto de Neurociencias Wu Tsai, Stanford Universidad, Stanford, CA 94305, EE. UU.

⁵Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería, Universidad de Stanford, Stanford, CA 94305, EE. UU.

⁶Departamento de Bioingeniería, Universidad de Texas en Dallas, Richardson, TX 75080, EE. UU.

⁷Departamento de Cirugía, Universidad de Texas en Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75080, EE. UU.

⁸El Centro de Estudios Avanzados del Dolor, The Universidad de Texas en Southwestern Medical Centro, Dallas, TX 75080, EE. UU.

*Correspondencia:
guosongh@stanford.edu (GH),
zhenpeng.qin@utdallas.edu (ZQ)
<https://doi.org/10.1016/j.matt.2021.02.012>

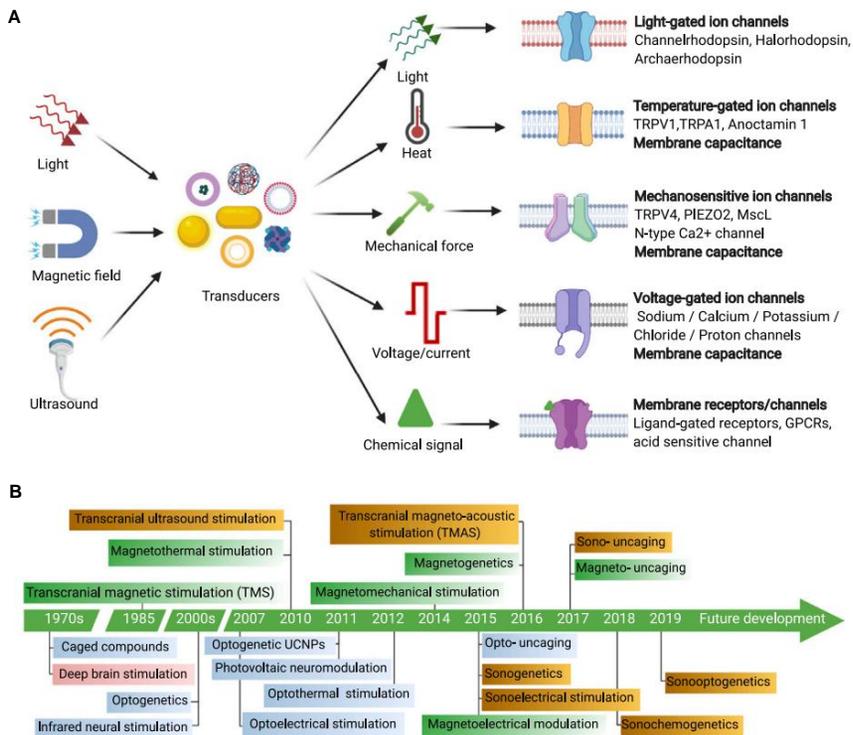


Figura 1. Principios de funcionamiento y evolución de la neuromodulación inalámbrica habilitada por nanotransductores (A) Principios de funcionamiento de los nanotransductores para neuromodulación y (B) representante desarrollos en técnicas de neuromodulación basadas en nanotransductores y relacionadas. amarillo para sono-neuromodulación, verde para magneto-neuromodulación, cian para neuromodulación óptica, y rosa para neuromodulación eléctrica. Referencias para cada técnica: compuestos enjaulados,15 estimulación cerebral profunda,16 estimulación magnética transcraneal,17 optogenética,18,19 neural infrarrojo estimulación,20 estimulación optoeléctrica,21 modulación magnetotérmica,22 ultrasonido transcraneal estimulación,23 optogenética usando nanopartículas de conversión ascendente (UCNP),24 fotovoltáica neuromodulación,25 estimulación optotérmica,26 estimulación magnetomecánica,27 optodesenjaulado,28 sonogenética,29 estimulación sonoelectrica,30 modulación magnetoeléctrica,12 magnetogenética,31,32 estimulación magnetoacústica transcraneal,33 desenjaulamiento de magneto,34 desenjaulamiento de sono,35 sonocomogenética ,36 sono-optogenética.37

especificidad, penetración cerebral y traducción potencial a animales grandes y humanos.

También discutiremos un tema estrechamente relacionado sobre sensores moleculares y de nanomateriales. para neurotransmisores e imágenes de nanotransductores en el cerebro.

Neuromodulación optogenética

Principio de funcionamiento

Demostrada por primera vez en 2005, la optogenética ha transformado desde entonces la neurociencia investigación e ingresó a la traducción clínica.¹⁸ La optogenética usa la luz para controlar neuronas modificadas genéticamente que expresan bombas y canales iónicos (canalrodopsina, halorrodopsina y arquerodopsina). Estos sensibles a la luz los canales y las bombas permiten que los iones cargados fluyan a través de la celda tras la iluminación para estimular o inhibir la actividad neuronal. Aprovechando las técnicas genéticas para transfectar tipos específicos de células, la optogenética ha permitido la modulación específica de células en mamíferos que se mueven libremente. La optogenética también ofrece una alta resolución espaciotemporal, en la que la luz se puede enfocar en células específicas utilizando técnicas de uno o dos fotones con un control de milisegundos de la estimulación o inhibición de las neuronas.³

A pesar de los avances en el desarrollo de bombas y canales iónicos sensibles a la luz,

Tabla 1. Resumen de avances recientes en nanotransductores para neuromodulación inalámbrica

Estímulo externo	Estímulo local	Interfaz cerebral	Nanotransductores	Pros (+) y contras (-) (+)	Referencias
Luz	luz	opsinas ectópicas	UCNP	alta resolución espaciotemporal (+) penetración tisular mejorada () requerido genéticamente codificado proteínas no nativas () invasividad () poca solubilidad en agua de los UCNP	24,38,39
		opsinas ectópicas	nanopartículas mecanoluminiscentes	(+) alta resolución espaciotemporal (+) a través del cuero cabelludo y el cráneo intactos (+) penetración profunda en el tejido () requerido genéticamente codificado proteínas no nativas	37
	calor	capacitancia de membrana	GNP dirigidos, Au nanorods, 3D difuso grafeno	(+) no requiere genéticamente proteínas no nativas codificadas (+) alta resolución espaciotemporal () penetración tisular limitada	40,41
		Canal TRPV1	Nanorods de Au dirigidos, semiconductores nanobioconjugados poliméricos	() requiere genéticamente codificada proteínas no nativas (+) alta resolución espaciotemporal () penetración tisular limitada	9,42,43
		PAR-2	PNB objetivo	(+) no requiere genéticamente proteínas no nativas codificadas (+) calentamiento localizado a nanoescala (+) alta resolución espaciotemporal () penetración tisular limitada	44
	fuerza mecánica	membrana capacidad	compuesto de azobenceno (Ziapi2)	(+) alta resolución espaciotemporal (+) no requiere genéticamente proteínas no nativas codificadas () penetración tisular limitada	10
	señal eléctrica	controlado por voltaje canal de sodio	QDs, metal y semiconductores orgánicos nanocristales, electrolítico orgánico fotocondensadores, polímero semiconductor nanopartículas, titania decorada con GNP conjuntos de nanocables, silicio	(+) alta resolución espaciotemporal (+) no requiere genéticamente proteínas no nativas codificadas () penetración tisular limitada	11,45-47
	señal química	neurotransmisor/ receptores de neuropéptidos	Liposomas anclados a nanocápsulas, ADN nanojaulas, nanopartículas de polipirrol, azobenceno	(+) alta resolución espaciotemporal (+) no requiere genéticamente proteínas no nativas codificadas (+) puede extenderse a diferentes biomoléculas	48
		trifosfato de inositol receptor	Liposomas recubiertos con GNP y mecanosensible nanovesículas	() fuga pasiva de carga in vivo	8,49

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 1. Continuación					
Estímulo externo	Estímulo local	Interfaz cerebral	Nanotransductores	Pros (+) y contras (-)	Referencias
Campo magnético	calor	TRPV1	nanopartículas de ferrita superparamagnéticas, MNP, actuadores magnetogenéticos	(+) penetración profunda en el tejido (+) permite la estimulación crónica () resolución espaciotemporal limitada () daño tisular potencial al exposición a largo plazo () dinámica temporal más lenta en comparación con modulación optotérmica () movimiento restringido de los animales debido a la bobina magnética	7,13,22,50
		TMEM16A	MNP unidos a la membrana		51
	fuerza mecánica	TRPV4/ PIEZO2	nanodiscos de magnetita, proteína de ferritina fusionada con TRPV1/TRPV4	(+) penetración profunda en el tejido (+) no invasividad () resolución espaciotemporal limitada (-) movimiento restringido de los animales debido a la bobina magnética	31,52,53,54
		Mecanosensible tipo N canal Ca2+	MNP		14
señal eléctrica	Ca2+ y Na+ canales controlados por voltaje	Nanopartículas de CoFe2O4-BaTiO3	(+) penetración profunda en el tejido (+) no invasividad (+) no requiere genéticamente proteínas no nativas codificadas () resolución espaciotemporal limitada () movimiento restringido de los animales debido a bobina magnética	12	
señal química	receptor de dopamina D2	hidrogeles magnéticos	(+) menor dosis de nanotransductores en comparación con modulación magnetotérmica	55	
	TRPV1 / detección de ácido canales iónicos	óxido de hierro MNP, magnetoliposomas	(+) penetración profunda en el tejido (+) no requiere proteínas no nativas codificadas genéticamente (-) Liberación más lenta de la carga en comparación con el optodesenjaulado () movimiento restringido de los animales debido a bobina magnética	34,56,57	
Ultrasonido	fuerza mecánica	TRPV4 diseñado, Prestin o Mscl	N / A	(+) penetración profunda en el tejido (+) resolución espaciotemporal moderada () requiere ultrasonido montado en la cabeza transductor () Puede inducir cambios en la actividad neuronal a través de mecanismo indirecto	29,58-60
		TRPV4	nanopartículas de polímero semiconductor		61
	señal eléctrica	Canales activados por voltaje de Ca2+ y Na+	Nanopartículas piezoeléctricas de titanato de bario	(+) penetración profunda en los tejidos (+) no requiere proteínas no nativas codificadas genéticamente (+) no invasividad (+) resolución espaciotemporal moderada () requiere ultrasonido montado en la cabeza transductor	30,62
	señal química	receptor GABAA	PFC que contienen nanoemulsiones, nanogotas con agente de contraste de microburbujas y gas PFB	(+) penetración profunda en el tejido (+) no requiere proteínas no nativas codificadas genéticamente (+) no invasividad () requiere ultrasonido montado en la cabeza transductor () Liberación más lenta de la carga en comparación con opto-desenjaulado	4,36,63

Tabla 2. Cuantificación de la neuromodulación basada en nanotransductores

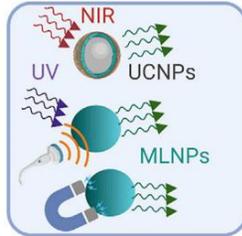
categoría principal	Parámetros	Cantidad	referencia		
Nanotransductores	Talla	liposomas	100–800 nanómetro	4,8,49,56	
		PNB/GNR	10–80 nanómetro	9,64,65	
		nanopartículas poliméricas	25–800 nanómetro	61,66	
		nanopartículas magnéticas	10–1000nm	7,13,22,51,67	
		Microburbujas/nanogotas	200–2000 nanómetro	29,63	
		Puntos cuánticos	2–10 nm	45	
	coeficiente de difusión		0,3% agarosa 7	corteza	68
		QD de 35 nm	1.9 3 10 cm2/s	1.7 3 10 9 cm2/s	
		70 kDa dextrano (~14 nm)	4.7 3 10 7 cm2/s	6.5 3 10 8 cm2/s	
		3 kDa dextrano (~3 nm)	2,22 3 10 6 cm2/s	5.3 3 10 7 cm2/s	
	tiempo de retención	nanopartículas de poliestireno	>3 semanas		69
		nanopartículas magnéticas conversión	1 mes		7
	profundidad de penetración	ascendente eficiencia cuántica luz	UCNP: 0,1 %–9 %		70
		de conversión de energía en el cerebro	luz azul-verde, 0,5 mm; luz roja, 1,5 mm infrarrojo cercano, 3,5 mm		71
	ultrasonido de campo magnético	>1 cm, dependiente de la frecuencia >1 cm, dependiente de la frecuencia ~		72 73	
Interfaz cerebral	sinapsis	número (humano)	1013-1015 (z109/mm3) 5 mm3 20 nm	74	
		volumen de la vesícula sináptica)	~10	74	
		ancho de la hendidura sináptica		75	
		espesor de la membrana	~4nm	74	
	LCR	volumen	humano	125–150 ml	76
			ratón	0,035 ml	77
		tiempo de rotación	humano	4,8 horas	77
		ratón	1,8 horas	77	
	espacio extracelular		50–1000 nm, hialuronano heterogéneo,		78
		composición principal del espacio	sulfato de heparano, sulfato de condroitina, colágeno, fibronectina, laminina, tenascina-R		79
optogenética	opsina	longitud de onda de activación	470–630 nanómetro	80	
		umbral de activación	0,4–1 mW/mm2	80	
		tiempo para ENCENDIDO (ms)	50–200ms	81	
		Tiempo hasta la	300–2000 ms 200	81	
		concentración máxima del transductor (ms)	NaYF4:Yb/Tm@SiO2 UCNP	mg/ml (531011 partículas/dosis) 8 mg/ml (1013	82
		por dosis	ZnS:Ag,Co@ZnS nanopartículas b-NaYF4/ Yb/Er@b-NaYF4 UCNP	partículas/dosis) 25 mg/ml (531011 partículas/ dosis)	82 82

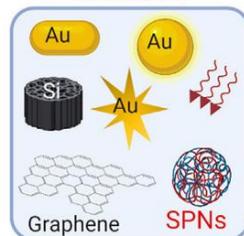
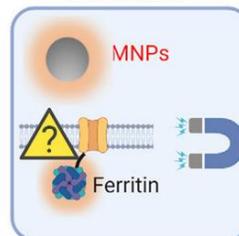
(Continúa en la siguiente página)

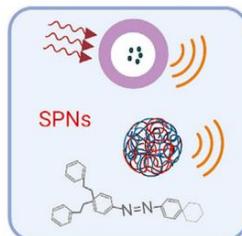
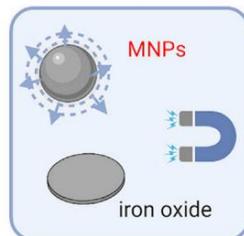
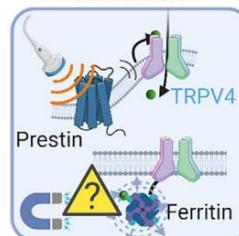
Tabla 2. Continuación					
categoria principal	Parámetros		Cantidad	referencias	
Modulación térmica	TRPV1	umbral de activación	-40C	83	
		hora de levantarse	0,75 ms	83	
		dosis del transductor	nanopartículas superparamagnéticas	10 nM	22
	Ano1/TMEM16A	umbral de activación	nanopartículas magnéticas	831011 partículas/dosis	7
		tiempo de ENCENDIDO	-29C		84
		dosis del transductor	250ms		85
Modulación mecánica	TRPV4	umbral de activación	nanopartículas magnéticas	10 mg/ml	51
		tiempo de activación	0,1-1 s		61
	PIEZO2	dosis del transductor	nanopartículas fotoacústicas 5-10	1 mg/mL	61
		umbral de activación	mmHg -10 ms		86
	mscl	tiempo de inactivación			87
		umbral de activación	-97 mmHg 20-		59
Modulación eléctrica	constante de tiempo		110 mV	88	
	de tensión transitoria		50ms a 5ms	88	
Modulación química	tiempo de liberación		<1 ms a minutos	8	
	dosis química	Agonista del receptor GABAA (propofol)	1 mg/mL (831015 partículas/dosis) 5 mg/mL	4	
		Agonista DREADD (N-óxido de clozapina o CNO)	2,5 mg/mL 0,31 mg/mL (concentración	56	
		Antagonista del receptor D1 (SCH-23390) segundo mensajero intracelular (IP3)	dentro de los liposomas)	56	
		Agonista del receptor GABAA (pentobarbital)	0,022 G 0,03 mg/mL	8	
			63		

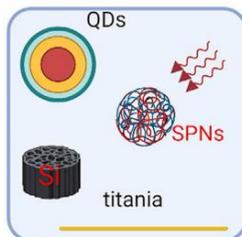
A Optogenetics

UCNPs and MLNPs


B Thermal modulation

 Optothermal
 transducers

 Magneto-thermal
 transducers

C Mechanical modulation

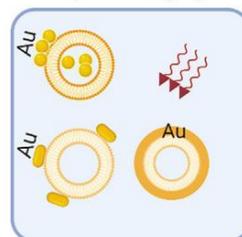
 Optomechanical
 transducers

 Magnetomechanical
 transducers

 Genetically encoded
 transducers

D Electrical modulation

 Optoelectronic
 transducers

 Magneto-
 electric
 transducers

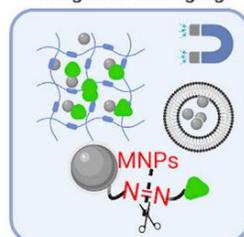

Piezoelectric transducers


E Chemical modulation

Opto- uncaging



Magneto- uncaging



Sono- uncaging

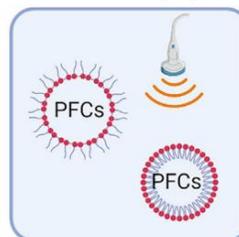


Figura 2. Colección de nanotransductores recientemente informados para neuromodulación (A)

Nanotransductores para optogenética;38,39 (B) transductores ópticos9,40–44,64 y magnéticos7,13,22,50,51 para modulación térmica; (C) nanotransductores para modulación mecánica (izquierda, transductores optomecánicos10,61,92; medio, transductores magnetomecánicos;14,52 derecha, transductores codificados genéticamente31,32,53,54,93); (D) nanotransductores para modulación eléctrica (izquierda, transductores optoelectrónicos11,45–47,94,95; medio, transductores magnetoeléctricos12,96; derecha, transductores piezoeléctricos30,62); (E) nanotransductores para modulación química (izquierda, transductores para desenjaulamiento de [opto8,48,49](#); medio, transductores para desenjaulamiento de [magneto34,55–57](#); derecha, transductores para desenjaulamiento de [sono4,35,36](#)). MLNP, nanopartículas mecanoluminiscentes; SPN, nanoconjugados de polímeros semiconductores, MNP, nanopartículas magnéticas; PFC, fluorocarbonos (p. ej., perfluorobutano [PFB] y perfluoropentano [PFP]).

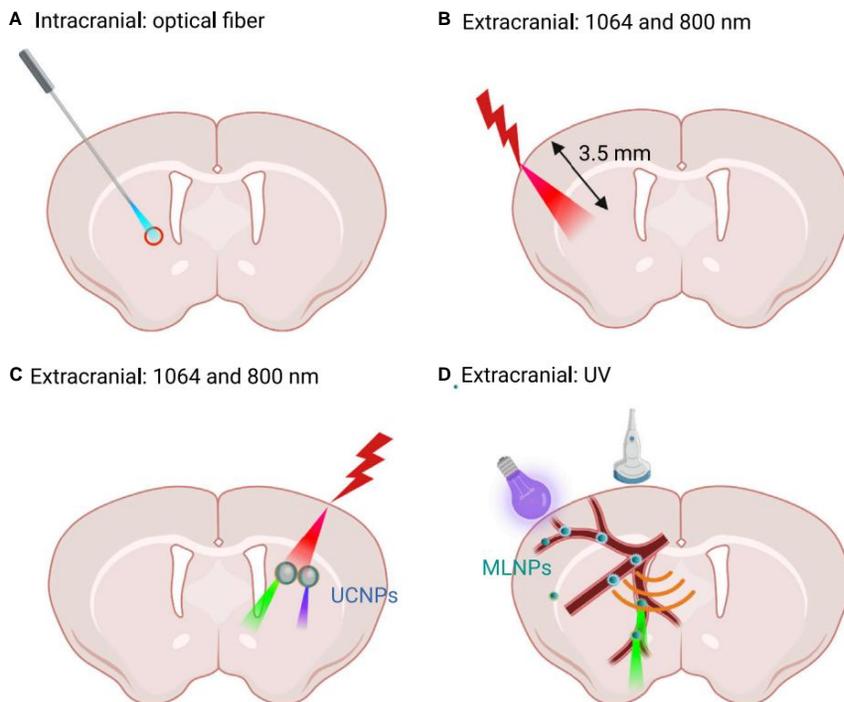


Figura 3. Suministro de luz para neuromodulación

(A) suministro de luz intracranial a través de fibra óptica; (B) suministro extracranial de luz NIR, la penetración la profundidad de la luz NIR en el cerebro es $\sim 3,5 \text{ mm}$ ⁹⁷; (C) los UCNP convierten la luz NIR en luz visible; (D) MLNP convierte la luz ultravioleta en luz verde al activarse el ultrasonido.

como el desarrollo de opsinas desplazadas hacia el rojo,⁸⁹ el potencial de la optogenética es limitado por la penetración en los tejidos de la luz visible que se requiere para activar las opsinas diseñadas. Las opsinas varían en sensibilidad a la luz ($\sim 1 \text{ mW/mm}^2$)⁸¹ y cinética (milisegundos), y mutaciones que aumentan la sensibilidad a la luz de las opsinas a menudo negativamente afectan la cinética del canal.⁹⁰ Por ejemplo, la canalrodopsina-2 muestra respuestas máximas con una intensidad de luz de $1,10 \text{ mW/mm}^2$, casi cinco veces más bajo que otro variante canalrodopsina, ChETA. Sin embargo, la canalrodopsina-2 diseñada los canales se abren en $1,21 \text{ ms}$, más lento que los canales diseñados por ChETA, que abierto dentro de $0,86 \text{ ms}$.⁹⁰

Nanotransductores

Recientemente, se han desarrollado dos nanotransductores prometedores para superar la limitaciones de la penetración de la luz visible en el tejido (Figuras 2A y 3). La primera técnica consiste en el uso de nanopartículas de conversión ascendente (UCNP), que convierten longitudes de onda infrarrojas o casi infrarrojas (NIR) en el espectro de luz visible. Luz NIR encuentra una dispersión y absorción reducidas en el tejido en comparación con la luz visible, permitiendo una penetración más profunda en el tejido. La neuromodulación habilitada por UCNP se propuso por primera vez en 2011²⁴ y luego se usó para estimular neuronas en cultivos y en animales vivos. Chen et al.³⁸ informaron que las neuronas que expresan canalrodopsina-2 liberan dopamina en el área tegmental ventral ($\sim 4 \text{ mm}$ de profundidad), tras la irradiación NIR de Nanocristales de NaYF_4 dopados con $\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$. Al inducir oscilaciones theta a través de activación de las neuronas inhibitorias en el tabique medial, la dopamina liberada también convulsión silenciada mediante la inhibición de las células excitatorias del hipocampo. Sin embargo, varios Las limitaciones de los UCNP siguen existiendo. La eficiencia cuántica de conversión ascendente sigue siendo baja ($0,1 \text{ \%} - 9 \text{ \%}$)⁷⁰ y, a menudo, requiere una alta fluencia de láser NIR. Esta alta fluencia láser

puede introducir efectos adicionales como el calentamiento del cerebro que puede alterar los nervios actividad.⁹¹

Otro avance de la neuromodulación optogenética no invasiva es el desarrollo de nanopartículas mecanoluminiscentes. Las nanopartículas mecanoluminiscentes usan ultrasonido enfocado que penetra en los tejidos para desencadenar la emisión de luz y la posterior modulación optogenética, llamada sono-optogenética.³⁷ Estas nanopartículas pueden inyectarse sistémicamente y cargarse con luz de 400 nm durante la circulación en superficies superficiales.

vasos sanguíneos. Posteriormente, las nanopartículas pueden activarse mediante estimulación ultrasónica enfocada de 1,5 MHz para emitir luz de 470 nm de forma repetitiva en el cerebro con fines optogenéticos. modulación. Este enfoque combina la no invasividad y la penetración tisular de la estimulación por ultrasonido con el alto control espaciotemporal de la optogenética.

Con más trabajo en el desarrollo de materiales para mecanoluminiscencia, este concepto puede proporcionar una ruta clínicamente viable para la neuromodulación no invasiva en el cerebro profundo regiones. En concreto, mediante la preparación de materiales mecanoluminiscentes con un sensible En respuesta a ultrasonidos de mayor frecuencia, se puede lograr una neuromodulación sono-optogenética espacialmente precisa con una resolución más alta. Además, los materiales con diferentes longitudes de onda de mecanoluminiscencia pueden proporcionar multiplexado y patrones de excitación e inhibición resueltos espaciotemporalmente en el mismo animal cerebro a través de una interfaz no invasiva.

Neuromodulación térmica

Principio de funcionamiento

Los cambios de temperatura locales pueden modular la actividad de las neuronas cambiando la membrana la capacitancia o la activación de los canales iónicos controlados por la temperatura, como el miembro 1 de la subfamilia V de canales catiónicos de potencial receptor transitorio (TRPV1), el canal catiónico de potencial receptor transitorio anquirina 1 (TRPA1) y el canal catiónico de potencial receptor transitorio ankyrin 1 (TRPA1) canal anoctamina 1 (TMEM16A). Estos canales iónicos dependientes de la temperatura cambian sus probabilidades abiertas dentro de diferentes rangos de temperatura para detectar la temperatura de 29C a 40C (Tabla 2).⁸⁴ TRPV1 responde al cambio de temperatura en milisegundos y puede ser modelado por un modelo de dos estados.⁸³

Nanotransductores

Se ha informado que los nanotransductores generan energía térmica a partir de la luz externa. y campos magnéticos (Figura 2B). El primer tipo implica nanotransductores optotérmicos. que convierten la luz en calor, como las nanopartículas plasmónicas,²⁶ semiconductores nanoconjugados poliméricos,^{66,98,99} y nanomateriales de silicio. Los mecanismos de estimulación de los nanotransductores optotérmicos se pueden categorizar en tres diferentes grupos El primer mecanismo implica canales iónicos térmicamente sensibles, como TRPV1. Hay varios informes que muestran que el calentamiento de las neuronas por partículas de Au inhiben/excitan las neuronas.^{9,64,65} Nanopartículas plasmónicas diseñadas en superficie, como Los nanorods de Au pueden activar células neuronales individuales tras la iluminación de la luz.⁹ El calor altamente localizado generado por las nanopartículas de Au (GNP) indujo la entrada de Ca²⁺ TRPV1, un canal termosensible. Aparte de las nanopartículas plasmónicas sensibles a NIR, también se han explorado materiales orgánicos con mayor biocompatibilidad (p. ej., nanobioconjugados basados en polímeros semiconductores⁶⁶) para la neuromodulación térmica. Los polímeros semiconductores tienen grandes cadenas principales conjugadas p deslocalizadas que absorben eficientemente la luz NIR con alta eficiencia de conversión optotérmica. Iyu et al.⁴² desarrollaron una serie de nanobioconjugados de polímeros semiconductores sensibles a NIR con una mayor eficiencia de conversión optotérmica que la de los nanorods de Au. Cuando se excita con un láser de 808 nm, SPNsb dirigidos se activa de forma rápida y específica el TRPV1 en una línea celular híbrida de neuroblastoma de ratón/ganglio de la raíz dorsal de rata (células ND7/23), induciendo una entrada significativa de Ca²⁺ intracelular. Construido sobre el

Se ha demostrado que los nanobioconjugados de polímeros semiconductores, los nanotransductores infrarrojos macromoleculares para la estimulación cerebral profunda permiten la penetración a través del cuero cabelludo. neuromodulación en ratones que se mueven libremente.¹⁰⁰ Debido a la atenuación tisular minimizada de la irradiación NIR-II de 1064 nm, los nanotransductores infrarrojos macromoleculares para

La estimulación cerebral profunda (MINDS) ha permitido la neuromodulación en la corteza motora. y área tegmental ventral de ratones que se comportan de forma natural con iluminación NIR-II de campo amplio a baja densidad de potencia, en contraste con una interfaz atada a fibra necesaria para neuromodulación optogenética convencional. Este enfoque puede aplicar luz de forma remota para estimular animales individuales en la misma arena, como el IntelliCage, por lo tanto puede permitir la neuromodulación simultánea de múltiples animales que interactúan socialmente. En Además de excitar las neuronas, los transductores optotérmicos también pueden inhibir las neuronas a través de un canal de potasio termosensible transmembrana; por ejemplo, TREK-1. Estímulos térmicos activa TREK-1 para permitir corrientes de K⁺ hiperpolarizantes, lo que reduce la capacidad de excitación de las neuronas.¹⁰¹ La irradiación de luz de nanopartículas de Au generó calor e inhibió la actividad eléctrica, que se restauró por completo cuando se eliminó la luz de estímulo. El grado de inhibición se moduló con precisión ajustando la intensidad del láser.⁶⁵ Ye et al.⁴⁰ mostró que los nanorods de Au dirigidos a neuronas inhibían la actividad neuronal de la izquierda ganglio estrellado, aliviando las arritmias ventriculares inducidas por isquemia miocárdica en un modelo canino.^{40,65} Este enfoque es prometedor para restaurar la activación normal de una red neuronal hiperactiva y proporcionar efectos terapéuticos para algunos trastornos cerebrales, como la epilepsia y la enfermedad de Parkinson.

El segundo mecanismo de estimulación implica un cambio de capacitancia de membrana impulsado térmicamente. Shapiro et al.¹⁰² demostraron que el calentamiento infrarrojo rápido del agua puede excitar las células alterando la capacitancia eléctrica de la membrana celular y generando corrientes capacitivas despolarizantes. Este mecanismo conduce a la estimulación neural infrarroja in vivo, que de manera similar utiliza luz infrarroja pulsada (1400-2000 nm) para crear aumento transitorio de la temperatura en las neuronas e inducir el disparo de las neuronas.¹⁰³ En los últimos años se han informado varias aplicaciones de la estimulación neural infrarroja, que incluyen alterando la neurotransmisión GABAérgica⁹⁷ y activando la corteza visual¹⁰⁴ y auditiva neuronas.¹⁰⁵ Además de aprovechar solo el calentamiento del agua, los transductores optotérmicos que convierten la luz pulsada en calor (como las nanopartículas de oro) también pueden cambiar capacitancia de la membrana, despolarizando la célula y provocando un potencial de acción. Difuso El grafeno⁴¹ también se ha explorado como un transductor optotérmico orgánico para la estimulación no genética. Cuando se utiliza para la neuromodulación térmica, el grafeno difuso 3D con plantilla de nanocables de silicio requiere energías láser de activación inferiores a 100 nJ.⁴¹ Aunque se necesitan más estudios in vivo para validar la eficacia de estos orgánicos nanotransductores optotérmicos para la neuromodulación térmica no genética, estos estudios demuestran nanotransductores alternativos prometedores para optoterapia neuromodulación.

El último mecanismo involucra una nueva técnica llamada hipertermia molecular, que utiliza nanopartículas de Au plasmónicas para atacar proteínas específicas, como las endógenas receptores de membrana, y genera un intenso calentamiento a nanoescala en nanosegundos excitación de pulso para inactivar moléculas de proteínas específicas. Como caso de prueba, molecular Se demostró que la hipertermia inactiva transitoriamente el receptor 2 activado por proteasa (PAR2), un importante receptor acoplado a proteína G para la sensibilización al dolor crónico.⁴⁴ La hipertermia molecular con alta resolución espaciotemporal puede seleccionar y manipular de forma remota la actividad de las proteínas y el comportamiento celular. Esta técnica con una escala de tiempo de nanosegundos y una escala de longitud de nanómetros es diferente de la hipertermia tradicional y no indujo el calentamiento global del tejido. los La fotoinactivación de los receptores de membrana es transitoria y dura de 6 a 8 h, porque las células

tienen un mecanismo para reciclar receptores inactivados y sintetizar nuevos receptores de membrana.

Además de los nanotransductores optotérmicos, el segundo tipo de neuromodulación térmica implica nanotransductores magnetotérmicos, que generan calor cuando se exponen a campos magnéticos alternos.⁶⁷ La hipertermia magnética se ha estudiado desde la década de 1960 para tratar el cáncer de forma remota mediante la inyección local de nanopartículas magnéticas y la estimulación mediante el uso de campos magnéticos, y varias empresas, incluida MagForce, buscan activamente la traducción clínica. La idea de la estimulación magnetotérmica de las neuronas que expresan TRPV1 se demostró por primera vez en 2010²² y, posteriormente, se demostró que permite la estimulación cerebral profunda inalámbrica en ratones que se comportan a 43°C con un aumento máximo a 45°C. Durante el tiempo de descanso de 50 s, el tejido se enfrió nuevamente a 37 °C.⁶⁴ Esta breve exposición intermitente a un campo magnético indujo la activación neural y evitó el calentamiento prolongado dañino. Las nanopartículas magnéticas unidas a TRPV1 en la membrana neuronal activaron las neuronas que expresaban TRPV1 al alternar la estimulación del campo magnético con un alto control temporal.¹³ La estimulación magnetotérmica aplicada en el estriado resultó en la rotación alrededor del eje del cuerpo en ratones que se movían libremente.¹³ La duración del comportamiento fue altamente correlacionado con la duración de la aplicación del campo magnético alterno. La misma técnica también se ha utilizado para silenciar neuronas objetivo *in vitro* con el canal de cloruro anoctamin **1.51** Estos estudios sugieren que los nanotransductores magnetotérmicos son herramientas *in vivo* prometedoras para el silenciamiento neuronal transitorio y remoto tanto para aplicaciones terapéuticas como para investigación fundamental. Vale la pena señalar que la modulación magnetotérmica involucra el calentamiento colectivo de nanopartículas magnéticas inyectadas que dan como resultado el calentamiento local del tejido cerebral, en lugar del calentamiento localizado de nanopartículas individuales, como se demostró en múltiples análisis físicos.¹⁰⁶

Para avanzar aún más en la modulación térmica a la siguiente etapa de desarrollo y traducción, hay varias preguntas clave que deben abordarse. En primer lugar, no está claro si el calentamiento repetido hasta 43 °C–45 °C, aunque de corta duración (varios segundos), causa efectos nocivos en las neuronas y el tejido cerebral local para un uso a largo plazo. Como hay una pequeña ventana de temperatura para la función fisiológica y hay muchos procesos que dependen de la temperatura (p. ej., el flujo sanguíneo, la función de las proteínas), los posibles efectos nocivos deben examinarse cuidadosamente. En segundo lugar, el calentamiento fuera del objetivo puede ocurrir como resultado de la difusión de calor, lo que puede desencadenar respuestas neuronales del circuito asociado (fuera del objetivo).⁹¹ Por lo tanto, esta técnica requiere métodos para confinar el calor en las regiones localizadas.

Neuromodulación mecánica

Principio de funcionamiento

La fuerza mecánica local puede modular la capacitancia de la membrana o activar los canales mecanosensibles, incluido el miembro 4 de la subfamilia V del canal catiónico del potencial receptor transitorio (TRPV4), los canales del componente del canal iónico mecanosensible de tipo piezoeléctrico (PIEZO), el canal de Ca²⁺ mecanosensible de tipo N₁, y canal mecanosensible de gran conductancia (MscL) (Figura 2C). PIEZO1 se puede activar en aproximadamente 10 ms⁸⁷ con un umbral de 97 mm Hg,⁵⁹ mientras que las respuestas de TRPV4 a los estímulos mecánicos están dentro de 0,1 a 10 s⁶¹ (Tabla 2).

Nanotransductores

La generación de fuerza mecánica local puede introducirse mediante energía magnética, ultrasónica y óptica externa. La activación transcraneal de transductores fotoacústicos es una

estrategia emergente para la neuromodulación.⁹² Huang et al.⁶¹ utilizaron nanotransductores fotoacústicos dirigidos basados en nanopartículas poliméricas semiconductoras para estimular las actividades neuronales. El pulso láser de nanosegundos en la segunda región NIR (3 ns, 3,3 kHz, 21 mJ/cm²) de nanotransductores fotoacústicos indujo ondas acústicas localizadas para activar las neuronas. Tras la estimulación con luz, los nanotransductores fotoacústicos pudieron modular las actividades cerebrales en ratones que se comportaban libremente al inyectarlos en la corteza cerebral. Esta técnica exhibió una resolución temporal en el rango de milisegundos, una resolución espacial en el rango submilimétrico y ninguna acumulación de temperatura dañina.

La estimulación de campos magnéticos externos puede generar fuerzas mecánicas sobre nanopartículas (transductores magnetomecánicos). Esta fuerza mecánica en el rango de piconewton es lo suficientemente fuerte como para activar los canales mecanosensibles, incluidos TRPV4 y PIEZO2 en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal primaria. Afluencia de Ca²⁺ dentro de redes neuronales corticales cultivadas in vitro.¹⁴ El enfoque se aplicó posteriormente para la estimulación crónica de un modelo de red neuronal del síndrome X frágil (FXS).¹⁴ FXS es la causa más común de discapacidad intelectual y autismo, y muestra una Relación desequilibrada de los canales/receptores iónicos excitadores e inhibidores, incluido el aumento de los canales de Ca²⁺ tipo N y la disminución de los receptores GABA. La estimulación magnética crónica redujo la expresión de los canales de Ca²⁺ tipo N en las neuronas FXS al nivel normal y aumentó la expresión de los receptores GABA, restaurando así el equilibrio de los canales iónicos. Los nanotransductores magnéticos pueden modular de forma crónica la expresión de los canales iónicos endógenos en los circuitos neurales para investigar los mecanismos patológicos de muchas enfermedades del SNC.

En comparación con otras tecnologías, es menos probable que la neuroestimulación magnetomecánica genere respuestas perjudiciales, como el calentamiento de los tejidos durante un tiempo de exposición prolongado, y por lo tanto es prometedora para aplicaciones a largo plazo.

Los transductores codificados genéticamente pueden conectarse directamente con canales mecanosensibles y pueden estimularse externamente con un campo magnético o ultrasonido. Un importante desarrollo en el área se conoce como magnetogenética; es decir, el uso de la proteína paramagnética ferritina fusionada con TRPV4 para la neuromodulación no invasiva³¹ (llamada Magneto). El canal TRPV4 podría abrirse y cerrarse activando la proteína de fusión de ferritina unida a TRPV4 con un campo magnético externo. Wheeler et al.³¹ informaron que Magneto controló de forma remota las tasas de activación neuronal y el comportamiento en una escala de tiempo rápida y fisiológicamente relevante tras la estimulación magnética tanto en peces cebra como en ratones. Si bien algunos estudios de otros autores han validado este enfoque utilizando actuadores iguales o similares,^{108,109} al menos tres estudios independientes demostraron que la estimulación magnética no pudo activar electrofisiológicamente las neuronas que expresan este **actuador** magnetogenético.^{53,54,110} Aunque la eficiencia de estimulación diferente de Magneto puede resultar de condiciones experimentales, que incluyen campo magnético alterno versus campo magnético constante, diferentes virus utilizados y diferentes niveles de expresión de virus,⁹³ la eficiencia del actuador magnetogenético aún es controvertida. La razón subyacente es que los mecanismos propuestos, ya sea el calentamiento o la fuerza magnética introducida por la proteína ferritina individual, son de 5 a 10 órdenes de magnitud inferiores al umbral para activar los canales TRPV1 y TRPV4.¹¹¹ Recientemente, se ha sugerido que el oxígeno reactivo (ROS) puede desempeñar un papel importante.¹¹² Específicamente, las ondas de radiofrecuencia activan los canales marcados con ferritina a través de la oxidación de lípidos inducida por hierro, lo que sugiere un mecanismo bioquímico^{113,112} (Figura 4).

El ultrasonido puede estimular directamente los canales iónicos mecanosensibles para modular las actividades neuronales. La estimulación ultrasónica enfocada transcraneal es una técnica de neuromodulación utilizada clínicamente basada en este mecanismo. Esta técnica combina

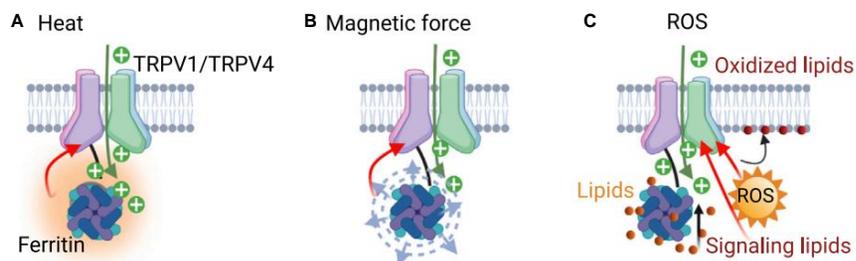


Figura 4. Mecanismos de trabajo propuestos de la magnetogenética.

La estimulación del campo magnético de la proteína ferritina acoplada directamente a TRPV1/TRPV4 induce calcio transitorio a través de un mecanismo basado en [calor114\(A\)](#), [fuerza31,32,114\(B\)](#) o (ROS)113,112(C).

no invasivo con alta resolución espacial incluso en regiones profundas del cerebro,¹¹⁵ lo que permite exploración del papel de regiones específicas del cerebro en comportamientos y trastornos neurológicos. En comparación con la estimulación eléctrica o magnética transcraneal, la estimulación ultrasónica transcraneal puede llegar a regiones cerebrales más profundas y muestra una mayor precisión espacial. Sin embargo, el mecanismo de la estimulación ultrasónica aún no se comprende por completo.

Los mecanismos propuestos incluyen la modulación de canales iónicos mecanosensibles para mediar las corrientes transmembrana¹¹⁶ y la apertura del canal iónico dependiente de la temperatura TRPA1.¹¹⁷ Además de activar los canales iónicos endógenos con ultrasonido, la nogenética implica el suministro de transgenes a las neuronas para expresar canales iónicos mecanosensibles, seguido de la estimulación ultrasónica de estas neuronas.

Huang et al.⁵⁸ diseñaron un prestin sensible a ultrasonido (mPrestin) para modular actividades celulares.^{29,58} Estimulación ultrasónica focalizada (0,5 MHz FUS, 0,5 MPa, 10 Hz PRF, 3 s de duración) activó la señalización de calcio en neuronas transfectadas con mPrestin, incluso en el cerebro profundo. Otros canales mecanosensibles, como [MscL59,118](#) y la proteína opsina sensible al sonido,¹¹⁹ también se han explorado para permitir la sonogenética en las neuronas. La estimulación con ultrasonido puede activar la actividad cortical a través de la activación indirecta de las vías auditivas en lugar de la modulación directa de las neuronas en los sitios de estimulación con ultrasonido.^{120,121} Este mecanismo auditivo indirecto para la neuromodulación ultrasónica sugiere que se requiere una cuidadosa consideración al desarrollar nuevas técnicas de neuromodulación ultrasónica para la investigación del cerebro.

Las estructuras de azobenceno pueden convertir la luz en cambios de conformación molecular o fuerza mecánica para modular las actividades neuronales. Recientemente, un ligando a la membrana plasmática El compuesto de azobenceno sensible a la luz (Ziapi2) fue desarrollado para modular actividad neuronal a alta resolución espacio-temporal.¹⁰ Trans-dimerización de Ziapi2 en la oscuridad adelgaza la membrana plasmática, aumentando la capacitancia de la membrana en constante estado. Pulsos de milisegundos de luz visible desencadenaron la isomerización trans/cis de Ziapi2, engrosaron la membrana plasmática, disminuyeron la capacitancia de la membrana, y luego la activación del potencial de acción inducida sin afectar los canales iónicos o la temperatura local. Los potenciales de acción se pueden evocar hasta por 7 días, lo que sugiere que Ziapi2 es prometedor para aplicaciones a largo plazo.

Neuromodulación eléctrica

Principio de funcionamiento

Los nanotransductores convierten la luz, el ultrasonido y el campo magnético en un voltaje o corriente eléctrica localizada, que puede modular los canales de iones activados por voltaje, incluidos canales de sodio, potasio, calcio, cloro y protones (Figura 2D). Estos canales responden al estímulo eléctrico en microsegundos a milisegundos y funcionan en rangos de milivoltios.⁸⁸

Nanotransductores

Tres clases de nanotransductores generan salida eléctrica por estimulación externa, incluyendo energía óptica, ultrasónica y magnética. Los transductores optoelectrónicos convierten la luz en voltaje o corriente y se han explorado para controlar de forma remota las señales eléctricas de las neuronas. Los puntos cuánticos de semiconductores (QD) son de gran interés para la neuromodulación eléctrica debido a su amplia absorción, emisión estrecha espectros y grandes coeficientes de extinción.⁴⁵ Jalali et al.⁴⁵ incorporaron indio tipo II QD de núcleo/cáscara de fosfuro/óxido de zinc en una estructura de fotoelectrodo. al ser visible exposición a la luz, este electrodo indujo una corriente bioeléctrica hiperpolarizante y desencadenó el disparo de la neurona. Luz visible a 4 mW mm² 26 veces menor que el ocular límite de seguridad para exposición continua, es lo suficientemente fuerte como para activar el electrodo. También se han utilizado fotocondensadores de pigmentos orgánicos⁴⁶ y materiales a base de silicio⁹⁴. explorados como nanotransductores para la neuromodulación eléctrica. Jiang et al.⁹⁵ desarrollaron una serie de materiales a base de silicio que pueden comportarse como dispositivos independientes para modular las actividades cerebrales y los comportamientos animales simples. Estos materiales a base de silicio utilizan la luz como disparador; por lo tanto, no se requiere cableado excesivo y la ubicación de la estimulación está determinada por la ubicación de la luz. Así, la estimulación óptica de Los materiales a base de silicio tienen una gran flexibilidad y resolución espacial, y pueden implementar estimulaciones multiplexadas y modeladas. En otro ejemplo, los nanocables de silicio con Au atómico en sus superficies provocan potenciales de acción en las neuronas a través de un proceso fotoelectroquímico potenciado principalmente por Au atómico.¹²² Un excitante y aplicación emergente para la neuromodulación eléctrica habilitada por nanotransductores es restauración de la visión. Nanopartículas de polímero conjugado inyectadas en la subretina estimulación evocada por la luz mediada por el espacio de las neuronas retinianas y rescatada persistentemente funciones visuales en un modelo de rata de retinosis pigmentaria.¹¹ Sin efectos sobre los fotorreceptores se observó degeneración o inflamación de la retina tras la estimulación con luz.

Los transductores piezoeléctricos, como las nanopartículas de titanato de bario, también muestran potencial para la neuromodulación eléctrica inalámbrica.^{30,62} Los nanotransductores piezoeléctricos pueden generar electricidad de manera eficiente tras la estimulación por ultrasonido para activar canales de membrana, inducen la entrada de Ca²⁺ y, por lo tanto, modulan de forma inalámbrica la actividad neuronal en lo profundo del cerebro.

Los transductores magnetoeléctricos también se han explorado para la neuromodulación eléctrica inalámbrica. Las nanopartículas magnetoeléctricas están compuestas de materiales multiferroicos que puede convertir eficientemente campos magnéticos externos en campos eléctricos locales para modulación de las actividades celulares. Las nanopartículas magnetoeléctricas se propusieron por primera vez como técnica para estimular de forma no invasiva el cerebro de un paciente con enfermedad de Parkinson en un estudio computacional,⁹⁶ y se requiere más trabajo para demostrar la factibilidad de este enfoque. Guduru et al.¹² demostraron que las nanopartículas CoFe₂O₄-BaTiO₃ de 30 nm pueden ser excitadas por un campo magnético externo para modular las actividades neuronales en las regiones profundas del cerebro, y se necesitan más caracterizaciones para comprender mejor este mecanismo.

Neuromodulación química

Principio de funcionamiento

La neuromodulación química utiliza agentes neuromoduladores como fármacos o neurotransmisores que se unen a receptores ionotrópicos o metabotrópicos y modulan la actividad neuronal. Esto permite acciones específicas del receptor en regiones cerebrales locales. Estos neuromoduladores Los agentes pueden modular los receptores de membrana endógenos o los canales (canales controlados por ligandos, GPCR y canales sensibles al ácido) o los receptores de diseño exclusivamente. activado por drogas de diseño (DREADD), una clase de proteínas modificadas quimiogénicamente que permiten el control espacial y temporal de la señalización de la proteína G in vivo.



Nanotransductores

Tres tipos de nanotransductores liberan moléculas para modular la actividad cerebral en locales regiones. En primer lugar, los neuromoduladores pueden liberarse localmente en el cerebro mediante estimulación con luz (optodesenjaulado), lo que ofrece una alta resolución espaciotemporal para modular la actividad cerebral. Los pulsos de láser de picosegundos NIR inducen nanoburbujas transitorias alrededor de los liposomas recubiertos con nanopartículas de oro. El colapso de esas nanoburbujas resultó en estrés nanomecánico que expulsó rápidamente el compuesto encapsulado dentro 0,1 ms.⁸ Esta velocidad de liberación ultrarrápida cruza el umbral biológico crítico y permite realizar estudios sobre procesos de señalización celular rápidos, como la neurotransmisión. Recientemente, se desarrollaron nanotransductores ultrasensibles a la luz basados en nanovesículas de respuesta mecánica recubiertas de Au para liberar moléculas en las profundidades del cerebro. La iluminación de pulsos láser NIR pico segundo indujo estrés nanomecánico para activar la carga liberar en sub-segundos. El umbral de energía láser de los mecanosensibles recubiertos de Au nanovesículas es 40 veces menor que la de los liposomas tradicionales recubiertos con Au. la técnica permite la liberación de calceína en la región profunda del cerebro (4 mm),⁴⁹ lo que sugiere su potencial para la neuromodulación cerebral profunda.

En segundo lugar, los campos magnéticos pueden calentar nanotransductores de forma remota para liberar paquetes moléculas (magneto-uncaging). Los compuestos neuromoduladores pueden conjugarse con nanopartículas magnéticas a través de un enlazador térmicamente lábil³⁴ o cargarse en nanopartículas magnéticas . nanopartículas que contienen hidrogel.⁵⁵ Rao et al.⁵⁶ aplicaron un campo magnético alterno campo para calentar nanopartículas magnéticas y, posteriormente, liberar moléculas encapsuladas de vesículas lipídicas térmicamente sensibles (20 s de latencia) para proporcionar un control molecular no invasivo de los circuitos neurales. Las pequeñas moléculas liberadas activaron tanto los receptores modificados genéticamente como los expresados endógenamente con alta capacidad temporal y temporal. precisión espacial.⁵⁶ Cuando se combinan con andamios poliméricos, los transductores magnéticos también puede convertir campos magnéticos en protones en entornos fisiológicos. Al estimulación del campo magnético, el efecto magnetotérmico causado por las nanopartículas magnéticas desencadenó la degradación hidrolítica del polianhídrido o poliéster circundante para liberar protones en el espacio extracelular, canales iónicos sensibles al ácido abiertos, e inducir la entrada de Ca²⁺ en las neuronas.⁵⁷

El tercer mecanismo involucra la liberación ultrasónica de moléculas (sono-uncaging).

Se han explorado varios sonotransductores, incluidos los perfluorocarbonos (PFC) que contienen microburbujas, nanoemulsiones y nanogotas, para la neuromodulación química.^{36,63} La neuromodulación química habilitada por nanotransductores ultrasónicos es controlado espacial y temporalmente por el tamaño del foco de ultrasonido, el tiempo de sonicación y la farmacocinética de los agentes neuromoduladores.⁴ Wang et al.⁴ demostraron que la liberación ultrasónica de propofol puede conducir a cambios en la actividad cerebral en regiones del cerebro que son anatómicamente distintas y funcionalmente conectadas con el región estimulada. Esto ha permitido el mapeo no invasivo de la conectividad de la red en el cerebro bajo la activación farmacológica de objetivos específicos.⁴ Airan et al.³⁵ informaron que la estimulación transcranial de emulsiones cargadas de propofol silenciaba convulsiones en un modelo de convulsiones agudas en ratas. Sin daño parenquimatoso cerebral o sangre-cerebro Se observó la apertura de la barrera (BBB) asociada con su uso. Estos estudios sugieren que un mayor desarrollo de los nanotransductores ultrasónicos ofrecerá nuevas herramientas para la neuromodulación espaciotemporalmente precisa y no invasiva, que puede encontrar una variedad de aplicaciones biológicas.

Sensores neuromoduladores diseñados

Paralelamente a los desarrollos de nanotransductores para la neuromodulación química, Ha habido un gran interés en los nuevos sensores para informar y obtener imágenes de la liberación de neuromoduladores localmente en el cerebro. Se informaron dos categorías de sensores. El primero

La categoría involucra sensores genéticamente codificados para neuromoduladores basados en proteínas fluorescentes. Se informaron por primera vez dos sensores de dopamina, dLight1 y GRABDA por el grupo de Tian¹²³ y el grupo de Li,¹²⁴ respectivamente. Estos sensores codificados genéticamente muestran un gran aumento de fluorescencia en respuesta a la dopamina extracelular. liberar y permitir imágenes de alta resolución espacio-temporal utilizando microcopias avanzadas, como la microscopía de dos fotones. Estos sensores exhiben una afinidad nanomolar a submicromolar y han sido validados con diversas estimulaciones farmacológicas, electrofisiológicas y optogenéticas.^{125,126} Este tipo de sensor ha demostrado ser una plataforma versátil y se ha ampliado para otros neuromoduladores, como acetilcolina (GRABACH),¹²⁷ serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT, GRAB5-HT),¹²⁸ norepinefrina,^{123,129} y neuropéptido opioide.^{123,130} También se están desarrollando otros sensores genéticamente codificados para neuropéptidos, como la oxitocina¹³¹ o reporteros de liberación de neuropéptidos.¹³²

La segunda categoría involucra sensores fluorescentes basados en nanomateriales sintéticos,^{133–135} como nanotubos de carbono. Landry y sus colaboradores informaron sobre una serie de desarrollos en el uso de nanotubos de carbono funcionalizados con ADN monocatenario (ssDNA) para generar una clase única de nanosensores. Estos nanosensores pueden detectar dopamina y norepinefrina,^{133,134,136} y serotonina.¹³⁵ Exhiben fluorescencia emisión en el rango infrarrojo (1000-1300 nm), y se han mostrado prometedores en el seguimiento de la liberación de neuromoduladores en cortes cerebrales agudos tras la liberación provocada eléctricamente u optogenéticamente. La emisión infrarroja proporciona ventajas para la obtención de imágenes. el tejido cerebral. Más discusiones sobre imágenes cerebrales están disponibles en otra revisión artículos y no se discuten más aquí.¹³⁷

INTERFAZ NANO-CEREBRO

Comprender la interacción entre los nanomateriales y el cerebro (nano-brain interfaz) es fundamental para el diseño racional y la aplicación segura de nanotransductores para la neuromodulación. La interfaz nano-cerebro incluye la entrega de nanomateriales al cerebro, interacción de nanomateriales con diferentes tipos de células en el cerebro (es decir, tropismo celular), el transporte de nanomateriales (extracelular, intracelular e intercelular), la respuesta inmunitaria tras la administración de nanomateriales y el cerebro autorización de nanomateriales (Figura 5 y Tabla 2). Discutiremos y destacaremos avances recientes en estas áreas.

Entrega de nanomateriales al cerebro

Para permitir la neuromodulación mediada por nanotransductores, los nanotransductores deben ser entregado en regiones específicas del cerebro. Hay cuatro rutas principales para los nanomateriales. administración al cerebro, incluida la administración intraparenquimatosa, sistémica, intratecal e intranasal. El principal inconveniente de la administración sistémica es la limitada accesibilidad de los nanomateriales al cerebro desde la sangre. Esto se debe en gran medida a la presencia de la BBB, que bloquea la entrada de la mayoría de las nano/micropartículas en el cerebro.

La mayoría de los estudios hasta ahora inyectan directamente nanomateriales en regiones locales del cerebro (inyección quimal intraparen). La inyección intraparenquimatosa evita la BBB pero requiere la inserción estereotáctica de una aguja de inyección invasiva. Administración directa al SNC vía la inyección intraparenquimatosa puede lograr una alta concentración local cerca de la inyección sitio con una dosis relativamente baja. Si bien esto funciona bien para estudios de prueba de concepto y puede adaptarse para animales grandes y humanos, el procedimiento invasivo puede suponer un desafío, especialmente si requiere inyecciones repetidas a lo largo del tiempo. El enfoque es prometedor para modular selectivamente regiones específicas del cerebro, pero es menos adecuado

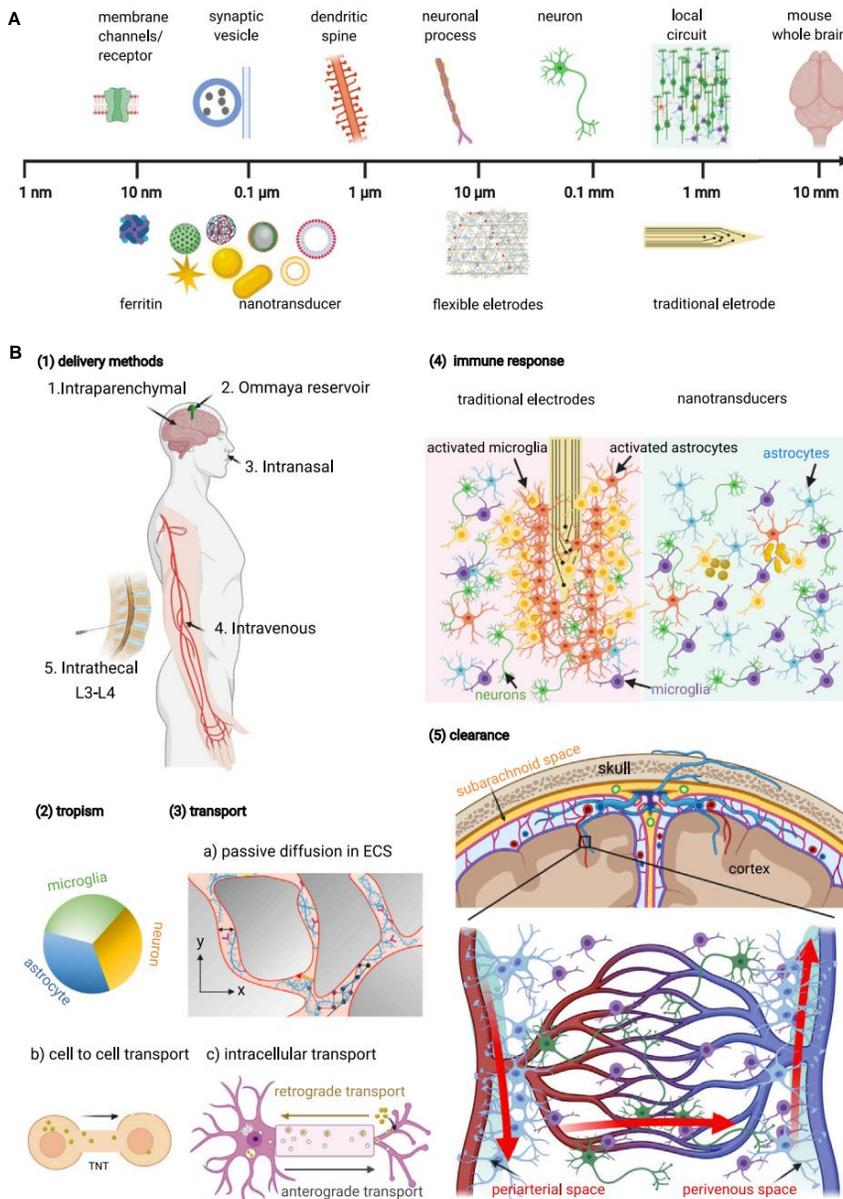


Figura 5. Interfaz nano-cerebro (A)

Interfaz cerebro-materiales multiescala que incluye nanotransductores. Modificado de Allegra Mascaro et al.¹³⁸ Esquema para electrodos flexibles.1 (B) Aspectos de la interfaz nano-cerebral. (1) Entrega de nanotransductores al cerebro. (2) Tropismo celular de nanomateriales en el cerebro. (3) Difusión pasiva de nanomateriales en el espacio extracelular y transporte activo de nanomateriales en el cerebro. (4) La respuesta inmune tras la implantación de electrodos tradicionales y nanomateriales. (5) Aclaramiento cerebral de nanomateriales a través de la vía perivascular. L3–L4, segmento lumbar 3–4; ECS, espacio extracelular.

para una gran región del cerebro, ya que las partículas inyectadas pueden restringirse al área que rodea el lugar de la inyección.¹³⁹ La administración sistémica de nanomateriales se ha utilizado para casos que no requieren la entrada de nanomateriales en el cerebro o el transporte de nanomateriales a través de la BBB. Por ejemplo, las nanopartículas mecanoluminiscentes para sono-optogenetics³⁷ pueden infundirse en la circulación sanguínea para permitir la activación remota de ultrasonido. Además, la circulación sanguínea proporciona un mecanismo endógeno

para recargar las nanopartículas mecanoluminiscentes en los vasos sanguíneos superficiales y transportar la energía recargada al cerebro para la emisión de luz localizada activada por ultrasonido. Además, se administraron sistemáticamente nanogotas/nanoemulsiones sensibles al ultrasonido para liberar pentobarbital, que cruza la BBB

para la neuromodulación dirigida.^{4,63} Nance et al.¹⁴⁰ informaron que los dendrímeros administrados sistémicamente (tamaño ~ 3–12 nm) pueden cruzar la BBB alterada para difundirse de manera eficiente dentro del parénquima cerebral y apuntan a la microglía y astrocitos activados en regiones de herida

Otras vías de administración están menos definidas para la neuromodulación por nanotransductores. La inyección intratecal se basa en la administración de sustancias en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que rodea el cerebro y la médula espinal. Mientras que la inyección intratecal elude la BBB, existe evidencia limitada de que las nanopartículas pueden penetrar al parénquima cerebral a través del espacio perivascular. Los estudios muestran que las nanopartículas de poliestireno gelado de PE de 100 nm se distribuyen rápidamente a través de la región subaracnoidea. espacio a lo largo de todo el neuroeje después de la inyección en la cisterna magna, con nanopartículas que muestran cierta preferencia por las superficies ventrales y una penetración mínima en el parénquima.⁶⁹ Esto contrasta con los estudios que muestran una expresión generalizada de oligonucleótido antisentido inyectado (ASO) para tratar la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neurológicas.¹⁴¹ La inyección intratecal de adeno-asociado (AAV) también condujo a una amplia distribución en el cerebro y el parénquima de la médula espinal.¹⁴² Se requiere más trabajo para establecer la viabilidad de esta ruta para la neuromodulación. Reservorio de Ommaya, un dispositivo subcutáneo que se inserta directamente en el ventrículos laterales, también ofrece una ruta para la penetración del SNC. Los medicamentos administrados a través del reservorio Om maya llegan directamente al LCR ventricular y luego se distribuyen de manera homogénea. distribuidos en el espacio subaracnoideo. Esta tecnología se ha utilizado en la clínica para mejorar la administración cerebral de agentes quimioterapéuticos y adoptado para mejorar transporte de nanopartículas. Sin embargo, los reservorios de Ommaya pueden ser ineficaces para llevar nanopartículas al parénquima, ya que los agentes solo pueden difundirse en milímetros. desde la superficie endocranial.¹⁴³ La administración nasal de fármacos al SNC es otro enfoque para eludir la BBB, que ha demostrado su potencial en ensayos clínicos para el tratamiento del dolor¹⁴⁴ y el glioblastoma recurrente. Esta vía también ha sido explorada para entregar nanomateriales. Los estudios muestran que las nanopartículas lipídicas sólidas modificadas con El péptido dirigido al cerebro (mApoE) se puede administrar al cerebro por vía pulmonar. administración.¹⁴⁵

Tropismo celular de nanomateriales

La interacción de los nanomateriales con diferentes tipos de células en el cerebro es un importante y pregunta básica para entender la interfaz del nano-cerebro. Jenkins et al.¹⁴⁶ estudiaron la interacción de nanopartículas con diferentes tipos de células en cultivo celular, y mostró que las nanopartículas con modificación de polietilenglicol (PEG) mostraron modesto reducción en la captación celular para todos los tipos de células (microglía, astrocitos, células progenitoras de oligodendrocitos, células madre neurales, neuronas) en comparación con nanopartículas con grupos terminales bioadhesivos (carboximetil dextrano [CMX]). Song et al.¹⁴⁷ investigaron la tropismo celular de nanopartículas de poli(ácido láctico) con diferentes químicas superficiales (revestimiento de PEG desnudo, glicerol hiperramificado [HPG] y modificado con aldehído [-CHO] HPG). Las propiedades "sigilosas" (PEG, HPG) redujeron en su mayoría la internalización por parte de todas las células. tipos, mientras que los grupos terminales bioadhesivos (-CHO) mejoraron la captación celular. Además, las tasas de absorción medidas in vitro se correlacionan con la absorción de nanopartículas en tipos celulares específicos in vivo. Dante et al.¹⁴⁸ demostraron que la carga superficial de las nanopartículas desempeñaron un papel fundamental en su interacción neuronal. Las nanopartículas aniónicas interactúan con la membrana de las neuronas y se ubican en la hendidura sináptica, mientras que no se observaron nanopartículas neutras y catiónicas en las neuronas. el aniónico

las partículas se unieron selectivamente a las neuronas excitables pero no interactuaron con las células gliales no excitables. Sin embargo, estos estudios no tienen suficiente resolución (p. ej., por microscopía electrónica) para examinar los detalles a nanoescala de las interacciones de nanopartículas con el parénquima cerebral.

Transporte extracelular, intracelular e intercelular de nanomateriales

Las nanopartículas pueden difundirse pasivamente en el espacio extracelular al inyectarse en el cerebro. La difusión de nanopartículas se reduce significativamente en el cerebro en comparación en medio libre, debido a la tortuosidad y estrechez del espacio extracelular. Varios trabajos seminales en esta área han investigado la difusión de QD en el espacio extracelular y han caracterizado el coeficiente de difusión (Tabla 2). Recientemente, Cognet y sus colaboradores han desarrollado una técnica de imagen a nanoescala para rastrear el movimiento de nanotubos individuales en el espacio extracelular, y la utilizan como herramienta para mapear localmente la geometría y la reología en las regiones locales del cerebro.¹⁴⁹ Los resultados muestran que el espacio extracelular es muy heterogéneo en la dimensión (hasta 40nm). El hialuronano es la principal barrera de difusión y organizador tisular local y experimenta cambios significativos en condiciones neurodegenerativas.¹⁵⁰ El grupo también informó nanotubos de carbono de pared simple fotoconmutables para imágenes de superresolución en la longitud de onda NIR (>1 mm).¹⁵¹ Un híbrido nanomaterial fue creado por uniendo covalentemente moléculas de fotoconmutación en el nanotubo de carbono. Las moléculas de fotoconmutación controlan la emisión intrínseca de los nanotubos de carbono para generar un nanotubo de carbono fotoconmutable con parpadeo controlable para localización e imágenes de superresolución.

El transporte activo de nanopartículas en el cerebro implica transporte axonal retrógrado y transporte anterógrado. El transporte axonal retrógrado transporta materiales desde axón al cuerpo celular y viaja largas distancias (milímetros) a lo largo de las proyecciones neuronales. La carga superficial del nanomaterial y la captación del endosoma tienen un efecto sobre el transporte intracelular.¹⁵² En las neuronas corticales primarias del ratón, las nanopartículas de poliestireno con carga negativa menores de 100 nm experimentan un transporte retrógrado axonal al captado por los axones y acumulado en el soma. En neuronas corticales, negativamente nanopartículas de poliestireno cargadas dentro de los lisosomas y carga positiva de 40 nm. Las nanopartículas de poliestireno se someten a un transporte axonal lento, mientras que están cargadas negativamente. las nanopartículas de poliestireno libres fuera de los lisosomas se someten a un rápido transporte axonal mediada por dineína. El transporte anterógrado de partículas exógenas se informó por primera vez en la década de 1980. Partículas con un tamaño de hasta 500 nm (p. ej., nanopartículas de poliestireno) viajó rápidamente a lo largo del axón en dirección anterógrada después de la microinyección en axones de cangrejo. Los estudios en axones de calamar han demostrado que el virus herpes simplex marcado con GFP experimentó un transporte axonal anterógrado a una velocidad promedio de 0,9 mm/s, cuatro veces más rápido que el de las mitocondrias y 10 veces más rápido que la fluorescencia negativa cuentas.¹⁵³ La proteína motora kinesina media el transporte axonal anterógrado de vesículas, orgánulos y partículas (Figura 5B).¹⁵⁴ Las nanopartículas pueden ingresar a las terminaciones nerviosas y sufrir transporte axonal a los cuerpos celulares de las neuronas después de la inyección intrapulmonar,¹⁵⁵ administración intramuscular o intradérmica.¹⁵⁶

En las células gliales y neuronales, el transporte intercelular de nanopartículas está mediado por nanotubos de membrana; es decir, estructuras similares a túneles de nanotubos (TNT). Los TNT median el transporte intercelular de varios componentes celulares al generar continuidad de membrana entre las células, un proceso facilitado por la formación de membranas ricas en actina F estructuras entre las células. Los estudios muestran que los QD se transportan activamente a través de la membrana nanotubos entre miocitos cardíacos con una velocidad media de 1,23 mm/s.¹⁵⁷ Superficie modificación de nanopartículas con molécula de adhesión de células neurales 1 (NCAM1) y

No se encontró que los anticuerpos CD44 cambiaran el mecanismo de transporte de célula a célula en las neuronas.¹⁵⁸

La respuesta inmunitaria de los nanomateriales

La inserción mecánica de implantes voluminosos y los micromovimientos posteriores dentro del cráneo conducen a la activación inmunitaria ya la formación de una cicatriz glial que encapsula los implantes. Esto puede desplazar las neuronas de interés, disminuir el rendimiento general y remodelar la estructura y la función de la red neuronal que rodea el implante.⁵ Las lecciones aprendidas al minimizar los implantes de electrodos sugieren que los implantes más pequeños que los cuerpos celulares individuales o las fibras nerviosas pueden superar las limitaciones de los implantes tradicionales . electrodos¹⁵⁹ sin ser reconocido por el sistema inmunitario. En comparación con los implantes a granel, los nanotransductores pueden provocar una respuesta inmunitaria menor debido a su pequeño tamaño.

McKenzie et al.¹⁶⁰ informaron que las fibras de carbono a nanoescala con un diámetro inferior o igual a 100 nm inhibían la adhesión de los astrocitos (células formadoras de tejido cicatricial glial) y disminuían la proliferación de astrocitos en comparación con las fibras de más de 100 nm. Además, este estudio también mostró que el recubrimiento de la superficie de las fibras de carbono con algunos polímeros, como el policarbonato de uretano, también puede inhibir eficazmente la adhesión de astrocitos y disminuir la proliferación de astrocitos, lo que conduce a una menor formación de tejido cicatricial glial. Además de la formación de la cicatriz de la glía, los nanomateriales exógenos también pueden inducir cambios transcriptómicos en la microglía. Yang et al.¹⁶¹ informaron que los nanotubos de carbono de pared simple aumentaban los genes específicos de la respuesta inmunitaria e inducían cambios morfológicos en las células microgliales SIM-A9 in vitro.

Los cambios transcriptómicos y morfológicos en la microglía se mitigaron mediante el recubrimiento de la superficie con fosfolípidos PEGilados.

Liquidación de nanomateriales

Comprender la retención y eliminación de nanomateriales en el cerebro es importante para el diseño y la aplicación de la neuromodulación habilitada por nanotransductores. En primer lugar, el tiempo de retención y eliminación varía significativamente para diferentes nanomateriales.

Mientras que un estudio sugiere una retención prolongada de nanopartículas magnéticas durante semanas,⁷ otro estudio mostró que dos nanopartículas orgánicas, lipoproteína de alta densidad reconstituida y nanopartículas de poli(etilenglicol)-b-poli(ácido láctico), se eliminaron rápidamente del cerebro tras la administración intraparenquimatosa, con una semivida inferior a 5 h¹⁶². El aclaramiento rápido puede facilitar las aplicaciones para la neuromodulación transitoria, mientras que el tiempo de retención prolongado es beneficioso para la neuromodulación crónica. En segundo lugar, se sugirió que el transporte mediado por microglía interviene en la eliminación de nanopartículas a través de la vía glifática.¹⁶² Por último, un sistema glifático deteriorado, como en la enfermedad de Alzheimer, puede ralentizar significativamente la eliminación de solutos y nanopartículas intersticiales.¹⁶² Esto sugiere la necesidad tener en cuenta la enfermedad cerebral al analizar la eliminación cerebral de los nanotransductores.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVA

Los enfoques para el control remoto y no invasivo de la actividad neuronal son importantes para el interrogatorio de los sistemas neuronales y el tratamiento de muchas enfermedades neurológicas. Ha habido un gran interés por desarrollar la neuromodulación inalámbrica con nanotransductores y ha mostrado un potencial significativo en términos de no invasividad, precisión espaciotemporal, especificidad del tipo de célula, penetración profunda en el cerebro y traducción a animales grandes y humanos. La capacidad de transducir varias modalidades de energía en estímulos locales e interactuar con el sistema neural abre nuevas posibilidades para modular la actividad neural. Las nuevas innovaciones en la combinación de las modalidades de energía pueden superar las limitaciones de una sola modalidad de energía y pueden continuar impulsando el campo a la siguiente fase de desarrollo. Por ejemplo, la sonooptogenética³⁷ utiliza

nanopartículas mecanoluminiscentes y aprovecha la penetración profunda del ultrasonido con el alto control espaciotemporal de la modulación optogenética.

Una mejor comprensión de la interfaz nanomateriales-cerebro es fundamental para el éxito de los nanotransductores para la neuromodulación. Sin embargo, se ha realizado un trabajo limitado en esta área. La investigación futura debería desarrollar enfoques mínimamente invasivos para administrar nanomateriales en regiones locales del cerebro y obtener una mejor comprensión de la respuesta inmune, la interacción celular y la retención y eliminación de los nanomateriales en el cerebro. Esto es particularmente importante para aplicaciones que requieren una utilidad de modulación a largo plazo.

Una consideración importante es el tamaño y la complejidad de las fuentes de energía, que pueden limitar una difusión más amplia y la traducción clínica de las técnicas de neuromodulación habilitadas por nanotransductores. Para uso clínico, las fuentes de energía, como fuentes de luz, sistema magnético y sistema de ultrasonido, deben ser pequeñas y/o portátiles. Recientemente, se han implantado fuentes de luz biocompatibles que emiten luz con longitudes de onda específicas para superar la penetración limitada en los tejidos de las luces de excitación para la optogenética.¹⁶³ Se ha desarrollado un sistema acústico portátil para la neuromodulación para ampliar potencialmente el uso de los sistemas de ultrasonido.¹⁶⁴ La mayoría de estos los estudios aún están en sus primeras etapas. Sin embargo, con los avances en fuentes de energía más pequeñas y portátiles, estaremos un paso más cerca de un uso de laboratorio más amplio y la traducción clínica de las técnicas de neuromodulación habilitadas por nanotransductores.

Una dirección prometedora para la neuromodulación son los materiales funcionales modificados genéticamente. Actualmente, la modulación eléctrica con electrodos o nanotransductores no muestra especificidad de tipo celular. Recientemente, Liu et al.¹⁶⁵ modificaron genéticamente neuronas para expresar la enzima peroxidasa para sintetizar polímeros eléctricamente funcionales que son conductores o aislantes en la membrana celular, tras la infusión local de reactivos precursores. Los polímeros conductores sintetizados in situ cambian las propiedades eléctricas de la membrana de las neuronas y permiten la modulación del comportamiento y las neuronas específicas del tipo de célula en animales vivos. Este trabajo puede inspirar la creación de materiales funcionales diversos y complejos para interactuar sin problemas con el sistema nervioso y permitir técnicas de neuromodulación de próxima generación.

Otra área de gran interés es integrar capacidades de detección para la neuromodulación bidireccional de circuito cerrado y permitir la comunicación bidireccional con el microentorno cerebral local. Los nanotransductores con capacidad de detección permitirán la neuromodulación guiada por la actividad neuronal, aumentando la precisión temporal y evitando efectos secundarios no deseados debido a la sobreestimulación. Además, los sistemas de transductores distribuidos que pueden comunicarse individualmente o entre sí proporcionan herramientas poderosas para detectar y modular más actividad cerebral. Esto podría ser útil, especialmente para mapear señales neuronales complejas en diferentes regiones del cerebro. Los avances en genética, ciencia de materiales e ingeniería nos proporcionarán nanotransductores de próxima generación con funciones avanzadas. En última instancia, las aplicaciones emergentes de nuevos nanomateriales en las interfaces neurales conducirán a nanotransductores prometedores para modular la actividad neural sin cableado físico ni transgenes. La capacidad de modular con precisión la actividad neuronal en las regiones profundas del cerebro con un alto control espaciotemporal habilitado por esas herramientas mejorará en gran medida el poder de comprender, modificar y controlar el SNC humano.

Además de mejorar la comprensión de la transmisión y el procesamiento de señales en el SNC, la neuromodulación inalámbrica habilitada por nanotransductores ha demostrado

potencial de trastornos del SNC. La inhibición neuronal habilitada por nanotransductores puede restaurar la activación normal de una red neuronal hiperactiva y proporcionar efectos terapéuticos para algunos trastornos cerebrales asociados con la hiperactividad neuronal, como la epilepsia y la enfermedad de Parkinson.⁹⁶ Ye et al.⁴⁰ demostraron que la inhibición neuronal mediada por Au nanorod de la El ganglio estrellado izquierdo puede aliviar las arritmias ventriculares inducidas por isquemia miocárdica. La estimulación de los nanotransductores tiene el potencial de restaurar el equilibrio de los canales iónicos para enfermedades que exhiben una proporción desequilibrada de canales iónicos/receptores excitadores e inhibidores, como FXS.¹⁴ Otra aplicación emergente para la neuromodulación es la reparación de la visión. La optoestimulación de las neuronas retinianas mediada por nanopartículas poliméricas semiconductoras puede rescatar la visión, lo que sugiere su potencial para el tratamiento de la retinitis pigmentosa.¹¹ Con el desarrollo de más técnicas traducibles clínicamente, la neuromodulación habilitada por nanotransductores allanará el camino para terapias para muchos trastornos cerebrales.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este trabajo fue apoyado parcialmente por la Fundación Nacional de Ciencias (1631910) y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (RF1NS110499). Los esquemas fueron creados con BioRender.com

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Escritura – borrador original, XL y ZQ; redacción: revisión y edición, XL, XH, NJR, X. X., JH, PAS, GH y ZQ

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Hong, G. y Lieber, CM (2019). *Novela Tecnologías de electrodos para registros neuronales*. *Nat. Rev. Neurosci.* 20, 330–345.
- Woods, GA, Rommelfanger, NJ y Hong, G. (2020). *Materiales bioinspirados para interfaces neuronales bioelectrónicas in vivo*. *Asunto* 3, 1087-1113.
- Shemesh, OA, Tanese, D., Zampini, V., Linghu, C., Piatkevich, K., Ronzitti, E., Papagiakoumou, E., Boyden, ES y Emiliani, V. (2017). *Optogenética de resolución de celda única temporalmente precisa*. *Nat. Neurosci.* 20, 1796–1806.
- Wang, JB, Aryal, M., Zhong, Q., Vyas, DB y Airan, RD (2018). *La liberación ultrasónica no invasiva de fármacos mapea las redes funcionales de todo el cerebro*. *Neurona* 100, 728–738 e727.
- Salatino, JW, Ludwig, KA, Kozai, TDY y Purcell, EK (2017). *Respuestas gliales a electrodos implantados en el cerebro*. *Nat. biomedicina Ing.* 1, 862–877.
- Li, J., Duan, H. y Pu, K. (2019). *Nanotransductores para la fotorregulación del infrarrojo cercano en biomedicina*. *Adv. Mate.* 31, e1901607.
- Chen, R., Romero, G., Christiansen, MG, Mohr, A. y Anikeeva, P. (2015). *Estimulación cerebral profunda magnetotérmica inalámbrica*. *Ciencia* 347, 1477–1480.
- Li, X., Che, Z., Mazhar, K., Price, TJ y Qin, Z. (2017). *Luz infrarroja cercana ultrarrápida desencadenó el desenjaulamiento intracelular para sondear la señalización celular*. *Adv. Función Mate.* 27, 1605778.
- Nakatsuji, H., Numata, T., Morone, N., Kaneko, S., Mori, Y., Imahori, H. y Murakami, T. (2015). *Activación de canales de iones termosensibles en células neuronales individuales mediante el uso de nanopartículas plasmónicas de ingeniería de superficie*. *Angew. química En t. ed.* 54, 11725-11729.
- DiFrancesco, ML, Lodola, F., Colombo, E., Maragliano, L., Bramini, M., Paterno, GM, Baldelli, P., Serra, MD, Lunelli, L., Marchioretto, M., et Alabama. (2020). *Modulación de activación neuronal mediante un fotointerruptor dirigido a la membrana*. *Nat.Nanotecnología.* 15, 296–306.
- Maya-Vetencourt, JF, Manfredi, G., Mete, M., Colombo, E., Bramini, M., Di Marco, S., Shmal, D., Mantero, G., Dipalo, M., Rocchi, A., et al. (2020). *Las nanopartículas de polímero semiconductor inyectadas subretinalmente rescatan la visión en un modelo de rata con distrofia retiniana*. *Nat. Nanotecnología.* 15, 698–708.
- Guduru, R., Liang, P., Hong, J., Rodzinski, A., Hadjikhani, A., Horstmyer, J., Levister, E. y Khizroev, S. (2015). *Magnetoelectrónico 'spin' en la estimulación del cerebro*. *Nanomedicina (Londres).* 10, 2051–2061.
- Munshi, R., Qadri, SM, Zhang, Q., Castellanos Rubio, I., Del Pino, P. y Pralle, A. (2017). *Estimulación cerebral profunda genética magnetotérmica de comportamientos motores en ratones despiertos que se mueven libremente*. *eLife* 6, e27069.
- Tay, A. y Di Carlo, D. (2017). *Estimulación mecánica basada en nanopartículas magnéticas para la restauración del equilibrio del canal iónico mecanosensible en redes neuronales*. *Nano Lett.* 17, 886–892.
- Engels, J. y Schlaeger, EJ (1972). *Síntesis, estructura y reactividad de triésteres de bencilo 3',5'-fosfato cíclico de adenosina*. *J.Med. química* 20, 907–911.
- Bechtereva, NP, Bondartchuk, AN y Smirnov, VM (1972). *Electroestimulaciones terapéuticas de las estructuras cerebrales profundas*. *Vopr. Neurokhir.* 36, 7–12.
- Barker, AT, Jalinous, R. y Freeston, IL (1985). *Estimulación magnética no invasiva de la corteza motora humana*. *Lanceta* 1, 1106–1107.
- Boyden, ES, Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G. y Deisseroth, K. (2005). *Escala de tiempo de milisegundos, control óptico dirigido genéticamente de la actividad neuronal*. *Nat. Neurosci.* 8, 1263–1268.
- Nagel, G., Ollig, D., Fuhrmann, M., Kateriya, S., Musti, AM, Bamberg, E. y Hegemann, P. (2002). *Channelrhodopsin-1: un canal de protones activado por la luz en algas verdes*. *Ciencia* 296, 2395–2398.
- Wells, J., Kao, C., Jansen, ED, Konrad, P. y Mahadevan-Jansen, A. (2005). *Aplicación de luz infrarroja para estimulación neuronal in vivo*. *J. Biomédica. Optar.* 10, 064003.

21. Lugo, K., Miao, X., Rieke, F. y Lin, LY (2012). Conmutación remota de actividad celular y señalización celular usando luz junto con puntos cuánticos. *J. Biomedica. Optar.* 3, 447–454.
22. Huang, H., Delikanli, S., Zeng, H., Ferkey, DM y Pralle, A. (2010). Control remoto de canales iónicos y neuronas a través del calentamiento por campo magnético de nanopartículas. *Nat. Nanotecnología.* 5, 602–606.
23. Tufail, Y., Matyushov, A., Baldwin, N., Tauchmann, ML, Georges, J., Yoshihiro, A., Tillery, SI y Tyler, WJ (2010). La ecografía transcraneal pulsada estimula los circuitos cerebrales intactos. *Neurona* 66, 681–694.
24. KA Deisseroth, PA Conversión ascendente de luz para su uso en métodos optogenéticos. *Patente de Estados Unidos* 2011, PCT/US2011/059287.
25. Ghezzi, D., Antognazza, MR, Dal Maschio, M., Lanzarini, E., Benfenati, F. y Lanzani, G. (2011). Una interfaz bioorgánica híbrida para la fotoactivación neuronal. *Nat. común* 2, 166.
26. Yong, J., Needham, K., Brown, WG, Nayagam, BA, McArthur, SL, Yu, A. y Stoddart, PR (2014). Estimulación del infrarrojo cercano asistida por nanovarillas de oro de las neuronas auditivas primarias. *Adv. Saludc. Mate.* 3, 1862–1868.
27. Tay, A., Sohrabi, A., Poole, K., Seidlits, S. y Di Carlo, D. (2018). Un hidrogel de ácido hialurónico magnético 3D para la neuromodulación magnetomecánica de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal primaria. *Adv. Mate.* e1800927.
28. Li, W., Luo, R., Lin, X., Jadhav, AD, Zhang, Z., Yan, L., et al. (2015). Modulación remota de actividades neuronales a través de la liberación de biomoléculas activada por infrarrojo cercano. *Biomateriales.* 65, 76–85.
29. Ibsen, S., Tong, A., Schutt, C., Esener, S. y Chalasani, SH (2015). La sonogenética es un enfoque no invasivo para activar las neuronas en *Caenorhabditis elegans*. *Nat. común* 6, 8264.
30. Marino, A., Arai, S., Hou, Y., Sinibaldi, E., Pellegrino, M., Chang, YT, Mazzolai, B., Mattoli, V., Suzuki, M. y Ciofani, G. (2015). Estimulación neuronal inalámbrica asistida por nanopartículas piezoeléctricas. *ACS. Nano* 9, 7678–7689.
31. Wheeler, MA, Smith, CJ, Ottolini, M., Barker, BS, Purohit, AM, Grippo, RM, Gaykema, RP, Spano, AJ, Beenhakker, MP, Kucenas, S., et al. (2016). Control magnético dirigido genéticamente del sistema nervioso. *Nat. Neurosci.* 19, 756–761.
32. Stanley, SA, Kelly, L., Latcha, KN, Schmidt, SF, Yu, X., Nectow, AR, Sauer, J., Dyke, JP, Dordick, JS y Friedman, JM (2016). El control electromagnético bidireccional del hipotálamo regula la alimentación y el metabolismo. *Naturaleza* 531, 647–650.
33. Wang, HQ, Zhou, XQ, Cui, D., Liu, RX, Tan, RX, Wang, X., Liu, ZP y Yin, T. (2019). Estudio comparativo de la estimulación magnetoacústica transcraneal y la estimulación ultrasónica transcraneal de la corteza motora. *Frente. Comportamiento Neurosci.* 13, 214.
34. Romero, G., Christiansen, MG, Barbosa, LS, García, F. y Anikeeva, P. (2016). Localizado excitación de la actividad neuronal a través de la liberación rápida de fármacos magnetotérmicos. *Adv. Función Mate.* 26, 6471–6478.
35. Airan, RD, Meyer, RA, Ellens, NP, Rhodes, KR, Farahani, K., Pomper, MG, Kadam, SD y Green, JJ (2017). Neuromodulación transcraneal dirigida no invasiva a través de la liberación de fármacos controlada por ultrasonido focalizado a partir de nanoemulsiones. *Nano Lett.* 17, 652–659.
36. Szablowski, JO, Lee-Gosselin, A., Lue, B., Malounda, D. y Shapiro, MG (2018). Quimiogenética dirigida acústicamente para el control no invasivo de circuitos neuronales. *Nat. biomedicina Ing.* 2, 475–484.
37. Wu, X., Zhu, X., Chong, P., Liu, J., Andre, LN, Ong, KS, Brinson, K., Jr., Mahdi, AI, Li, J., Fenno, LE, et al. (2019). Sono-optogenética facilitada por una fuente de luz recargable suministrada por circulación para optogenética mínimamente invasiva. *proc. nacional Academia ciencia EE. UU.* 116, 26332–26342.
38. Chen, S., Weitemier, AZ, Zeng, X., He, L., Wang, X., Tao, Y., Huang, AJY, Hashimoto, Y., Kano, M., Iwasaki, H., et al. (2018). Estimulación cerebral profunda del infrarrojo cercano a través de la optogenética mediada por nanopartículas de conversión ascendente. *Ciencia* 359, 679–684.
39. Ao, Y., Zeng, K., Yu, B., Miao, Y., Hung, W., Yu, Z., Xue, Y., Tan, TTY, Xu, T., Zhen, M., et al. (2019). Una nanopartícula de conversión ascendente permite la manipulación optogenética del infrarrojo cercano del circuito motor de *Caenorhabditis elegans*. *ACS Nano* 13, 3373–3386.
40. Vosotros, TY, Lai, YQ, Wang, ZY, Zhang, XG, Meng, GN, Zhou, LP, Zhang, YF, Zhou, Z., Deng, JL, Wang, M., et al. (2019). Modulación precisa de nanorods de oro para proteger contra arritmias ventriculares malignas mediante neuromodulación del infrarrojo cercano. *Adv. Función Mate.* 29, 1902128.
41. Rastogi, SK, Garg, R., Scopelliti, MG, Pinto, BI, Hartung, JE, Kim, S., Murphey, CGE, Johnson, N., San Roman, D., Bezanilla, F., et al. (2020). Modulación óptica remota no genética de la actividad neuronal utilizando grafeno difuso. *proc. nacional Academia ciencia US A.* 117, 13339–13349.
42. Lyu, Y., Xie, C., Chechetka, SA, Miyako, E. y Pu, K. (2016). Nanobioconjugados de polímeros semiconductores para la activación fototérmica dirigida de neuronas. *Mermelada. química Soc.* 138, 9049–9052.
43. Nelidova, D., Morikawa, RK, Cowan, CS, Raics, Z., Goldblum, D., Scholl, HPN, Szikra, T., Szabo, A., Hillier, D. y Roska, B. (2020). Restauración de la sensibilidad a la luz usando sensores sintonizables de infrarrojo cercano. *Ciencia* 368, 1108–1113.
44. Kang, PY, Li, XQ, Liu, YN, Shiers, SI, Xiong, HJ, Giannotta, M., Dejana, E., Price, TJ, Randrianalisoa, J., Nielsen, SO y Qin, ZP (2019). Fotoinactivación transitoria de la actividad de la proteína de la membrana celular sin modificación genética por hipertermia molecular. *ACS Nano* 13, 12487–12499.
45. Jalali, HB, Aria, MM, Dikbas, UM, Sadeghi, S., Kumar, BG, Sahin, M., Kavakli, IH, Ow Yang, CW y Nizamoglu, S. (2018). Fotoestimulación neuronal efectiva utilizando puntos cuánticos de tipo II basados en indio. *ACS Nano* 12, 8104–8114.
46. Rand, D., Jakesova, M., Lubin, G., Vebratte, I., David-Pur, M., Derek, V., Cramer, T., Sariciftci, NS, Hanein, Y. y Glowacki, J, EDI (2018). Neuroestimulación eléctrica directa con fotocondensadores de pigmentos orgánicos. *Adv. Mate.* 30, e1707292.
47. Tang, J., Qin, N., Chong, Y., Diao, Y., Yiliguma, Wang, Z., Xue, T., Jiang, M., Zhang, J. y Zheng, G. (2018). Las matrices de nanocables restauran la visión en ratones ciegos. *Nat. común* 9, 786.
48. Cabre, G., Garrido-Charles, A., Moreno, M., Bosch, M., Porta-de-la-Riva, M., Krieg, M., Gascon-Moya, M., Camarero, N., Gelabert, R., Lluch, JM, et al. (2019). Fotointerruptores de azobenceno diseñados racionalmente para una excitación neuronal eficiente de dos fotones. *Nat. común* 10, 907.
49. Xiong, H., Li, X., Kang, P., Perish, J., Neuhaus, F., Ploski, JE, Kroener, S., Ogunyankin, MO, Shin, JE, Zasadzinski, JA, et al. (2020). Liberación activada por luz infrarroja cercana en regiones profundas del cerebro usando nanovesículas ultra fotosensibles. *Angew. química En t. ed.* 59, 8608–8615.
50. Duret, G., Polali, S., Anderson, ED, Bell, AM, Tzouanas, CN, Avants, BW y Robinson, JT (2019). La entropía magnética como mecanismo de activación propuesto para los canales iónicos magnetogenéticos. *Biografía J.* 116, 454–468.
51. Munshi, R., Qadri, SM y Pralle, A. (2018). Silenciamiento neuronal magnetotérmico transitorio utilizando el canal de cloruro anoctamin 1 (TMEM16A). *Frente. Neurosci.* 12, 560.
52. Gregurec, D., Senko, AW, Chuvilin, A., Reddy, PD, Sankararaman, A., Rosenfeld, D., Chiang, PH, García, F., Tafel, I., Varnavides, G., et al. (2020). Los nanodiscos de vórtice magnético permiten la estimulación neuronal magnetomecánica remota. *ACS Nano* 14, 8036–8045.
53. Wang, G., Zhang, P., Mendu, SK, Wang, Y., Zhang, Y., Kang, X., Desai, BN y Zhu, JJ (2019). Revalorización de las propiedades magnéticas de Magneto. *Nat. Neurosci.* 23, 1047–1050.
54. Kole, K., Zhang, Y., Jansen, EJR, Brouns, T., Bijlsma, A., Calcini, N., Yan, X., Lantyer, ADS y Celikel, T. (2019). Evaluación de la utilidad de Magneto para controlar la excitabilidad neuronal en la corteza somatosensorial. *Nat. Neurosci.* 23, 1044–1046.
55. Kondaveeti, S., Semeano, ATS, Cornejo, DR, Ulrich, H. y Petri, DFS (2018). Hidrogeles magnéticos para liberación de levodopa y estimulación celular desencadenada por campo magnético externo. *Surf. de coloides. B. Biointerfases.* 167, 415–424.
56. Rao, S., Chen, R., LaRocca, AA, Christiansen, MG, Senko, AW, Shi, CH, Chiang, PH, Varnavides, G., Xue, J., Zhou, Y., et al. (2019). Modulación quimiomagnética controlada de forma remota de circuitos neuronales específicos. *Nat. Nanotecnología.* 14, 967–973.
57. Park, J., Tabet, A., Moon, J., Chiang, PH, Koehler, F., Sahasrabudhe, A. y Anikeeva, P. (2020). Generación de protones controlada remotamente para neuromodulación. *Nano Lett.* 20, 6535–6541.
58. Huang, YS, Fan, CH, Hsu, N., Chiu, NH, Wu, CY, Chang, CY, Wu, BH, Hong, SR,

- Chang, YC, Yan-Tang Wu, A., et al. (2020). Modulación sonogenética de las actividades celulares utilizando una proteína de detección auditiva diseñada. *Nano Lett.* 20, 1089–1100.
59. Ye, J., Tang, SY, Meng, L., Li, X., Wen, XX, Chen, SH, Niu, LL, Li, XY, Qiu, WB, Hu, HL, et al. (2018). Control ultrasónico de la actividad neuronal mediante la activación del canal mecanosensible MscL. *Nano Lett.* 18, 4148–4155.
60. Wu, CY, Fan, CH, Chiu, NH, Ho, YJ, Lin, YC y Yeh, CK (2020). Entrega dirigida de proteína de detección auditiva diseñada para neuromodulación de ultrasonido en el cerebro. *Theranostics* 10, 3546–3561.
61. Huang, Y., Jiang, Y., Luo, X., Wu, J., Zong, H., Shi, L., heng, R., Jiang, S., Jia, X., Mei, J., et al. (2021). Estimulación neuronal in vitro e in vivo mediante nanotransductores fotoacústicos. *Asunto 4*, 675–687.
62. Rojas, C., Tedesco, M., Massobrio, P., Marino, A., Ciofani, G., Martinoia, S. y Raiteri, R. (2018). La estimulación acústica puede inducir una respuesta de red neuronal selectiva mediada por nanopartículas piezoeléctricas. *J. Neural Ing.* 15, 036016.
63. Lea-Banks, H., O'Reilly, MA, Hamani, C. y Hynynen, K. (2020). Anestesia localizada de una región específica del cerebro utilizando nanogotas de barbitúricos que responden a ultrasonidos. *Theranostics* 10, 2849–2858.
64. Lee, JW, Jung, H., Cho, HH, Lee, JH y Nam, Y. (2018). Control de la actividad neuronal mediada por nanoestrellas de oro utilizando efectos fototérmicos plasmónicos. *Biomateriales* 153, 59–69.
65. Yoo, S., Hong, S., Choi, Y., Park, JH y Nam, Y. (2014). Inhibición fototérmica de la actividad neuronal con nanotransductores sensibles al infrarrojo cercano. *ACS Nano* 8, 8040–8049.
66. Wang, YX, Feng, LH y Wang, S. (2019). Nanopartículas poliméricas conjugadas para la obtención de imágenes, la regulación de la actividad celular y la terapia. *Adv. Función Mate.* 29, 1806818.
67. Roet, M., Heschem, SA, Jahanshahi, A., Rutten, BPF, Anikeeva, PO y Temel, Y. (2019). Avances en la neuromodulación del cerebro: ¿un papel para las nanopartículas magnéticas? *prog. Neurobiol.* 177, 1–14.
68. Thorne, RG y Nicholson, C. (2006). El análisis de difusión in vivo con puntos cuánticos y dextranos predice el ancho del espacio extracelular del cerebro. *proc. nacional Academia ciencia US A.* 103, 5567–5572.
69. Jefe de hogar, KT, Dharmaraj, S., Sandberg, DI, Wechsler-Reya, RJ y Sirianni, RW (2019). Destino de las nanopartículas en el sistema nervioso central después de la inyección intratecal en ratones sanos. *ciencia Rep.* 9, 12587.
70. Wen, S., Zhou, J., Schuck, PJ, Suh, YD, Schmidt, TW y Jin, D. (2019). Futuro y desafíos de los nanosistemas híbridos de conversión ascendente. *Nat. Fotón.* 13, 828–838.
71. Svaasand, LO y Ellingsen, R. (1983). Propiedades ópticas del cerebro humano. *fotofísica Fotobiol.* 38, 293–299.
72. Holtzheimer, PE, Kelley, ME, Gross, RE, Filkowski, MM, Garlow, SJ, Barocas, A., Wint, D., Craighead, MC, Kozarsky, J., Chismar, R., et al. (2012). Estimulación cerebral profunda del cíngulo subcalloso para la depresión unipolar y bipolar resistente al tratamiento. *Arco. general Psiquiatría* 69, 150–158.
73. Mace, E., Montaldo, G., Cohen, I., Baulac, M., Fink, M. y Tanter, M. (2011). Ecografía funcional del cerebro. *Nat. Métodos* 8, 662–664.
74. Ron, M. y Rob, P. (2015). *Biología celular por números*, 1ª edición (Garland Science).
75. Ahmari, SE y Smith, SJ (2002). Reconocer una sinapsis naciente cuando la ves. *Neurona* 34, 333–336.
76. Wright, BL, Lai, JT y Sinclair, AJ (2012). Líquido cefalorraquídeo y punción lumbar: una revisión práctica. *J. Neurol.* 259, 1530–1545.
77. Pardridge, WM (2016). LCR, sangre-cerebro barrera y administración de fármacos cerebrales. Opinión de experto. *Entrega de drogas* 13, 963–975.
78. Tonnesen, J., Inavalli, V. y Nagerl, UV (2018). Imágenes de superresolución del espacio extracelular en tejido cerebral vivo. *Celda* 172, 1108–1121. e15.
79. Kitagawa, T. (2012). Detección de errores congénitos del metabolismo en recién nacidos en Japón. Una historia del desarrollo del cribado neonatal. *pediatra Endocrinol. Rev.* 10 (Suplemento 1), 8–25.
80. Ferenczi, EA, Tan, X. y Huang, CL (2019). Principios de métodos optogenéticos y su aplicación a sistemas experimentales cardíacos. *Fronte. Fisiol.* 10, 1096.
81. Berry, MH, Holt, A., Salarí, A., Veit, J., Visel, M., Levitz, J., Aghi, K., Gaub, BM, Sivyer, B., Flannery, JG y Isaacoff, EY (2019). Restauración de alta sensibilidad y adaptación de la visión con un cono de opsina. *Nat. común* 10, 1221.
82. Mackenzie, LE, Goode, JA, Vakurov, A., Nampi, PP, Saha, S., Jose, G. y Millner, PA (2018). El peso molecular teórico de las nanopartículas de conversión ascendente NaYF₄:RE. *ciencia Rep.* 8, 1106.
83. Yao, J., Liu, B. y Qin, F. (2010). Análisis cinético y energético de canales TRPV1 térmicamente activados. *Biografía.* J. 99, 1743–1753.
84. Schreiber, R., Ousingasawat, J., Wanitchakool, P., Sirianant, L., Benedetto, R., Reiss, K. y Kunzelmann, K. (2018). Regulación de las corrientes de iones TMEM16A/ANO1 y TMEM16F/ANO6 y codificación de fosfolípidos por Ca(2+) y lípidos de membrana plasmática. *J. Physiol.* 596, 217–229.
85. Cruz-Rangel, S., De Jesus-Perez, JJ, Contreras-Vite, JA, Perez-Cornejo, P., Hartzell, HC, and Arreola, J. (2015). Modos de activación de los canales de cloruro activados por calcio TMEM16A y TMEM16B. *J. Physiol.* 593, 5283–5298.
86. Shin, KC, Park, HJ, Kim, JG, Lee, IH, Cho, H., Park, C., Sung, TS, Koh, SD, Park, SW y Bae, YM (2019). El canal de iones Piezo2 se activa mecánicamente mediante una presión positiva de bajo umbral. *ciencia Rep.* 9, 6446.
87. Wang, L., Zhou, H., Zhang, M., Liu, W., Deng, T., Zhao, Q., Li, Y., Lei, J., Li, X. y Xiao, B. (2019). Estructura y mecanización del canal tácil de mamíferos PIEZO2. *Naturaleza* 573, 225–229.
88. Jakesova, M., Ejnby, MS, Derek, V., Schmidt, T., Gryszel, M., Brask, J., Schindl, R., Simon, DT, Berggren, M., Elinder, F. y Glowacki, ED (2019). Control optoelectrónico de células individuales utilizando fotocondensadores orgánicos. *ciencia Adv.* 5, eaav5265.
89. Lin, JY, Knutsen, PM, Muller, A., Kleinfeld, D. y Tsien, RY (2013). ReaChR, una variante desplazada hacia el rojo de la canalrodopsina permite una excitación optogenética transcraneal profunda. *Nat. Neurosci.* 16, 1499–1508.
90. Lin, JY (2011). una guía del usuario para Variantes de canalrodopsina: características, limitaciones y desarrollos futuros. *Exp. Fisiol.* 96, 19–25.
91. Owen, SF, Liu, MH y Kreitzer, AC (2019). Restricciones térmicas en manipulaciones optogenéticas in vivo. *Nat. Neurosci.* 22, 1061–1065.
92. Jiang, Y., Lee, HJ, Lan, L., Tseng, HA, Yang, C., Man, HY, Han, X. y Cheng, JX (2020). Estimulación cerebral optoacústica con precisión espacial submilimétrica. *Nat. común* 11, 881.
93. Wheeler, MA, Deppmann, CD, Patel, MK y Guler, AD (2019). Responder a Magneto es ineficaz para controlar las propiedades eléctricas de las células de Purkinje del cerebelo. Se evalúa la utilidad de Magneto para controlar la excitabilidad neuronal en la corteza somatosensorial y la revalorización de las propiedades magnéticas de Magneto. *Nat. Neurosci.* 23, 1051–1054.
94. Gao, X., Jiang, Y., Lin, Y., Kim, KH, Fang, Y., Yi, J., Meng, L., Lee, HC, Lu, Z., Leddy, O., et al. (2020). Silicio estructurado para revelar transducciones de señales transitorias e integradas en sistemas microbianos. *ciencia Adv.* 6, eaay2760.
95. Jiang, Y., Li, X., Liu, B., Yi, J., Fang, Y., Shi, F., Gao, X., Sudzilovsky, E., Parameswaran, R., Koehler, K., et al. (2018). Diseño racional de estructuras de silicio para biointerfases multiescala controladas ópticamente. *Nat. biomedicina Ing.* 2, 508–521.
96. Yue, K., Guduru, R., Hong, J., Liang, P., Nair, M. y Khizroev, S. (2012). Nanopartículas magnetoeléctricas para estimulación cerebral no invasiva. *PLoS One* 7, e44040.
97. Feng, HJ, Kao, C., Gallagher, MJ, Jansen, ED, Mahadevan-Jansen, A., Konrad, PE y Macdonald, RL (2010). Alteración de la neurotransmisión GABAérgica por estimulación con láser infrarrojo pulsado. *J. Neurosci. Métodos* 192, 110–114.
98. Miao, Q., Xie, C., Zhen, X., Lyu, Y., Duan, H., Liu, X., Jøkerst, JV y Pu, K. (2017). Obtención de imágenes de postluminiscencia molecular con nanopartículas de polímero biodegradables y brillantes. *Nat. Biotecnología.* 35, 1102–1110.
99. Li, J. y Pu, K. (2020). Nanomateriales poliméricos semiconductores como proterapéuticos fotoactivables en el infrarrojo cercano para el cáncer. *Cuenta química Res.* 53, 752–762.
100. Wu, XYJ, Rommelfanger, NJ, Yin, R., Liu, J., Cai, S., Ren, W., Shin, A., Ong, KS, Pu, K. y Hong, G. (2020). Estimulación cerebral profunda a través del cuero cabelludo en un comportamiento natural y sin ataduras.

- ratones con iluminación NIR-II de campo amplio. BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.123075>.
101. Honoré, E. (2007). Los canales K2P de fondo neuronal : enfoque en TREK1. *Nat. Rvdo. Neurosci.* 8, 251–261.
102. Shapiro, MG, Homma, K., Villarreal, S., Richter, CP y Bezanilla, F. (2012). La luz infrarroja excita las células cambiando su capacitancia eléctrica. *Nat. común* 3, 736.
103. Tan, X., Jahan, I., Xu, Y., Stock, S., Kwan, CC, Soriano, C., Xiao, X., Garcia-Anoveros, J., Fritsch, B. y Richter, CP (2018). Actividad neuronal auditiva en ratones con sordera congénita inducida por estimulación neuronal infrarroja. *ciencia Rep.* 8, 388.
104. Cayce, JM, Friedman, RM, Chen, G., Jansen, ED, Mahadevan-Jansen, A. y Roe, AW (2014). Estimulación neural infrarroja de la corteza visual primaria en primates no humanos. *Neuroimagen* 84, 181–190.
105. Izzo, AD, Walsh, JT, Jr., Ralph, H., Webb, J., Bendett, M., Wells, J. y Richter, CP (2008). Estimulación láser de neuronas auditivas: efecto de menor duración del pulso y profundidad de penetración. *Biografía.* J. 94, 3159–3166.
106. Davis, HC, Kang, S., Lee, JH, Shin, TH, Putterman, H., Cheon, J. y Shapiro, MG (2020). Transferencia de calor a nanoescala a partir de nanopartículas magnéticas y ferritina en un campo magnético alterno. *Biografía.* J. 118, 1502–1510.
107. Wu, J., Goyal, R. y Grandl, J. (2016). La aplicación de fuerza localizada revela dominios mecánicamente sensibles de Piezo1. *Nat. común* 7, 12939.
108. Mosabbir, AA y Truong, K. (2018). Circuito codificado genéticamente para la regulación remota de la migración celular por campos magnéticos. *Sintetizador ACS. Biol.* 7, 718–726.
109. Hutson, MR, Keyte, AL, Hernández Morales, M., Gibbs, E., Kupchinsky, ZA, Argyridis, I., Erwin, KN, Pegram, K., Kneifel, M., Rosenberg, PB, et al. (2017). Los canales iónicos activados por la temperatura en las células de la cresta neural **confieren** defectos de nacimiento asociados con la fiebre materna. *ciencia Señal.* 10, eaal4055.
110. Xu, FX, Zhou, L., Wang, XT, Jia, F., Ma, KY, Wang, N., Lin, L., Xu, FQ y Shen, Y. (2019). Magneto es ineficaz para controlar las propiedades eléctricas de las células de Purkinje del cerebelo. *Nat. Neurosci.* 23, 1041–1043.
111. Meister, M. (2016). Límites físicos de la magnetogenética. *eLife* 5, e17210.
112. Brier, MI, Mundell, JW, Yu, X., Su, L., Holmann, A., Squeri, J., Zhang, B., Stanley, SA, Friedman, JM y Dordick, JS (2020). Descubriendo un posible papel de las especies reactivas de oxígeno en la magnetogenética. *ciencia Rep.* 10, 13096.
113. Hernández-Morales, M., Shang, T., Chen, J., Han, V. y Liu, C. (2020). La oxidación de lípidos inducida por ondas de RF y mediada por ferritina de hierro provoca la activación de los canales iónicos marcados con ferritina. *Célula. Rep.* 30, 3250–3260. e7.
114. Barbic, M. (2019). Posibles mecanismos magnetomecánicos y magnetotérmicos de activación de canales iónicos en magnetogenética. *eLife* 8, e45807.
115. Legon, W., Ai, L., Bansal, P. y Mueller, JK (2018). Neuromodulación con ultrasonido focalizado transcraneal de elemento único en tálamo humano. *Tarrear. Mapa cerebral.* 39, 1995–2006.
116. Qiu, Z., Guo, J., Kala, S., Zhu, J., Xian, Q., Qiu, W., Li, G., Zhu, T., Meng, L., Zhang, R., et al. (2019). El canal iónico mecanosensible Piezo1 media significativamente la estimulación ultrasónica in vitro de las neuronas. *iScience* 21, 448–457.
117. Oh, SJ, Lee, JM, Kim, HB, Lee, J., Han, S., Bae, JY, Hong, GS, Koh, W., Kwon, J., Hwang, ES, et al. (2020). Neuromodulación ultrasónica vía astrocítica TRPA1. *actual Biol.* 30, 948.
118. Qiu, Z., Kala, S., Guo, J., Xian, Q., Zhu, J., Zhu, T., Hou, X., Wong, KF, Yang, M., Wang, H. y Sol, L. (2020). Neuroestimulación dirigida en cerebros de ratón con ultrasonido no invasivo. *Célula. Rep.* 32, 108033.
119. Towne, CL y Andersen, DE (2019). Neuromodulación mínimamente invasiva y de alta resolución de estructuras corticales y cerebrales profundas mediante el uso de promotores específicos del circuito y una matriz de ultrasonido focalizado (US20190321473A1, Estados Unidos).
120. Sato, T., Shapiro, MG y Tsao, DY (2018). La neuromodulación ultrasónica provoca una activación cortical generalizada a través de un mecanismo auditivo indirecto. *Neurona* 98, 1031–1041. e5.
121. Guo, H., Hamilton, M., segundo, Offutt, SJ, Gloeckner, CD, Li, T., Kim, Y., Legon, W., Alford, JK y Lim, HH (2018). El ultrasonido produce una activación cerebral extensa a través de una vía coclear. *Neurona* 98, 1020–1030. e4.
122. Parameswaran, R., Carvalho-de-Souza, JL, Jiang, Y., Burke, MJ, Zimmerman, JF, Koehler, K., Phillips, AW, Yi, J., Adams, EJ, Bezanilla, F. y Tian, B. (2018). Modulación fotoelectroquímica de la actividad neuronal con nanocables coaxiales de silicio autónomos. *Nat. Nanotecnología.* 13, 260–266.
123. Patriarchi, T., Cho, JR, Merten, K., Howe, MW, Marley, A., Xiong, WH, Folk, RW, Broussard, GJ, Liang, R., Jang, MJ, et al. (2018). Imágenes neuronales ultrarrápidas de la dinámica de la dopamina con sensores diseñados genéticamente codificados. *Ciencia* 360, eaat4422.
124. Sun, F., Zeng, J., Jing, M., Zhou, J., Feng, J., Owen, SF, Luo, Y., Li, F., Wang, H., Yamaguchi, T., et al. (2018). Un sensor fluorescente codificado genéticamente permite la detección rápida y específica de dopamina en moscas, peces y ratones. *Celda* 174, 481–496. e19.
125. Sun, F., Zhou, J., Dai, B., Qian, T., Zeng, J., Li, X., Zhuo, Y., Zhang, Y., Wang, Y., Qian, C., et al. (2020). Sensores GRAB de última generación para monitorizar la actividad dopaminérgica in vivo. *Nat. Métodos* 17, 1156–1166.
126. Patriarchi, T., Mohebi, A., Sun, J., Marley, A., Liang, R., Dong, C., Puhg, K., Mizuno, GO, Davis, CM, Willgen, B., et al. (2020). Una paleta ampliada de sensores de dopamina para imágenes multiplexadas in vivo. *Nat. Métodos* 17, 1147–1155.
127. Jing, M., Li, Y., Zeng, J., Huang, P., Skrzewski, M., Kljakic, O., Peng, W., Qian, T., Tan, K., Zou, J., et al. (2020). Un sensor de acetilcolina optimizado para monitorear la actividad colinérgica in vivo. *Nat. Métodos* 17, 1139–1146.
128. Wan, J., Peng, W., Li, X., Qian, T., Song, K., Zeng, J., Deng, F., Hao, S., Feng, J., Zhang, P., et al. (2020). Un sensor GRAB codificado genéticamente para medir la dinámica de la serotonina in vivo. *BioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.962282>.
129. J. Feng, C, Zhang, JE Lischinsky, M. Jing, J. Zhou, H. Wang, Y. Zhang, A. Dong, Z. Wu, H. Wu., et al. (2019). Un sensor fluorescente codificado genéticamente para la detección in vivo rápida y específica de norepinefrina. *Neurona* 102, 745–761.e8.
130. Dong, A., He, K., Dudok, B., Farrell, JS, Guan, W., Liput, DJ, Puhl, HL, Cai, R., Duan, J., Albarán, E., et al. (2020). Un sensor fluorescente para la dinámica endocannabinoide resuelta espaciotemporalmente. *BioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.10.08.329169>.
131. Mignocchi, N., Krussel, S., Jung, K., Lee, D. y Kwon, H. (2020). Desarrollo de un sensor de oxicocina codificado genéticamente. *BioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.07.14.202598>.
132. Ding, K., Han, Y., Seid, TW, Buser, C., Karigo, T., Zhang, S., Dickman, DK y Anderson, DJ (2019). Obtención de imágenes de la liberación de neuropeptidos en las sinapsis con un reportero modificado genéticamente. *eLife* 8, e46421.
133. Beyene, AG, Alizadehmojarad, AA, Dorhaci, G., Goh, N., Streets, AM, Kral, P., Vukovic, L. y Landry, MP (2018). Modulación ultralarga de la fluorescencia por neuromoduladores en nanotubos de carbono funcionalizados con anillos de oligonucleótidos autoensamblados. *Nano Lett.* 18, 6995–7003.
134. Beyene, AG, Delevich, K., Del Bonis O'Donnell, JT, Piekarski, DJ, Lin, WC, Thomas, AW, Yang, SJ, Kosillo, P., Yang, D., Prounis, GS, et al. (2019). Obtención de imágenes de la liberación de dopamina estriatal utilizando un nanosensor de catecolaminas fluorescentes cerca del infrarrojo no codificado genéticamente. *ciencia Adv.* 5, eaaw3108.
135. Jeong, S., Yang, D., Beyene, AG, Del Bonis O'Donnell, JT, Gest, AMM, Navarro, N., Sun, X. y Landry, MP (2019). Evolución de alto rendimiento de nanosensores de serotonina en el infrarrojo cercano. *ciencia Adv.* 5, eaay3771.
136. Bonis-O'Donnell, JTD, Page, RH, Beyene, AG, Tindall, EG, McFarlane, IR y Landry, MP (2017). Microscopía dual de dos fotones de infrarrojo cercano para imágenes de nanosensores de dopamina de tejido profundo. *Adv. Función Mate.* 27, 1702112.
137. Yang, W. y Yuste, R. (2017). Imágenes in vivo de la actividad neuronal. *Nat. Métodos* 14, 349–359.
138. Allegra Mascaro, AL, Silvestri, L., Sacconi, L. y Pavone, FS (2015). Hacia una comprensión integral de la maquinaria cerebral mediante microscopía correlativa. *J. Biomédica. Optrar.* 20, 61105.
139. Vite, CH, McGowan, JC, Niogi, SN, Passini, MA, Drobotz, KJ, Haskins, ME y Wolfe, JH (2005). Terapia génica eficaz para una enfermedad hereditaria del SNC en un modelo animal grande. *Ana. Neurol.* 57, 355–364.

140. Nance, E., Zhang, F., Mishra, MK, Zhang, Z., Kambhampati, SP, Kannan, RM y Kannan, S. (2016). Efectos a nanoescala en la focalización de la neuroinflamación mediada por dendrímeros. *Biomateriales* 101, 96–107.
141. Schoch, KM y Miller, TM (2017). Oligonucleótidos antisentido: traducción de modelos de ratón a enfermedades neurodegenerativas humanas. *Neurona* 94, 1056–1070.
142. Hinderer, C., Bell, P., Katz, N., Vite, CH, Louboutin, JP, Bote, E., Yu, H., Zhu, Y., Casal, ML, Bagel, J., et al. (2018). Evaluación de vías de administración intratecales para vectores virales adenoasociados en animales grandes. *Tarrear. Gene Ther.* 29, 15–24.
143. Blasberg, RG, Patlak, C. y Fenstermacher, JD (1975). Quimioterapia intratecal: perfiles de tejido cerebral después de la perfusión ventriculocisternal. *J. Pharmacol. Exp. El r.* 195, 73–83.
144. Landis, MS, Boyden, T. y Pegg, S. (2012). Administración de fármacos de la nariz al SNC: ¿dónde estamos ahora y hacia dónde nos dirigimos? Una perspectiva industrial. *El r. entrega* 3, 195–208.
145. Dal Magro, R., Ornaghi, F., Cambianica, I., Beretta, S., Re, F., Musicanti, C., Rigolio, R., Donzelli, E., Canta, A., Ballarini, E., et al. (2017). **Nanopartículas lipídicas sólidas** modificadas con ApoE : una estrategia factible para cruzar la barrera hematoencefálica. *J. Liberación de control.* 249, 103–110.
146. Jenkins, SI, Weinberg, D., Al-Shakli, AF, Fernandes, AR, Yiu, HHP, Telling, ND, Roach, P. y Chari, DM (2016). **Las nanopartículas Stealth** evaden las células inmunitarias neurales, pero también evaden las principales poblaciones de células cerebrales: implicaciones para la neuroterapia basada en PEG. *J. Liberación de control.* 224, 136–145.
147. Song, E., Gaudin, A., King, AR, Seo, YE, Suh, HW, Deng, Y., Cui, J., Tietjen, GT, Huttner, A. y Saltzman, WM (2017). La química superficial gobierna el tropismo celular de las nanopartículas en el cerebro. *Nat. común* 8, 15322.
148. Dante, S., Petrelli, A., Petrini, EM, Marotta, R., Maccione, A., Alabastri, A., Quarta, A., De Donato, F., Ravasenga, T., Sathya, A., et al. (2017). Orientación selectiva de neuronas con nanopartículas inorgánicas: revelando lo crucial papel de la carga superficial de las nanopartículas. *ACS Nano* 11, 6630–6640.
149. Godin, AG, Varela, JA, Gao, Z., Danne, N., Dupuis, JP, Lounis, B., Groc, L. y Cognet, L. (2017). El seguimiento de un solo nanotubo revela la organización a nanoescala del espacio extracelular en el cerebro vivo. *Nat. Nanotecnología.* 12, 238–243.
150. Soria, FN, Paviolo, C., Doudnikoff, E., Arotcarena, ML, Lee, A., Danne, N., Mandal, AK, Gosset, P., Dehay, B., Groc, L., et al. (2020). La sinucleinopatía altera la organización y difusión a nanoescala en el espacio extracelular del cerebro a través de la remodelación del hialuronano. *Nat. común* 11, 3440.
151. Godin, AG, Setaro, A., Gandil, M., Haag, R., Adeli, M., Reich, S. y Cognet, L. (2019). Nanotubos de carbono de pared simple fotoconmutables para microscopía de súper resolución en el infrarrojo cercano. *ciencia Adv.* 5, eaax1166.
152. Lesniak, A., Kilinc, D., Blasiak, A., Galea, G., Simpson, JC y Lee, GU (2019). **La captación de cono de crecimiento rápido** y el transporte retrógrado axonal mediado por dineína de **nanopartículas cargadas** negativamente en las neuronas depende del tamaño y el tipo de célula. *Pequeño* 15, e1803758.
153. Satpute-Krishnan, P., DeGiorgis, JA y Portador, EL (2003). Transporte anterógrado rápido del virus del herpes simple: papel de la proteína precursora amiloide de la enfermedad de Alzheimer. *Célula de envejecimiento.* 2, 305–318.
154. Kramer, T., Greco, TM, Taylor, MP, Ambrosini, AE, Cristea, IM y Enquist, LW (2012). Kinesin-3 media en la clasificación axonal y el transporte direccional de partículas de alfa herpesvirus en las neuronas. *Célula. Anfitrión. Microbio* 12, 806–814.
155. Hopkins, LE, Patchin, ES, Chiu, PL, Brandenberger, C., Smiley-Jewell, S. y Pinkerton, KE (2014). **Transporte de la nariz al cerebro** de puntos cuánticos en aerosol después de una exposición aguda. *Nanotoxicología* 8, 885–893.
156. Relleno, AG, Whiteside, GT, Bacon, M., Frederickson, M., Howe, FA, Rabinowitz, MD, Sokoloff, AJ, Deacon, TW, Abell, C., Mungliani, R., et al. (2010). El complejo tripartito para la administración de fármacos por transporte axonal logra un efecto farmacológico. *BMC Neurosci.* 11, 8.
157. He, K., Luo, W., Zhang, Y., Liu, F., Liu, D., Xu, L., Qin, L., Xiong, C., Lu, Z., Fang, X., y Zhang, Y. (2010). Transporte intercelular de puntos cuánticos mediado por nanotubos de membrana. *ACS Nano* 4, 3015–3022.
158. Tosi, G., Vilella, A., Chhabra, R., Schmeisser, MJ, Boeckers, TM, Ruozzi, B., Vandelli, MA, Forni, F., Zoli, M. y Grabrucker, AM (2014). Información sobre el destino de las nanopartículas dirigidas al SNC. Parte II: transporte intercelular neuronal de célula a célula. *J. Liberación de control.* 177, 96–107.
159. Zhou, T., Hong, G., Fu, TM, Yang, X., Schuhmann, TG, Viveros, RD y Lieber, CM (2017). **La electrónica de malla inyectable con jeringa se integra a la perfección con una respuesta inmunitaria crónica mínima en el cerebro.** *proc. nacional Academia ciencia US A.* 114, 5894–5899.
160. McKenzie, JL, Waid, MC, Shi, R. y Webster, TJ (2004). Disminución de las funciones de los astrocitos en materiales de nanofibras de carbono. *Biomateriales* 25, 1309–1317.
161. Yang, D., Yang, SJ, Del Bonis-O'Donnell, JT, Pinals, RL y Landry, MP (2020). **Mitigación de los cambios transcriptómicos y morfológicos** inducidos por el neurosensor de nanotubos de carbono en la microglía de ratón con pasivación superficial. *ACS Nano* 14, 13794–13805.
162. Gu, X., Song, Q., Zhang, Q., Huang, M., Zheng, M., Chen, J., Wei, D., Chen, J., Wei, X., Chen, H., et al. (2020). Eliminación de dos nanopartículas orgánicas del cerebro a través de la vía paravascular. *J. Liberación de control.* 322, 31–41.
163. Matarese, BFE, Feyen, PLC, de Mello, JC y Benfenati, F. (2019). **Control en submilisegundos del disparo neuronal** mediante diodos orgánicos emisores de luz. *Fronte. Bioing. Biotecnología.* 7, 278.
164. Qiu, W., Zhou, J., Chen, Y., Su, M., Li, G., Zhao, H., Gu, X., Meng, Wang, C., Xiao, Y., et. Alabama. (2017). Un sistema de ultrasonido portátil para la neuroestimulación ultrasónica no invasiva. *Trans. IEEE. Sistema neural. rehabilitación Ing.* 25, 2509–2515.
165. Liu, J., Kim, YS, Richardson, CE, Tom, A., Ramakrishnan, C., Birey, F., Katsumata, T., Chen, S., Wang, C., Wang, X., et al. (2020). Ensamblaje químico dirigido genéticamente de materiales funcionales en células vivas, tejidos y animales. *Ciencia* 367, 1372–1376.