

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 052**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2009** **PCT/US2009/047703**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009** **WO09155371**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2009** **E 09767680 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2303406**

54 Título: **Dispositivos para la estimulación óptica de células diana, utilizando un elemento de transmisión óptica**

30 Prioridad:

17.06.2008 US 132162 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.05.2017

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND
STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (100.0%)
Office of the General Counsel Building 170, 3rd
Floor, Main Quad, P.O. Box 20386
Stanford, CA 94305-2038, US**

72 Inventor/es:

**SCHNEIDER, M., BRET y
DEISSEROTH, KARL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 612 052 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos para la estimulación óptica de células diana, utilizando un elemento de transmisión óptica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a sistemas y métodos para la estimulación de células diana y, más en particular, al uso de la óptica para estimular las células diana utilizando un elemento de transmisión óptica.

10 **Antecedentes**

La estimulación de diversas células del cuerpo se utiliza para producir diversos efectos beneficiosos. Un método de estimulación implica el uso de electrodos, para introducir en las células una señal generada externamente. Un problema del que sufren las técnicas de estimulación cerebral, a base de electrodos, es la naturaleza distribuida de las neuronas responsables de un proceso mental dado. Por el contrario, los diferentes tipos de neuronas residen cerca unos de otros, de tal manera que, al desempeñar una tarea específica, sólo se activan determinadas células de una región concreta del cerebro. Dicho de otra forma, no sólo los tractos nerviosos heterogéneos se mueven en paralelo a través de límites espaciales estrechos, sino que los propios cuerpos celulares pueden existir en configuraciones mixtas, escasamente integradas. Esta forma distribuida de procesamiento parece desafiar los mejores intentos de comprender el orden canónico dentro del sistema nervioso central (SNC), y hace que la neuromodulación sea una tarea terapéutica complicada. Esta arquitectura del cerebro plantea un problema para la estimulación a base de electrodos, dado que los electrodos son relativamente indiscriminados con respecto a la fisiología subyacente de las neuronas que estimulan. En su lugar, la proximidad física de los polos de los electrodos a la neurona a menudo es el principal factor determinante, en cuanto a qué neuronas se estimularán. Por consiguiente, en general no es factible restringir absolutamente la estimulación a una única clase de neuronas, usando electrodos.

Otro problema del uso de electrodos para la estimulación es que, debido a que la colocación de los electrodos dicta qué neuronas se estimulan, con frecuencia la estabilidad mecánica es inadecuada, y resulta en el desplazamiento de los conectores de los electrodos con respecto a la zona diana. Es más, después de un periodo de tiempo dentro del cuerpo, con frecuencia los conectores de electrodo se encapsulan con células gliales, lo que aumenta la resistencia eléctrica efectiva de los electrodos y, por lo tanto, el suministro de la potencia eléctrica requerida para alcanzar las células diana. Sin embargo, los aumentos compensatorios en la tensión, la frecuencia, o el ancho de pulso, pueden propagar la corriente eléctrica y aumentar la estimulación involuntaria de células adicionales.

Otro método de estímulo utiliza estructuras biomoleculares fotosensibles, para estimular las células diana en respuesta a la luz. Por ejemplo, se pueden utilizar proteínas activadas por luz para controlar el flujo de iones a través de membranas celulares. Al facilitar o inhibir el flujo de iones positivos o negativos a través de las membranas celulares, la célula puede despolarizarse brevemente, despolarizarse y mantenerse en ese estado, o hiperpolarizarse. Las neuronas son un ejemplo de un tipo de célula que utiliza las corrientes eléctricas creadas por despolarización para generar señales de comunicación (es decir, impulsos nerviosos). Otras células que pueden excitarse eléctricamente incluyen el músculo esquelético, el músculo cardíaco, y las células endocrinas. Las neuronas utilizan despolarización rápida para transmitir señales por todo el cuerpo, y con diversos fines, tales como el control motor (por ejemplo, las contracciones musculares), las respuestas sensoriales (por ejemplo, el tacto, el oído, y otros sentidos) y las funciones de cálculo (por ejemplo, las funciones cerebrales). Por lo tanto, el control de la despolarización de las células puede resultar beneficioso para diversos propósitos diferentes, incluyendo (pero sin estar limitados a) la terapia psicológica, el control muscular y las funciones sensoriales.

Sin embargo, los estímulos a base de óptica a menudo implican la generación de calor, que puede transmitirse a las células del cuerpo. El calor afecta tanto a la función como a la viabilidad física de muchos tipos de células, y puede causar daños o la muerte celular. En el tejido cerebral, por ejemplo, el umbral para la muerte celular es generalmente de aproximadamente cincuenta y seis grados centígrados, mantenidos durante un segundo, o de cincuenta y dos grados durante periodos de tiempo más largos. Los tejidos que se mantienen por encima de cuarenta y tres grados centígrados durante más de una hora, o así, pueden tener ver sus procesos fisiológicos (incluyendo la división celular) interrumpidos. Se cree que incluso las elevaciones más sutiles en la temperatura, por encima de los treinta y siete grados centígrados normales, cambian los procesos metabólicos, lo que incluye la influencia sobre la velocidad de activación espontánea.

El documento EP 1 334 748 A1 describe una sonda implantable, que sirve para iluminar una zona de tratamiento que se ha perfundido con un agente fotorreactivo.

Sumario

La invención es según se define en las reivindicaciones adjuntas, y está relacionada con estructuras biomoleculares fotosensibles y con métodos relacionados. La presente invención se ejemplifica en diversas implementaciones y aplicaciones, algunas de las cuales se resumen a continuación.

La presente invención se refiere a un dispositivo de suministro óptica para suministrar luz a un paciente, en el que el dispositivo es según se define en la reivindicación 1. El dispositivo incluye una fuente de luz, para producir luz a partir de energía eléctrica. Un elemento de transmisión óptica está fabricado con un material que es sustancialmente transparente a la luz de la fuente de luz. Este elemento de transmisión encierra sustancialmente la fuente de luz en un extremo proximal. El elemento de transmisión suministra la luz de la fuente de luz a un extremo distal. La forma y tamaño del elemento de transmisión facilita la implantación del elemento dentro de un paciente. Una porción de fijación acopla físicamente el elemento de transmisión óptica, y asegura el dispositivo al paciente. Una porción de disipación de calor elimina el calor del elemento de transmisión óptica y de la fuente de luz cercanos, y disipa el calor extraído a través de la porción de fijación.

El dispositivo de la presente invención se puede usar en un método de estimulación *in vivo* de células diana. Se insertan *in vivo* unos canales iónicos activados por luz, en una o más células diana. Se implanta quirúrgicamente un dispositivo. El dispositivo incluye una fuente de luz para producir luz a partir de energía eléctrica, un elemento de transmisión óptica fabricado de un material que es sustancialmente transparente a la luz de la fuente de luz, teniendo el material una forma alargada que encierra sustancialmente la fuente de luz en un extremo proximal, y que sirve para suministrar luz de la fuente de luz a un extremo distal, una porción de fijación acoplada físicamente al elemento de transmisión óptica para su fijación al paciente, y una porción de disipación de calor para eliminar el calor cerca del acoplamiento óptico entre el elemento de transmisión óptica y la fuente de luz, y para disipar el calor eliminado a través de la porción de fijación. Tras la implantación, se activa la fuente de luz para estimular las células diana.

De acuerdo con una realización a modo de ejemplo dada a conocer en el presente documento, se implementa una disposición implantable que tiene un dispositivo de generación de luz para generar luz. La disposición también tiene una porción biológica que modifica las células diana, para su estimulación en respuesta a la luz generada por el medio de generación de luz, *in vivo*. La estimulación puede manifestarse ya sea como regulación al alza (por ejemplo, actividad aumentada de la activación neuronal), o regulación a la baja (por ejemplo, una hiperpolarización neuronal o, alternativamente, una despolarización crónica) de la actividad en la diana.

De acuerdo con otra realización a modo de ejemplo descrita en el presente documento, se implementa un método para estimular células diana utilizando proteínas fotosensibles, que se enlazan con las células diana. El método incluye una etapa de implantación de las proteínas fotosensibles y de un dispositivo de generación de luz cerca de las células diana. Se activa el dispositivo de generación de luz y la proteína fotosensible estimula las células diana, en respuesta a la luz generada.

Las aplicaciones incluyen aquellas asociadas con cualquier población de células eléctricamente excitables, incluyendo las células neuronales, esqueléticas, cardíacas, y de músculos lisos, y las células beta pancreáticas secretoras de insulina. Algunas enfermedades importantes que presentan un acoplamiento alterado de excitación-inducción incluyen la insuficiencia cardíaca, las distrofias musculares, la diabetes, el dolor, la parálisis cerebral, la parálisis, la depresión y la esquizofrenia. De acuerdo con ello, la presente invención tiene utilidad en el tratamiento de un amplio espectro de dolencias médicas, desde el Parkinson y las lesiones cerebrales hasta las arritmias cardíacas, la diabetes, y los espasmos musculares.

De acuerdo con otras realizaciones a modo de ejemplo descritas en el presente documento, los métodos de generación de un flujo inhibitorio de la corriente neuronal implican introducir, en una neurona, una proteína que responda a la luz mediante la producción de una corriente inhibitoria para disuadir la despolarización de la neurona. En uno de tales métodos, la proteína se basa en la halorodopsina y, en otro método, la proteína es una proteína inhibitoria que utiliza un cofactor endógeno.

De acuerdo con otra realización a modo de ejemplo descrita en el presente documento, un método para controlar el potencial de acción de una neurona implica la siguiente etapa: introducir en la neurona una primera proteína sensible a la luz; producir, en respuesta a la luz, una corriente inhibitoria en la neurona y a partir de la primera proteína sensible a la luz; introducir en la neurona una segunda proteína sensible a la luz; y producir, en respuesta a la luz, una corriente de excitación en la neurona a partir de la segunda proteína sensible a la luz.

En otro método descrito en el presente documento, de control de un nivel de tensión a través de una membrana celular de una célula, el método comprende: introducir una primera proteína sensible a la luz en la célula; medir el nivel de tensión a través de la membrana celular; y producir, en respuesta a la luz de una primera longitud de onda y usando la primera proteína sensible a la luz, una corriente a través de la membrana celular que sea sensible al nivel de tensión medido.

El sumario anterior de la presente invención no pretende describir cada realización ilustrada, o cada implementación de la presente invención. Las siguientes figuras y descripción detallada ejemplifican más en particular estas realizaciones.

Breve descripción de los dibujos

La invención puede entenderse de manera más completa al tener en cuenta la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones de la invención, en relación con los dibujos adjuntos, en los que:

La FIG. 1A representa un dispositivo implantable, implementado para la neuromodulación cerebral profunda de acuerdo con una realización de la presente invención;

La FIG. 1B ilustra una vista detallada de una posible orientación y ubicación de la implantación, de acuerdo con realizaciones de la presente invención;

La FIG. 2A representa una estructura alargada, acoplada integralmente a un elemento de LED para suministrar luz de manera eficiente a una ubicación destino, de acuerdo con una realización de la presente invención;

La FIG. 2B representa una realización de la presente invención en la que la estructura está formada integralmente con las porciones electrónicas alargadas;

La FIG. 2C ilustra una realización de la presente invención en la que, en el extremo proximal del dispositivo, un disipador de calor/base de montaje rodea un conductor negativo y un conductor positivo;

Las FIGS. 3A y 3B representan una estructura alargada para el control de la luz mediante el movimiento de rotación de la estructura alargada, de acuerdo con una realización de la presente invención;

Las FIGS. 3C y 3D muestran el movimiento de una estructura de suministro de luz dentro de una porción de fijación, de acuerdo con una realización de la presente invención; y

La FIG. 4 muestra una estructura de suministro de luz, de acuerdo con una realización de la presente invención.

Aunque la invención es susceptible de modificaciones y formas alternativas, en los dibujos se han mostrado los detalles de la misma a modo de ejemplo, y se describirán en detalle. Sin embargo, debe comprenderse, que la intención no es limitar la invención a las realizaciones particulares descritas.

Descripción detallada

Se cree que la presente invención es útil para facilitar la aplicación práctica de diversas estructuras biomoleculares fotosensibles, y se ha observado que la invención es particularmente adecuada para su uso en disposiciones y métodos relacionados con el control y la estimulación de la tensión de membranas celulares, incluyendo los que utilizan un elemento de transmisión óptica diseñado para su implantación. Aunque la presente invención no se limita necesariamente a tales aplicaciones, a través de un análisis de varios ejemplos que utilizan este contexto pueden apreciarse diversos aspectos de la invención.

Una realización de la presente invención se refiere a un dispositivo de suministro óptica para suministrar luz a un paciente, en el que el dispositivo se define en la reivindicación 1. El dispositivo incluye una fuente de luz, para producir luz a partir de energía eléctrica. Un elemento de transmisión óptica está fabricado con un material que es sustancialmente transparente a la luz de la fuente de luz. Este elemento de transmisión encierra sustancialmente la fuente de luz, en un extremo proximal. El elemento de transmisión suministra luz desde la fuente de luz a un extremo distal. La forma y tamaño del elemento de transmisión facilitan la implantación del elemento dentro de un paciente. Una porción de fijación acopla físicamente el elemento de transmisión óptica, y asegura el dispositivo al paciente. Una porción de disipación de calor elimina el calor del elemento de transmisión óptica y la fuente de luz cercanos, y disipa el calor extraído a través de la porción de fijación.

Otra realización descrita en el presente documento se refiere a un elemento de transmisión, que está fabricado con un material que es sustancialmente transparente a la luz de la fuente de luz. Este elemento de transmisión encierra sustancialmente la fuente de luz, en un extremo proximal. El elemento de transmisión suministra la luz desde la fuente de luz a un extremo distal. La forma y tamaño del elemento de transmisión facilitan la implantación del elemento dentro de un paciente. En ciertas implementaciones, el elemento de transmisión puede estar diseñado para su fijación a una persona o animal en el que se esté efectuando una prueba/tratamiento.

Puede suministrarse luz a unas ubicaciones diana mediante una fibra óptica portadora de luz desde una fuente externa, o mediante un diodo emisor de luz implantada (LED). Un acercamiento a la estimulación optogenética basado en la fibra óptica, se adapta bien a la implantación cerebral profunda precisa, dado que la forma cilíndrica y el diámetro estrecho (por ejemplo 20 micras) permiten la inserción estereotáxica con un mínimo trauma al tejido, asegurando al mismo tiempo un suministro de luz enfocado en el extremo de la fibra. Tal acercamiento basado en la fibra óptica utiliza una fuente de luz voluminosa que genera calor y presenta un alto consumo de energía (por ejemplo, una lámpara de xenón con un acoplamiento óptico a la fibra). El calor no sólo se genera debido al proceso de generación de luz, sino también por el acoplamiento óptico, por ejemplo cuando la luz que no llega a cruzar las interfaces de los diferentes componentes a lo largo de la trayectoria de la luz genera calor. Sin embargo, los elementos de circuito eléctrico son otra fuente potencial de calor, que pueden proporcionar un control de la fuente de luz.

Los acercamientos a la estimulación optogenética basados en dispositivos LED, aunque a menudo son más compactos (en conjunto) y más energéticamente eficientes que una lámpara de xenón con acoplamiento de fibra óptica, a menudo son menos compactos en el punto de la salida de luz, y también generan una cantidad significativa

de calor cerca de la fuente de la salida. Adicionalmente, los LED convencionales carecen de la configuración lineal blanda que permite la implantación de fibra óptica para el acercamiento quirúrgico estereotáctico. Así, la implantación de los LED puede ser más intrusiva y físicamente dañina para los tejidos. Los LED pueden acoplarse ópticamente a las fibras ópticas y, de este modo, desplazar físicamente el área principal de generación de calor, y el área principal de suministro de luz. Sin embargo, el proceso de acoplamiento de luz entre el LED y la fibra óptica es ineficiente, lo que causa una pérdida sustancial de calor debido a las propiedades de reflexivas y refractivas de las interfaces entre la lente de LED y la fibra óptica.

Por consiguiente, las implementaciones específicas pueden ser particularmente útiles para mitigar el calor no deseado de una fuente de luz implantada. Una implementación de este tipo implica un dispositivo de suministro óptico que proporcione un optoacoplamiento eficiente, entre una fuente óptica de potencia relativamente baja y un elemento de transmisión, diseñado para su implantación y para suministrar luz a las células diana. El elemento de transmisión está diseñado para proporcionar una reflexión interna total de la luz, cuando está implantado dentro de un paciente. La reflexión interna total se produce cuando el ángulo de incidencia de la luz es suficiente en relación con el ángulo crítico por encima del cual se produce la reflexión.

En una realización de la presente invención, el elemento de transmisión está diseñado para su mantenimiento en una forma física relativamente rígida o inflexible. Esto puede resultar particularmente útil para diseñar el elemento de transmisión con respecto a la reflexión interna total de luz, cuando está implantado dentro de un paciente. Por ejemplo, el cable de fibra óptica a menudo está diseñado específicamente para permitir un ángulo máximo de flexión. Este ángulo de flexión se determina como una función de las propiedades ópticas del núcleo, y del revestimiento circundante. La reducción o eliminación de esta flexión del elemento de transmisión relaja las restricciones de diseño, por ejemplo mediante el aumento efectivo de la gama de ángulos aceptables de incidencia de la luz.

Algunas implementaciones utilizan un elemento de transmisión que tiene un ángulo crítico deseado, que está definido por una interfaz entre el elemento de transmisión y las propiedades de los componentes internos del cuerpo, tales como los fluidos o los tejidos corporales. De esta manera, los componentes internos del cuerpo funcionan como una capa de tipo revestimiento exterior durante el suministro de la luz a una ubicación diana.

Las realizaciones de la presente invención se refieren al diseño del elemento de transmisión. Son posibles diversas formas diferentes para el eje del elemento de transmisión, por ejemplo, cilíndrica, cónica o plana/rectangular. Por otra parte, el extremo del elemento de transmisión para la colocación cerca de la ubicación diana puede estar diseñado para controlar adicionalmente el suministro de luz. Esto puede incluir, por ejemplo, enfocar la luz hacia una zona estrechamente controlada, o dispersar la luz sobre un área grande.

Los aspectos de la presente divulgación también se refieren a métodos y dispositivos para disipar el calor. Por ejemplo, puede acoplarse térmicamente una sección termoconductora a las fuentes de calor. Las fuentes de calor pueden incluir la fuente de luz óptica, la electrónica de control, la fuente de energía o la fuente de temperatura externa, por ejemplo fuentes ambientales de calor. La sección termoconductora puede diseñarse para que disipe el calor lejos del punto de inserción del elemento de transmisión. Esto puede incluir la disipación de calor en el aire, los tejidos óseos y/o tejido blando vascularizados. Puede colocarse un material térmicamente aislante entre la sección térmicamente conductora (disipador de calor) y el punto de inserción, mitigando así el calentamiento del tejido interno.

La sección térmicamente conductora puede diseñarse con un área de superficie suficiente para disipar la cantidad requerida de calor. La sección térmicamente conductora puede diseñarse a partir de diferentes materiales conductores, incluyendo, pero sin limitación a, metales térmicamente conductores como el cobre. El área de superficie de la sección térmicamente conductora puede diseñarse con un material poroso, aletas u otros aspectos que ayuden a aumentar el área de superficie. En una implementación particular, la sección térmicamente conductora está aislada con respecto a las fuentes de calor ambientales externas. Por lo tanto, se disipa sustancialmente todo el calor hacia el tejido óseo y/o tejido blando vascularizados. Esto puede resultar particularmente útil para permitir el uso del dispositivo en diferentes ambientes y temperaturas externas.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se utiliza un sensor térmico para monitorizar la temperatura cerca del punto de inserción. En respuesta a la lectura de la temperatura, el dispositivo puede emitir una señal de advertencia y/o modificar la operación de la fuente de luz. Por ejemplo, el dispositivo puede desactivar la fuente de luz en respuesta a un exceso de la temperatura por encima de un nivel umbral predeterminado.

En algunas realizaciones de la presente invención, se incluyen un circuito de control y una fuente de energía como componentes del dispositivo. Estos componentes pueden diseñarse para la colocación externa en el paciente. Por ejemplo, se colocan una batería y un microcontrolador dentro de, o como parte de, una base de montaje que se fija al paciente, por ejemplo en el cráneo para la estimulación neural. En ciertas implementaciones, se colocan uno o más de estos componentes lejos del punto de inserción. Las conexiones eléctricas proporcionan control sobre la fuente de luz. Puede introducirse un aislante térmico entre estos componentes y el punto de inserción, para mitigar la transferencia de calor al punto de inserción.

En ciertas implementaciones que implican un elemento de transmisión rígido, el elemento de transmisión tiene una longitud establecida que corresponde a una profundidad de inserción aproximada, para el suministro de luz a una ubicación diana. Sin embargo, cada paciente puede tener una morfología diferente y/o una ubicación diana deseada. En un caso, el elemento de transmisión puede modificarse individualmente para cada procedimiento. Esto se puede lograr si se elimina una sección del elemento de transmisión para obtener la longitud deseada. En otra implementación, una porción ajustable de la base de montaje permite controlar la profundidad del elemento de transmisión.

Ciertas realizaciones de la presente invención se refieren al movimiento permitido del elemento de transmisión, con respecto a la base de montaje del sistema. Por ejemplo, la base de montaje permite que el elemento de transmisión se mueva libremente en una dirección lateral. Una vez que el elemento de transmisión está situado correctamente, la base de montaje asegura el elemento de transmisión para evitar futuros movimientos. El elemento de transmisión se asegura mediante un mecanismo de sujeción, un agente de cementación u otros mecanismos de fijación adecuados. Otro uso potencial del movimiento permitido del elemento de transmisión con respecto a la base de montaje del sistema se refiere a un mayor control de la ubicación de suministro de luz. La punta del elemento de transmisión puede diseñarse para que dirija la luz en un ángulo en relación con el eje largo del elemento de transmisión. Al permitir el movimiento de rotación de tal elemento de transmisión, puede ajustarse la ubicación del estímulo de luz. Una vez que se determina la orientación deseada, por ejemplo mediante pruebas de la eficacia de diversas orientaciones, puede fijarse el elemento de transmisión para evitar el movimiento adicional.

Aunque no están limitadas a esto, las realizaciones de la presente invención están particularmente bien adaptadas para su uso con una o más de las siguientes realizaciones a modo de ejemplo, dirigidas a proteínas sensibles a la luz.

De acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se introduce una proteína sensible a la luz en una célula. La proteína afecta a un flujo de iones a través de la membrana celular, en respuesta a la luz. Este cambio en el flujo de iones crea un correspondiente cambio en las propiedades eléctricas de las células, que incluyen, por ejemplo, la tensión y el flujo de corriente a través de la membrana celular. En un caso, la proteína funciona *in vivo* utilizando un cofactor endógeno para modificar el flujo de iones a través de la membrana celular. En otro caso, la proteína cambia la tensión a través de la membrana celular, a fin de disuadir del potencial de acción de activación en la célula. En otro caso más, la proteína puede cambiar las propiedades eléctricas de la célula a los pocos milisegundos de que se introduzca la luz. Para más detalles sobre el suministro de tales proteínas, puede hacerse referencia al documento US20070261127 A1 titulado "Light-Activated Cation Channel and Uses Thereof".

De acuerdo con una realización a modo de ejemplo más específica de la presente divulgación, se usa una proteína, NpHR a partir de *Natronomonas pharaonis*, para la inhibición óptica temporal precisa de la actividad neural. La NpHR permite la inhibición selectiva de potenciales de acción individuales dentro de trenes de potenciales de acción rápidos y el bloqueo sostenido de los impulsos durante varios minutos. El espectro de acción de la NpHR está fuertemente desplazado hacia el rojo en relación con la ChR2, pero opera a una potencia de luz similar, y la NpHR funciona en mamíferos sin cofactores exógenos. En un caso, tanto la NpHR como la ChR2 pueden expresarse en las células diana. Del mismo modo, la NpHR y la ChR2 pueden dirigirse a músculo de *C. elegans* y a motoneuronas colinérgicas para controlar la locomoción bidireccionalmente. En este sentido, la NpHR y la ChR2 forman un sistema optogenético para la interrogación multimodal de alta velocidad, genéticamente orientada y totalmente óptica, de circuitos neuronales vivos.

Ciertos aspectos de la presente divulgación se basan en la identificación y el desarrollo de una bomba de cloruro de impulsada por luz de arqueas, tal como halorodopsina (NpHR) a partir de *Pharaonis Natronomonas*, para la inhibición temporal óptica precisa de la actividad neuronal. La bomba permite la desactivación tanto de potenciales de acción individuales dentro de trenes de potenciales de acción rápidos como el bloqueo sostenido de los impulsos durante bastantes minutos, y opera a una potencia de luz similar en comparación con la ChR2 pero con un espectro de acción fuertemente desplazado hacia el rojo. La bomba de NpHR también funciona en mamíferos sin cofactores exógenos.

De acuerdo con otras realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, los métodos para generar un flujo de corriente inhibidora de neuronas implican introducir en una neurona una proteína sensible a la luz, mediante la producción de una corriente inhibidora para disuadir la despolarización de la neurona. En uno de tales métodos, la proteína es a base de halorodopsina y, en otro método, la proteína es una proteína inhibidora que utiliza un cofactor endógeno.

En otra realización a modo de ejemplo, un método para controlar el potencial de acción de una neurona implica las siguientes etapas: introducir una primera proteína sensible a la luz en la neurona; producir, en respuesta a la luz, una corriente inhibidora en la neurona y a partir de la primera proteína sensible a la luz; introducir una segunda proteína sensible a la luz en la neurona; y producir, en respuesta a la luz, una corriente de excitación en la neurona a partir de la segunda proteína sensible a la luz.

En otro método para controlar el nivel de tensión a través de una membrana celular de una célula, el método incluye:

introducir una primera proteína sensible a la luz en la célula; medir o deducir el nivel de tensión a través de la membrana celular (por ejemplo, usando tintes sensibles a la tensión o mediciones de la actividad cerebral); y producir, en respuesta a la luz de una primera longitud de onda y usando la primera proteína sensible a la luz, una corriente a través de la membrana celular que sea sensible al nivel de tensión medido o inferido.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un sistema para controlar un potencial de acción de una neurona *in vivo*. El sistema incluye un dispositivo de suministro, una fuente de luz, y un dispositivo de control. El dispositivo de suministro introduce una proteína sensible a la luz en la neurona, y la proteína sensible a la luz produce una corriente inhibitoria. La fuente de luz genera luz para estimular la proteína sensible a la luz, y el dispositivo de control controla la generación de luz por la fuente de luz.

En realizaciones más detalladas, dicho sistema está adaptado adicionalmente de tal manera que el dispositivo de suministro introduzca la proteína sensible a la luz a través una de entre transfección, transducción y microinyección, y/o de tal manera que la fuente de luz introduzca luz en la neurona a través de uno de entre un generador de luz implantable y fibra óptica.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para tratar un trastorno. El método selecciona un grupo de neuronas asociadas con el trastorno; y en este grupo el método incluye introducir una proteína inhibitoria que utilice un cofactor endógeno para responder a la luz, mediante la producción de una corriente inhibitoria para disuadir la despolarización de las neuronas, y exponer las neuronas a la luz, disuadiendo de esta manera la despolarización de las neuronas.

De acuerdo con otro aspecto más la presente divulgación se refiere a la identificación y el desarrollo de una bomba de cloruro impulsada por luz de arqueas, tal como halorodopsina (NpHR) a partir de *pharaonis* *Natronomonas*, para la inhibición óptica temporal precisa de la actividad neural. La bomba permite tanto la desactivación de los potenciales de acción individuales dentro de trenes de potenciales de acción rápidos como el bloqueo sostenido de los impulsos durante muchos minutos, y opera a una potencia de luz similar en comparación con la ChR2 pero con un espectro de acción fuertemente desplazado hacia el rojo. La bomba de NpHR también funciona en mamíferos sin cofactores exógenos.

Las realizaciones más detalladas expanden tales técnicas. Por ejemplo, otro aspecto de la presente divulgación coexpresa la NpHR y la ChR2 en la especie (por ejemplo, una persona o un ratón). Además, se integran la NpHR y la ChR2 con la obtención de señales de calcio en rodajas de cerebro agudas de mamífero para la modulación óptica bidireccional y la lectura de la actividad neuronal.

Del mismo modo, la NpHR y la ChR2 pueden dirigirse a pueden dirigirse a músculo de *C. elegans* y a motoneuronas colinérgicas para controlar la locomoción bidireccionalmente. Juntas, la NpHR y la ChR2 pueden utilizarse como un sistema optogenético completo y complementario para la interrogación multimodal de alta velocidad, genéticamente orientada y totalmente óptica, de circuitos neuronales vivos.

Adicionalmente a la NpHR y la ChR2, hay una serie de canalrodopsinas, halorodopsinas y opsinas microbianas que pueden diseñarse para que regulen ópticamente el flujo de iones o los segundos mensajeros dentro de las células. Diversas realizaciones de la divulgación incluyen proteínas de fusión, truncadas, mutadas con optimización de codones, versiones diana o versiones modificadas de otro modo de tales reguladores ópticos de iones. Así pues, la ChR2 y la NpHR (p.ej., el número de acceso a GenBank es EF474018 para la secuencia de NpHR "en mamíferos" y EF474017 para la secuencia de ChR2(1-315) "en mamíferos") se utilizan como representativas de varias realizaciones diferentes. Los análisis que identifican específicamente ChR2 y NpHR no están destinados a limitar la invención a tales ejemplos específicos de reguladores ópticos. Para más detalles sobre las secuencias anteriormente mencionadas puede hacerse referencia a "Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry" de Feng Zhang, y otros, *Nature* (5 de abril de 2007) vol. 446: páginas 633-639.

De acuerdo con una realización particular de la presente divulgación, se introduce una proteína en una o más células diana. Cuando se introduce en una célula, la proteína cambia el potencial de la célula en respuesta a una luz con determinada frecuencia. Esto puede resultar en un cambio en el potencial de reposo, que se puede utilizar para controlar (disuadir) el potencial de acción de activación. En un ejemplo específico, la proteína es una halorodopsina que actúa como una bomba de membrana para la transferencia de carga a través de la membrana celular, en respuesta a la luz. Las bombas de membrana son transductores de energía que utilizan energía de enlace electromagnético o químico para la translocación de iones específicos a través de la membrana. Para más información con respecto a bombas de membrana de halorodopsina se puede hacer referencia a "Halorhodopsin Is a Light-driven Chloride Pump" de Brigitte Schobert, y otros, *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 257, n.º 17, 10 de septiembre de 1982, páginas 10306-10313.

La proteína disuade la activación del potencial de acción al alejar el potencial de la célula con respecto al nivel de activación del potencial de acción para la célula. En muchas neuronas, esto significa que la proteína aumenta la tensión negativa observada a través de la membrana celular. En un caso específico, la proteína actúa como una bomba de iones de cloruro que transfiere activamente a la célula iones de cloruro con carga negativa en. De esta manera, la proteína inhibitoria genera una corriente a través de la membrana celular. Más específicamente, la

proteína responde a la luz mediante la reducción de la tensión a través de la célula, lo que disminuye la probabilidad de que se produzca un potencial de acción o una despolarización.

En la presente memoria, la estimulación de una célula diana generalmente se utiliza para describir la modificación de propiedades de la célula. Por ejemplo, el estímulo de una célula diana puede dar lugar a un cambio en las propiedades de la membrana celular, lo que puede conducir a la despolarización o la polarización de la célula diana. En un caso particular, la célula diana es una neurona y el estímulo afecta a la transmisión de los impulsos, facilitando o inhibiendo la generación de los impulsos por parte de la neurona.

Volviendo ahora a las figuras, la Fig. 1A representa un dispositivo implantable, implantado para la neuromodulación cerebral profunda, de acuerdo con una realización de la presente invención. La FIG. 1A y el siguiente análisis mencionan y analizan específicamente la neuromodulación cerebral profunda; sin embargo, la invención no está limitada a esto. El sistema de la FIG. 1A incluye unos elementos de transmisión 104 y 106 alargados. Unas bases de fijación 114 y 112 fijan los elementos de transmisión 104 y 106, respectivamente, al cráneo del paciente 102. Una fuente de luz, tal como dispositivos LED, produce una luz que se dirige ubicaciones destino mediante los elementos de transmisión 104 y 106. Un circuito de generación de pulsos 115, que tiene una fuente de alimentación 116, genera pulsos de control que hacen que los LED produzcan luz.

En una implementación específica, un cirujano implanta bajo la piel unos conductores flexibles de potencia/control 113 y 115. La batería 116 y la unidad de generación de pulsos 115 se implantan por separado de los LED 104 y 106, por ejemplo contra el pecho. Un disipador de calor/base de fijación 112 rodea la porción proximal del LED con la estructura alargada 106, mientras que el disipador de calor/base de fijación 114 rodea la porción proximal del LED con la estructura alargada 104. La implantación a las regiones sub-superficiales del cerebro o del cuerpo puede llevarse a cabo empujando el dispositivo de forma lineal, desde la superficie externa de la parte de cuerpo hacia la diana, por lo general usando dispositivos estereotácticos y métodos asociados que se utilizan para la colocación precisa de instrumentos y de dispositivos implantables en el cerebro y el cuerpo. Algunos dispositivos comercialmente disponibles para la colocación estereotáctica de dispositivos implantables incluyen la función de personalización "Universal Tool", en la serie "Stealth Station" de sistemas de guía de imagen por ordenador, de la división Surgical Navigation Technologies (Broomfield, CO) de Medtronic Inc. (Minneapolis, MN).

Al formar integralmente una estructura alargada con los elementos electrónicos de un LED, el dispositivo puede implantarse fácilmente de forma selectiva precisa, y puede fijarse espacialmente. La fuente primaria de calor se desplaza físicamente de los tejidos subyacentes sensibles, tales como las células cerebrales, de manera que se mitigan los daños en las células. Por ejemplo, el disipador de calor en el extremo proximal captura y difunde calor hacia dentro del tejido óseo y el tejido blando vascularizados que sean menos sensibles al calor que las células diana o el tejido interpuesto.

La FIG. 1B ilustra una vista detallada de unas posibles orientación y ubicación de la implantación, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Una fuente de luz, tal como un LED, se acopla a una estructura alargada 125, que se implanta en el cerebro 129. Un disipador de calor/base de fijación 140 se sujeta a la porción proximal de la fuente de luz y de la estructura alargada, rodeando el punto de conversión de electricidad a luz. El disipador de calor/base de fijación 130 se puede adherir al cráneo 132, por ejemplo con metacrilato, o suturarse o fijarse de otro modo al tejido 133 suprayacente o subyacente al hueso. El extremo distal de la combinación de LED y la estructura alargada 125 se coloca de manera que ilumine la porción biológica 127, que puede describirse como una estimulación óptica de diana anatómica. En esta ilustración, la porción biológica 127 es el Área de Brodmann 25 del cerebro. Otras potenciales porciones biológicas diana dependerán de la aplicación experimental o terapéutica específica y pueden incluir, pero no se limitan a, el núcleo subtalámico, el globo pálido interno, el giro dentado, el campo CA-1 del hipocampo, el área hipotalámica medial y el área hipotalámica lateral.

La FIG. 2A representa una estructura alargada, integralmente acoplada a un elemento LED, para suministrar luz de manera eficiente a una ubicación diana, de acuerdo con una realización de la presente invención. La estructura alargada 210 se representa como un objeto ópticamente transparente o translúcido, con una forma entre cilíndrica y cónica y extensión lineal, de consistencia interna generalmente uniforme. La estructura alargada 210 no tiene por qué limitarse a materiales específicos, sino que se puede implementar usando vidrio o plásticos, por ejemplo policarbonato. La estructura alargada 210 está formada herméticamente con el elemento LED 202 y con las porciones distales del electrodo negativo 206 y el electrodo positivo 204. Desde el diodo 202 se emite una luz 208 que atraviesa la estructura alargada 210, a lo largo de unos haces de luz 212 y 214. Los haces de luz se reflejan sobre los límites superficiales de la estructura alargada 210. Suponiendo que el ángulo de incidencia de la luz sea suficiente en relación con el ángulo crítico por encima del cual se produce la reflexión, la luz se redirige internamente a la estructura alargada 210. En última instancia, una porción sustancial de la luz pasa hacia fuera de la estructura alargada 210, en forma de haces 216 que iluminan una ubicación diana 218, por ejemplo una célula sensible a la luz, de manera que modifiquen su actividad.

La FIG. 2B representa una realización de la presente invención en la que la estructura alargada 230 está formada integralmente con las porciones electrónicas, incluyendo las porciones distales del conductor positivo 224 y el conductor negativo 226 y el elemento de diodo interpuesto (no mostrado) y que, de esta manera, puede suministrar

luz de manera eficiente a la porción biológica, en este caso una neurona. La estructura alargada 230 es un cilindro longitudinal ahusado de material de grado óptico, tal como vidrio o plástico. Dentro de la porción proximal de la estructura alargada 230 se emite una luz azul 228, que se refleja internamente. La luz sale del extremo distal de la estructura alargada 230 como una luz azul 236.

En una implementación particular, la ubicación diana 218 incluye una o más células neuronales que expresan un canal iónico o bomba ópticamente sensible, tal como ChR2. Cuando los pulsos de luz azul 236 inciden sobre la célula neuronal 218 que expresa ChR2, esta célula exhibe un potencial de acción con cada pulso, y de esta manera se regula mediante la entrada eléctrica a los conductores 224 y 226.

La FIG. 2C ilustra una realización de la presente invención en la que, en el extremo proximal del dispositivo, el disipador de calor/base de montaje 262 rodea el conductor negativo 256 y el conductor positivo 254. En una implementación particular, el elemento de diodo interpuesto entre ellos (no mostrado) emite una luz amarilla. La estructura alargada 260 es un cilindro longitudinal ahusado de material de grado óptico, tal como vidrio o plástico, que suministra la luz a neurona la 265 que se ha modificado genéticamente para que exprese NpHR. Cuando la luz amarilla se emite desde la estructura alargada 260 e incide sobre la neurona 265, esta célula exhibe resistencia a los potenciales de acción. El disipador de calor/base de montaje 262 tiene un doble propósito, como una masa que conduce y difunde el calor desde cerca de la zona de generación de luz dentro del dispositivo, así como una base que puede fijarse firmemente al cráneo.

El LED está diseñado con una estructura alargada, formada integralmente, que se correlaciona con las dimensiones de una fibra óptica, para suministrar luz a las células con canales iónicos activados por luz en las regiones sub-superficiales del cerebro o el cuerpo. La estructura alargada (por ejemplo, 104, 106, 125, 210, 230, 260) puede asumir una forma lisa, por ejemplo una forma de cilindro, cilindro ahusado, cono, o una forma rectangular alargada y plana. Tales lentes pueden fabricarse con diversos materiales translúcidos, transparentes o de color, incluyendo el policarbonato y el vidrio. La lente generalmente se forma de manera integral con los elementos electrónicos, y ajustada herméticamente alrededor de los mismos, incluyendo el propio diodo, por ejemplo, mediante moldeo por inyección a alta presión para eliminar todo el aire interpuesto entre el material de la lente y el elemento de diodo. El diámetro de la lente puede variar dependiendo de la zona específica que requiera iluminación. Por ejemplo, una estructura alargada de 20 mm de diámetro (en comparación con las fibras ópticas previamente utilizadas para suministrar luz a dianas anatómicas profundas) resulta adecuada para suministrar luz a los cuerpos celulares y/o los axones de pequeños grupos de neuronas. Las lentes de diámetro más pequeño (por ejemplo, 10 micras o menos) pueden resultar más adecuadas para transmitir luz a las células individuales. El uso de lentes de mayor diámetro (por ejemplo, lentes cuadradas de 1 mm x 1 mm o lentes cilíndricas con un diámetro de 1 mm) pueden ser útiles para iluminar grandes áreas de tejido diana. Sin embargo, las lentes de diámetros más pequeños tienden a ser más frágiles que las lentes de mayor diámetro, dependiendo del material específico usado para su composición.

El elemento de transmisión o la estructura alargada pueden tener propiedades de enfoque óptico, o simplemente pueden servir como un canal de transmisión no refractivo que separe físicamente la porción de producción de luz que genera calor con respecto a la diana sensible al calor y ópticamente reactiva. La punta puede tener el mismo diámetro que la base de la estructura, o puede tener diferentes dimensiones.

La forma de la estructura alargada también puede alterarse o mejorarse tras la fabricación inicial. Por ejemplo, pueden moldearse estructuras alargadas de plástico o de vidrio con una forma inicial alargada, a continuación estirarse a dimensiones largas y delgadas con métodos y herramientas de uso común en los laboratorios de neurociencia, para la creación ad-hoc de electrodos de pipeta de vidrio para el registro eléctrico intracelular. Usando este método, se calienta un área pequeña de unos cilindros de vidrio, y luego se estiran de forma lineal. Tras alcanzar la longitud adecuada y un diámetro reducido, se corta el vidrio de micropipeta/electrodo. Este proceso y los dispositivos que facilitan el mismo (que se comercializan) sirven de manera similar para el proceso de creación de una estructura alargada de longitud y diámetro apropiados, con la diferencia de que una lente cilíndrica, con elementos electrónicos formados (incluyendo el propio diodo), reemplaza el cilindro de vidrio que se utiliza para fabricar un microelectrodo. Este mismo proceso se puede llevar a cabo con estructuras alargadas de plástico, ya sea por calentamiento y estiramiento al igual que con el vidrio, o por estiramiento del plástico antes de que se haya curado.

El disipador de calor/base de montaje (por ejemplo, FIG. 1A: 112, 114; FIG. 1B: 130; FIG. 2C: 262) tiene un propósito doble, como una masa que conduce y difunde calor desde cerca de la zona de generación de luz dentro del dispositivo, así como una base que se puede fijar firmemente al cráneo. Esta porción normalmente está en la base (proximal) del aparato, en torno a los polos activos y las porciones de diodo del dispositivo. Esta base puede suturarse al tejido a través de orificios colocados en la base, y puede cementarse directamente al cráneo, por ejemplo usando un compuesto a base de metacrilato.

Las FIGS. 3A y 3B representan una estructura alargada para controlar la luz mediante el movimiento de rotación de la estructura alargada, de acuerdo con una realización de la presente invención. La estructura alargada 304 dirige la luz hacia la punta distal 306. La dirección longitudinal 302 de la estructura alargada 304 muestra la dirección general de desplazamiento de la luz. La punta distal 306 está diseñada para dirigir la luz de manera general en un ángulo

con respecto a la dirección longitudinal 302. Así, mediante la rotación de la estructura alargada 304 alrededor de la punta distal (que se muestra con las flechas 310), se puede cambiar el patrón de iluminación. Esto permite un ajuste fino de la ubicación de suministro eficaz para el estímulo óptico. Durante la implantación quirúrgica, puede girarse la estructura alargada 304. En diferentes posiciones de giro, puede proporcionarse luz para estimular las células diana. La eficacia de la estimulación puede evaluarse, y la posición de giro puede fijarse en consecuencia. La evaluación de la eficacia puede adaptarse al objetivo/tratamiento específico del dispositivo implantado.

La dirección de desplazamiento de la luz puede controlarse utilizando diversos principios basados en la óptica, tales como enfocar o dirigir la luz mediante la refracción o la reflexión causada por diferentes índices de refracción. Por ejemplo, la FIG. 3A muestra la punta 306 sin ser perpendicular a la dirección longitudinal 302, por ejemplo siendo perpendicular a la dirección 308. Por otra parte, la punta 306 puede construirse con una superficie curva para dirigir adicionalmente la luz. La FIG. 3B muestra una sección 310, que puede estar fabricada con uno o más materiales que presenten un índice diferente de refracción con respecto al del resto de la estructura alargada 304. Son posibles otras diversas opciones de direccionamiento, incluyendo, pero sin limitarse a, un material reflectante o una lente fijada.

Las FIGS. 3C y 3D muestran el movimiento de una estructura de suministro de luz dentro de una porción de fijación, de acuerdo con una realización de la presente invención. La porción de fijación 312 permite que la estructura alargada 304 gire alrededor del eje longitudinal. Alternativamente, también puede permitirse la estructura alargada 304 se desplace a lo largo del eje longitudinal, como muestran las flechas verticales de la FIG. 3D.

La FIG. 4 muestra una estructura de suministro de luz, de acuerdo con una realización de la presente invención. La estructura de suministro de luz incluye un lumen 404 que rodea a una abertura 402. Una capa exterior 406 opcional rodea el lumen 404. En una implementación, el lumen está fabricado con vidrio o con plástico, tal como una pipeta o una micropipeta. La luz se dirige a través del lumen según se analiza. La capa externa 406 puede ayudar a dirigir la luz a lo largo de la longitud del lumen 404. El lumen puede llenarse con un material, líquido o no, para proporcionar las propiedades ópticas deseadas. Por ejemplo, el material de relleno del lumen puede utilizarse para transmitir la luz óptica ya sea por coincidencia con el índice de refracción del lumen o por tener un índice de refracción suficientemente diferente al del lumen, para proporcionar la reflexión interna total dentro del material de relleno de lumen.

La FIG. 4 también representa unos elementos de eliminación de calor 408 y 410. Estos elementos están acoplados térmicamente con la fuente de luz, que está sustancialmente encerrada dentro del lumen 404 y/o la capa externa 406. El elemento de eliminación de calor 408 está en contacto térmico con la fuente de luz, y disipa el calor a través de unas tiras termoconductoras 410. Las tiras termoconductoras 410 pueden estar conectadas al dispositivo de fijación, o a alguna otra estructura que actúe como un disipador de calor 412. En una implementación particular, el material para el lumen 404 tiene una elevada resistencia térmica, permitiendo de este modo disipar sustancialmente todo el calor generado por la fuente de luz a través de los elementos de eliminación de calor 408 y 410.

Otros detalles de una realización a modo de ejemplo de acuerdo con la FIG. 4 incluyen un LED fabricado comercialmente, que está rodeado por material de coincidencia de índices y contenido dentro de (o acoplada a) una pipeta o micropipeta que sirva como elemento de suministro de luz. El extremo distal de la pipeta o micropipeta se implanta en la diana neuronal. El extremo proximal de esta pipeta contiene el elemento de producción de luz. Este elemento de producción de luz puede ser un conjunto de diodo emisor de luz estándar, comercializado, tal como el SML0805-B1K-TR (LEDtronics Inc., Torrance, CA). Pueden fabricarse micropipetas adecuadas de acuerdo con procedimientos estándar de laboratorio a partir de tubos de vidrio de partida B200-156-10 y con una máquina extractora de micropipetas modelo P1000, todo ello comercializado por Sutter Instrument (Novato, CA). La superficie interna o externa de la pipeta puede entonces recubrirse con una sustancia reflectante, a fin de aumentar la reflexión interna. Por ejemplo, la "plateadura" es un proceso químico de recubrimiento de vidrio con una sustancia reflectante. En este proceso, puede pulverizarse la pipeta con aluminio en polvo mediante su colocación en una cámara de vacío, con unas bobinas de nicromo eléctricamente calentadas que sublimen el aluminio. Al exponerla posteriormente expone al oxígeno en un horno, se forma una capa de óxido de aluminio duradera y transparente.

Puede utilizarse un material de coincidencia de índices dentro de la pipeta y alrededor de la lente LED, con el fin de suavizar o eliminar la transición de los índices de refracción entre la lente LED y el lumen del material de pipeta, al eliminar el espacio de aire y aproximar los índices de refracción de los materiales de la lente. Muchas fuentes fabrican y comercializan líquidos y materiales de coincidencia de índices, incluyendo Timbercon, Inc., Lake Oswego, Oregon. El índice de refracción de varios materiales translúcidos y transparentes, tales como lentes LED, generalmente está disponible como parte de las especificaciones de los fabricantes, o en diversas listas/bases de datos públicas. Otra consideración es/son la/s longitud/es de onda de luz particular/es que se utilicen, dado que esto puede afectar el índice de refracción.

La presente invención también se puede usar para suministrar luz de manera precisa a regiones diana específicas del cuerpo, con otros fines fototerapéuticos. Por ejemplo, es sabido que algunas longitudes de onda de la luz presentan propiedades bactericidas, mientras que otras longitudes de onda pueden inducir la producción de ciertos productos moleculares deseados.

Las diversas realizaciones anteriormente descritas se han proporcionado solamente a modo de ilustración. Por ejemplo, los cambios a las realizaciones específicamente descritas pueden incluir el uso de la lógica digital o de microprocesadores para controlar la luz emitida.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de suministro óptico para suministrar luz a zonas sub-superficiales del cerebro o del cuerpo, comprendiendo el dispositivo:

- a) un elemento implantable de transmisión óptica (104, 106, 125, 210, 230, 260, 304, 404) que comprende un extremo proximal y un extremo distal;
- b) una fuente de luz (202) para producir luz a partir de energía eléctrica, en donde la fuente de luz está en el extremo proximal del elemento de transmisión óptica;
- en el que el elemento implantable de transmisión óptica está fabricado con un material que es sustancialmente transparente a la luz de la fuente de luz, teniendo el material una forma alargada que encierra sustancialmente la fuente de luz en el extremo proximal del elemento de transmisión óptica, y que sirve para suministrar la luz de la fuente de luz al extremo distal, y en donde el elemento de transmisión óptica está adaptado para su rotación alrededor del eje longitudinal (302) y tiene una punta distal (306) diseñada para dirigir la luz de manera angulada, con respecto a dicho eje, para cambiar una posición de una ubicación de estímulo luminoso;
- c) una porción de fijación (112, 114, 130, 262, 312) acoplada físicamente al elemento de transmisión óptica, para su fijación al paciente; y
- d) una porción de disipación de calor (112, 114, 130, 262, 408, 410) que tiene una ruta de conducción térmica para eliminar el calor de la proximidad de la fuente de luz.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el elemento de transmisión óptica es un lumen y el material es uno de entre vidrio y plástico.

3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el lumen contiene una sustancia que tiene un índice de refracción que es sustancialmente igual al del material del lumen.

4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el elemento de transmisión óptica es rígido a lo largo de una dirección de transmisión de la luz.

5. El dispositivo de la reivindicación 4, en el que el elemento de transmisión óptica incluye una capa exterior de un segundo material, que facilita el desplazamiento de la luz a lo largo de la dirección de transmisión.

6. El dispositivo de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente un sensor de temperatura para detectar una temperatura cerca del elemento de transmisión óptica y un circuito de control para controlar la activación de la fuente de luz en respuesta a la temperatura detectada.

7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el elemento de transmisión óptica está configurado para dirigir la luz a lo largo de un eje longitudinal que se extiende desde el extremo proximal hasta el distal, y en el que el elemento de transmisión óptica está configurado y dispuesto para dirigir la luz que abandona el elemento de transmisión en un ángulo distinto de cero con respecto al eje longitudinal.

8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la porción de fijación está configurada y dispuesta para permitir el movimiento de rotación, alrededor del eje longitudinal, del elemento de transmisión óptica durante la implantación y para evitar el movimiento de rotación después de la implantación.

9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el material del elemento de transmisión óptica es vidrio que está recubierto de una sustancia reflectante.

10. El dispositivo de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente una fuente de señal implantable que tiene una fuente de alimentación, un circuito de control para generar señales eléctricas que activan la fuente de luz y unos conductores para la transmisión de las señales eléctricas a la fuente de luz.

11. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que la fuente de señal implantable está diseñada para su colocación dentro de la cavidad pectoral en conexión con el elemento de transmisión óptica que se implanta en el cerebro.

12. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la fuente de luz es un diodo emisor de luz.

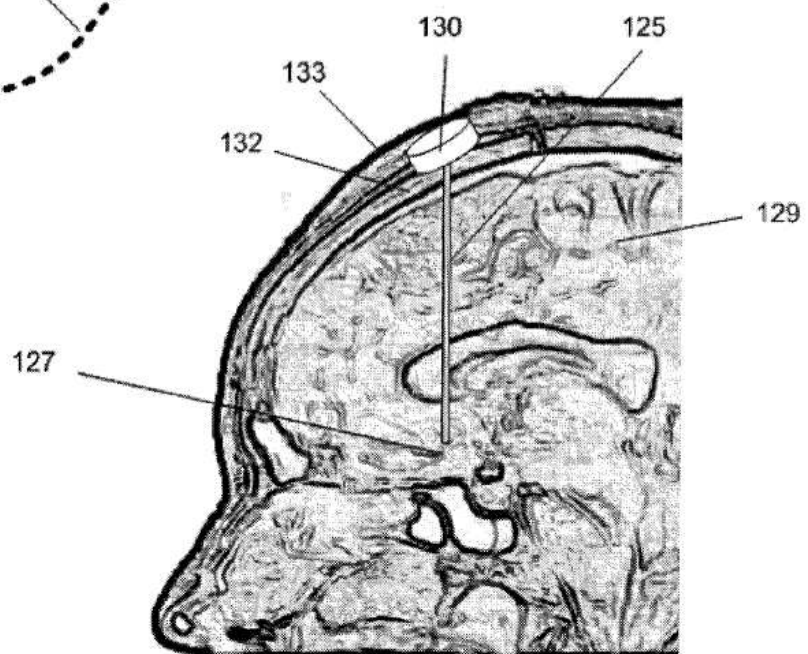
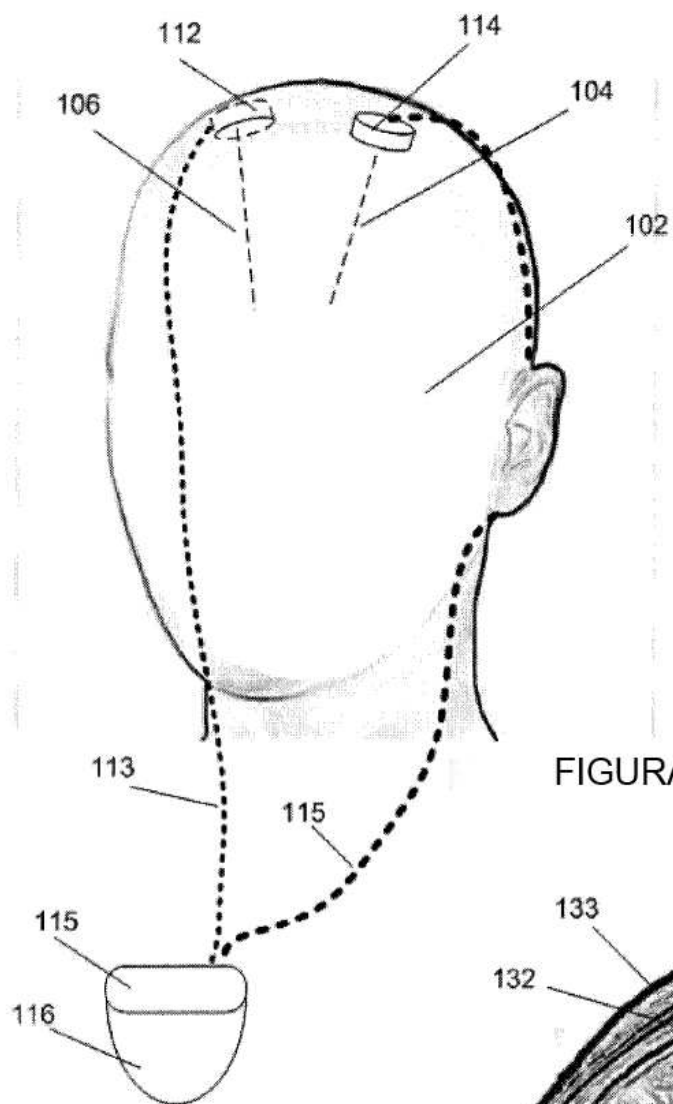
13. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el elemento de transmisión óptica tiene un diámetro de entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 1 mm.

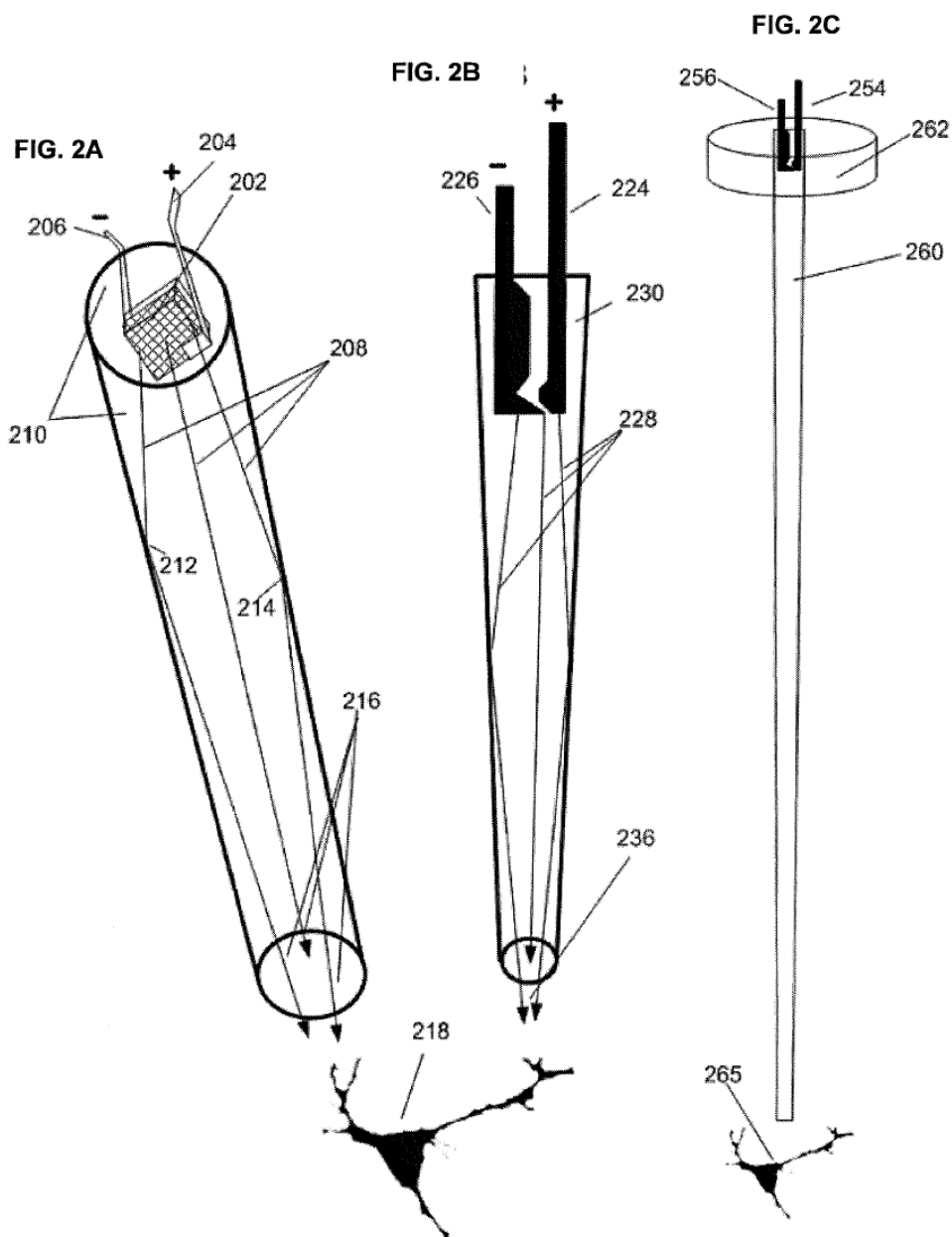
14. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la fuente de luz es implantable.

15. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la porción de disipación de calor disipa el calor en el aire.

16. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la porción de disipación de calor disipa el calor extraído a través del punto de fijación.

17. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la porción de fijación y la porción de disipación de calor son implantables.





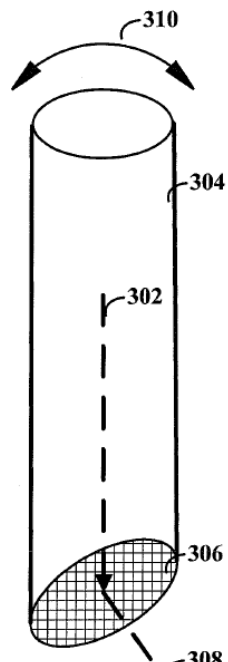


FIG. 3A

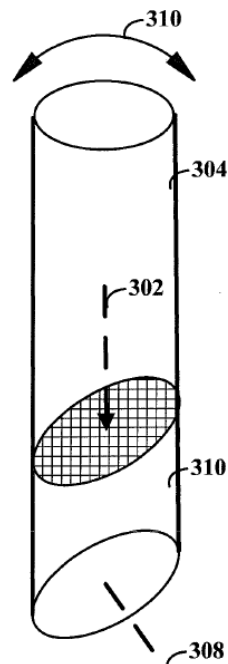


FIG. 3B

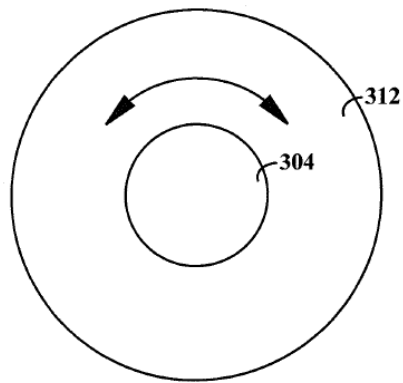


FIG. 3C

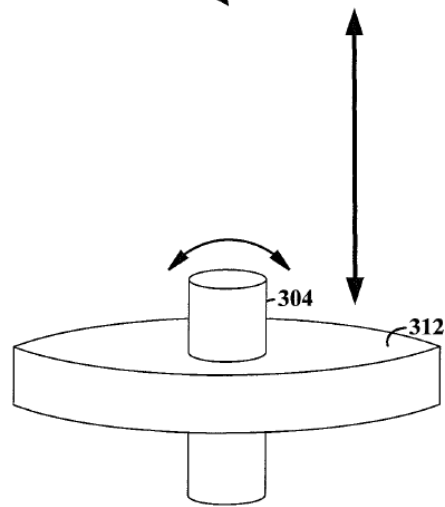


FIG. 3D

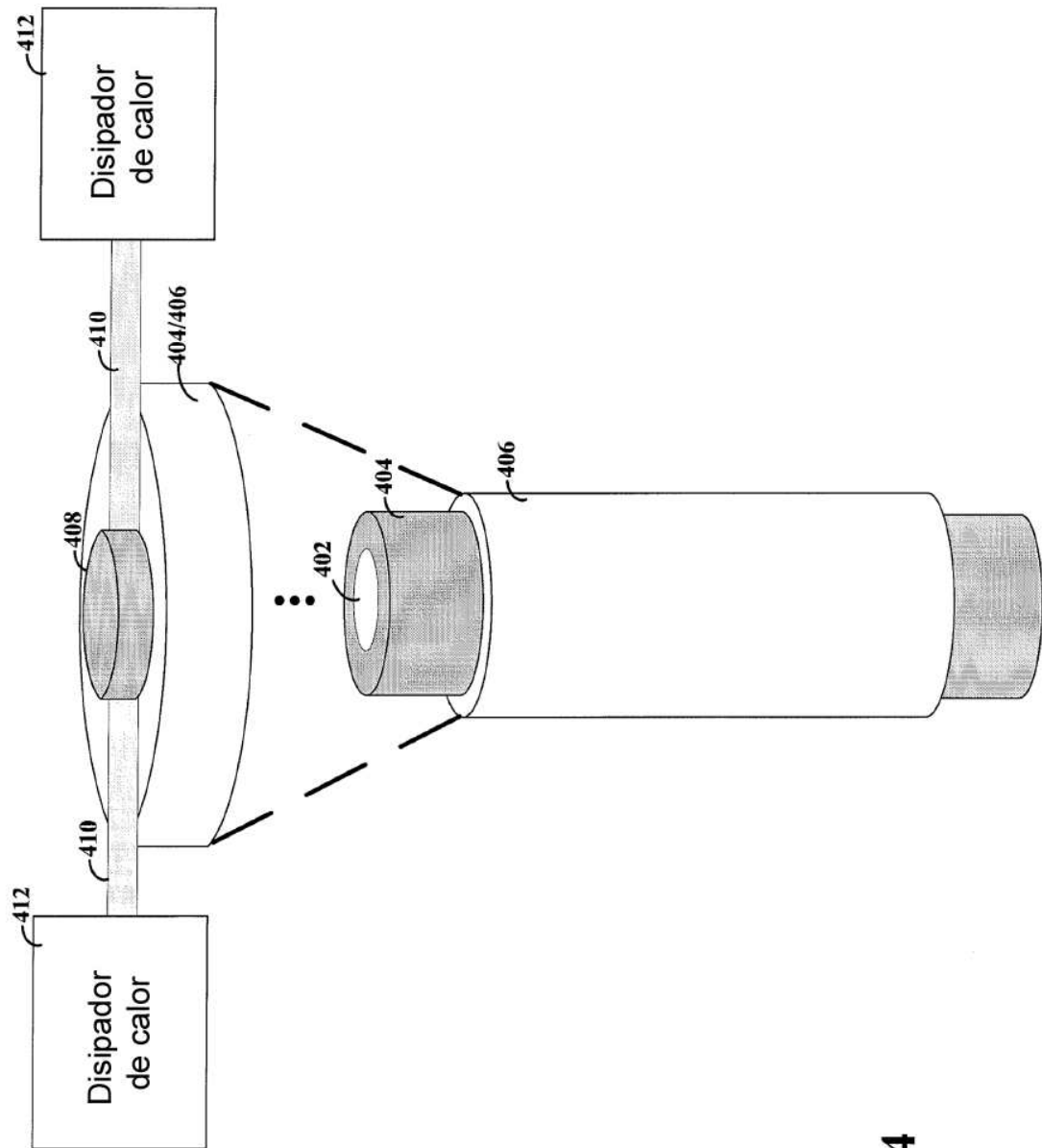


FIG. 4