



Secretaría Académica
Dirección General de Investigaciones
Instituto de Ciencias de la Salud
ACTA

Consejo Técnico

En la ciudad de Xalapa-Enríquez, Ver., siendo las diez horas del día diez de abril del dos mil diecinueve con fundamento en los artículos 20 fracción XI, 75, 76 y 77 de la Ley Orgánica; 303, 304 y 305 del Estatuto General, ambos de la Universidad Veracruzana, reunidos los CC. Elisa Hortensia Tamariz Domínguez, Gaudencio Gutiérrez Alba, Mónica Flores Muñoz, investigadores, Betzaida Salas García, en su carácter de Consejero-Investigador y María Gabriela Nachón García, Directora, todos miembros del Consejo Técnico del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana, reunidos en el espacio que ocupa la Dirección de la citada entidad académica, con el objeto de tratar los asuntos mencionados en la convocatoria de fecha ocho de abril del dos mil diecinueve, suscrita por la Dra. María Gabriela Nachón García, Directora del ICS, y que para mayor conocimiento se transcriben a continuación los puntos a tratar: -----

- 1.- Lista de asistencia y declaración de quórum.
- 2.- Lectura y aprobación de acta de la sesión anterior.
- 3.- Análisis y Avalar en su caso, solicitud de la Dra. Elisa Hortensia Tamariz Domínguez, No. de personal: 38960, Investigadora T.C. Titular "C", del Instituto de Ciencias de la Salud, somete a consideración del H. Consejo Técnico y requiere el aval correspondiente, para realizar una estancia sabática en el Instituto de Ciencias Fotónicas de Barcelona, España, del 3 de septiembre del 2019 al 3 de septiembre del 2020, donde realizará el Proyecto de Investigación: "Mecanismos biológicos de proyección neuronal mediados por guiado óptico".-----
- 4.- Asuntos generales.-----

ACUERDOS:

PRIMERO. Se contó con la asistencia de cinco integrantes del H. Consejo Técnico.-----

SEGUNDO. Se aprueba acta de la sesión anterior. -----

TERCERO. Se da lectura al escrito de la Dra. Elisa Hortensia Tamariz Domínguez, No. de personal: 38960, Investigadora T.C. Titular "C", del Instituto de Ciencias de la Salud, somete a consideración del H. Consejo Técnico y requiere el aval correspondiente, para realizar una estancia sabática en el Instituto de Ciencias Fotónicas de Barcelona, España, del 3 de septiembre del 2019 al 3 de septiembre del 2020, donde realizará el Proyecto de Investigación: "Mecanismos biológicos de proyección neuronal mediados por guiado óptico". Este proyecto fortalecerá la Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento (LGAC): "Proyección Axonal y Neuroregeneración", la cual actualmente está desarrollando la Dra. Tamariz y ayudará a la consolidación de colaboración multidisciplinaria y multiinstitucional, que facilite a futuro el intercambio académico y de estudiantes, de acuerdo a los objetivos específicos del Plan de Desarrollo Académico (PLADEA) del Instituto de Ciencias de la Salud 2017-2021. POR UNANIMIDAD, ESTE CUERPO COLEGIADO OTORGA EL AVAL CORRESPONDIENTE. -----

CUARTO. No hubo asuntos generales que tratar. -----

No habiendo nada más que agregar, se cierra la presente acta, siendo las diez treinta horas del mismo día de su fecha, firmando al margen y calce los que en ella intervenimos. -----

BETZAIDA SALAS GARCÍA
CONSEJERO-INVESTIGADOR

ELISA HORTENSIA TAMARIZ DOMÍNGUEZ
INVESTIGADOR

MÓNICA FLORES MUÑOZ
INVESTIGADOR

GAUDENCIO GUTIÉRREZ ALBA
INVESTIGADOR

MARÍA GABRIELA NACHÓN GARCÍA,
DIRECTORA

INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD
XALAPA, VER.



Secretaría Académica
Dirección General de Investigaciones
Instituto de Ciencias de la Salud

ACTA

Consejo Técnico

En la ciudad de Xalapa-Enríquez, Ver., siendo las diez horas del día diez de abril del dos mil diecinueve con fundamento en los artículos 20 fracción XI, 75, 76 y 77 de la Ley Orgánica; 303, 304 y 305 del Estatuto General, ambos de la Universidad Veracruzana, reunidos los CC. Elisa Hortensia Tamariz Domínguez, Gaudencio Gutiérrez Alba, Mónica Flores Muñoz, investigadores, Betzaida Salas García, en su carácter de Consejero-Investigador y María Gabriela Nachón García, Directora, todos miembros del Consejo Técnico del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana, reunidos en el espacio que ocupa la Dirección de la citada entidad académica, con el objeto de tratar los asuntos mencionados en la convocatoria de fecha ocho de abril del dos mil diecinueve, suscrita por la Dra. María Gabriela Nachón García, Directora del ICS, y que para mayor conocimiento se transcriben a continuación los puntos a tratar: -----

- 1.- Lista de asistencia y declaración de quórum.
- 2.- Lectura y aprobación de acta de la sesión anterior.
- 3.- Análisis y Avalor en su caso, solicitud de la Dra. Elisa Hortensia Tamariz Domínguez, No. de personal: 38960, Investigadora T.C. Titular "C", del Instituto de Ciencias de la Salud, somete a consideración del H. Consejo Técnico y requiere el aval correspondiente, para realizar una estancia sabática en el Instituto de Ciencias Fotónicas de Barcelona, España, del 3 de septiembre del 2019 al 3 de septiembre del 2020, donde realizará el Proyecto de Investigación: "Mecanismos biológicos de proyección neuronal mediados por guiado óptico".-----
- 4.- Asuntos generales.-----

ACUERDOS:

PRIMERO. Se contó con la asistencia de cinco integrantes del H. Consejo Técnico.-----

SEGUNDO. Se aprueba acta de la sesión anterior. -----

TERCERO. Se da lectura al escrito de la Dra. Elisa Hortensia Tamariz Domínguez, No. de personal: 38960, Investigadora T.C. Titular "C", del Instituto de Ciencias de la Salud, somete a consideración del H. Consejo Técnico y requiere el aval correspondiente, para realizar una estancia sabática en el Instituto de Ciencias Fotónicas de Barcelona, España, del 3 de septiembre del 2019 al 3 de septiembre del 2020, donde realizará el Proyecto de Investigación: "Mecanismos biológicos de proyección neuronal mediados por guiado óptico". Este proyecto fortalecerá la Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento (LGAC): "Proyección Axonal y Neuroregeneración", la cual actualmente está desarrollando la Dra. Tamariz y ayudará a la consolidación de colaboración multidisciplinaria y multiinstitucional, que facilite a futuro el intercambio académico y de estudiantes, de acuerdo a los objetivos específicos del Plan de Desarrollo Académico (PLADEA) del Instituto de Ciencias de la Salud 2017-2021. POR UNANIMIDAD, ESTE CUERPO COLEGIADO OTORGA EL AVAL CORRESPONDIENTE. -----

CUARTO. No hubo asuntos generales que tratar. -----

No habiendo nada más que agregar, se cierra la presente acta, siendo las diez treinta horas del mismo día de su fecha, firmando al margen y calce los que en ella intervenimos. -----

BETZAIDA SALAS GARCÍA
CONSEJERO-INVESTIGADOR

ELISA HORTENSIA TAMARIZ DOMÍNGUEZ
INVESTIGADOR

MÓNICA FLORES MUÑOZ
INVESTIGADOR

GAUDENCIO GUTIÉRREZ ALBA
INVESTIGADOR

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
XALAPA, VER.
MARÍA GABRIELA NACHÓN GARCÍA,
DIRECTORA

Xalapa, Ver., a 08 de abril de 2019

SEDE CENTRAL

Av. Luis Castelazo
Ayala s/n
Col. Industrial Animas
C.P. 91190
Xalapa, Veracruz,

Teléfono
(228) 8 42 17 00
(228) 8 41 89 25

Extensión
13925

SEDE II

Calle Fortín de las Flores
No. 9,
Fraccionamiento
Pomona
C.P. 91040, Xalapa, Ver.

Teléfono
(228) 8 42 62 33

SEDE III

Calle 21 de agosto No. 9
Bis, esq.
Calle Ruiz Cortínez
Col. Hidalgo,
C.P. 91140 Xalapa, Ver.

Teléfono
(228) 3 52 46 08,
(228) 8 14 08 80

Sitio Web
www.uv.mx/ics

**Honorable Consejo Técnico
Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad Veracruzana**

Por medio de la presente solicito amablemente se me otorgue el aval para realizar una estancia sabática en el Instituto de Ciencias Fotónicas de Barcelona, España, en el periodo de septiembre de 2019 a septiembre de 2020; para llevar a cabo el proyecto de investigación titulado "Mecanismos biológicos de proyección neuronal mediados por guiado óptico", en el Laboratorio de Microscopia de Super-resolución y Nanoscopia a cargo del Dr. Pablo Loza Álvarez.

La realización de esta estancia ayudará a la consolidación de mi línea de investigación sobre proyección axonal y neuroregeneración, y a la colaboración internacional, multidisciplinaria y multiinstitucional, que se contempla en el Plan de Desarrollo Académico (PLADEA 2017-2021) del Instituto de Ciencias de la Salud. Adicionalmente la consolidación de vínculos con el ICFO facilitará a futuro el intercambio de estudiantes y académicos.

Anexo a este correo el proyecto de investigación que se planea llevará a cabo.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, provecho para enviarles un cordial saludo.

Atentamente



Dra. Elisa Tamariz Domínguez
Investigadora Titular

Proyecto de investigación a llevarse a cabo durante la estancia Sabática en el Laboratorio de Superresolución y Nanoscopia, del Instituto de Ciencias Fotónicas de Barcelona España, bajo la supervisión del Dr. Pablo Loza Álvarez.

Proponente

Dra. Elisa Tamariz Domínguez
Investigadora Titular C. T.C.
Instituto de Ciencias de la Salud

Periodo

Septiembre 2019-Septiembre 2020

Título del Proyecto

Mecanismos biológicos de proyección neuronal mediados por guiado óptico

Resumen

El guiado óptico es una técnica que consiste en la utilización de un láser infrarrojo altamente enfocado, en un sistema conocido como pinzas ópticas, que permite inducir la proyección y dirección de células tales como neuronas y fibroblastos. Aunque los primeros experimentos de guiado óptico de células datan de 1991, existe a la fecha muy poca evidencia sobre cuáles son los mecanismos biológicos que subyacen a esta estimulación; en parte debido a la complejidad y dinamismo de las proyecciones celulares, y a la necesidad de un equipo multidisciplinario para llevar a cabo investigación sobre este tema.

Se ha considerado que el guiado óptico puede ser una alternativa poco invasiva para inducir y guiar la proyección de neuronas durante protocolos de neuro-regeneración; sin embargo se requiere ampliar el conocimiento fundamental de este proceso para poder establecer protocolos y condiciones óptimas de estimulación.

Durante la proyección de neuronas, las células extienden sus neuritas, axones y dendritas, a partir del soma o cuerpo de la neurona, en un proceso que involucra la polimerización de proteínas del citoesqueleto, y la adhesión al sustrato; que aportan la tracción necesaria para permitir la elongación de la membrana celular. El cono de crecimiento, una estructura ensanchada al final de las neuritas, es fundamental en este proceso, y se encarga de sensar los estímulos externos, e iniciar los procesos de elongación de las proyecciones neuronales. Se desconoce si el guiado óptico tiene algún papel relevante en estos procesos celulares, y aunque existen algunas hipótesis, son pocas o nulas las evidencias experimentales que las confirmen.

Previamente, como parte de un proyecto multidisciplinario que involucró investigadores del área de óptica y biofotónica del Instituto de Ciencias Fotónicas (ICFO) de Barcelona, y del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM, y el grupo de investigación de la proponente de este proyecto (enfocado en estudiar mecanismos de proyección neuronal), comenzamos a estudiar las condiciones para el guiado óptico de neuronas, y a establecer metodologías que nos permitan a futuro analizar procesos biológicos detrás de este fenómeno. Nuestros resultados muestran que la estimulación con el láser infrarrojo acelera la velocidad de proyección del cono de crecimiento; sin embargo, este debe estar en un estado previo de motilidad para que el efecto sea evidente. Se observó además que la irradiación con el láser parece estimular la polimerización de actina, y la incorporación de nueva membrana celular en el sitio irradiado.

Por lo anterior, en la presente propuesta se pretende ahondar en los mecanismos biológicos, analizando la dinámica *in vivo* de proteínas fluorescentes del citoesqueleto, tales como actina y tubulina, y proteínas de adhesión celular tales como talina y vinculina, bajo la estimulación con láser. Además, se estudiará si el guiado óptico estimula la endocitosis o exocitosis mediante marcajes específicos de membrana, e inhibición de proteínas involucradas en estos procesos. Estos experimentos se realizarán utilizando células en diferentes estadios de motilidad, y bajo diferentes esquemas de irradiación.

Los resultados obtenidos aportarán conocimiento sobre los fenómenos celulares que median el guiado óptico, favorecerán la consolidación de la LGAC sobre proyección axonal y neuroregeneración que desarrolla la proponente, y consolidará la colaboración internacional y multidisciplinaria de investigadores y estudiantes involucrados.

Antecedentes

Las lesiones del sistema nervioso central (SNC), y las enfermedades neurodegenerativas, son actualmente dos causas importantes de discapacidad en la población joven y de edad avanzada^{1, 2}. La capacidad limitada de regeneración del SNC es un factor relevante para esta situación, y se atribuye a la presencia de factores inhibitorios extracelulares, la baja capacidad de reemplazo de las células perdidas, y la ausencia de señales que favorezcan la proyección de neuronas y la reconexión de las redes neuronales perdidas. Por lo anterior, existen numerosos esfuerzos para encontrar métodos que favorezcan la regeneración del SNC^{3- 4}. Algunas de las estrategias que se están estudiando ampliamente se refieren a inducir la proyección de las neuronas adyacentes al sitio de la lesión para recuperar la funcionalidad, o favorecer la formación de nuevas neuronas y su proyección para la correcta innervación a los sitios blanco. Se ha estudiado por ejemplo el efecto de factores quimioatrayentes que favorecen el crecimiento de las proyecciones neuronales, y que ayudan la correcta proyecciones de las neuronas en los sitios lesionados^{5,6}, o el uso de sustratos biocompatibles que induzcan el crecimiento neuronal⁷.

Una aproximación interesante es la descrita como guiado óptico, que consiste en utilizar luz láser infrarroja altamente enfocada para estimular la proyección de neuronas⁸⁻¹¹. El guiado óptico se ha propuesto como una técnica útil para estimular y dirigir los axones, ya que no daña a las células y es una técnica poco invasiva. Se ha propuesto que el guiado óptico puede ser una opción para controlar el crecimiento neuronal en futuras aplicaciones clínicas, por ejemplo en procedimientos de neuro-regeneración.

Hasta la fecha, sin embargo, existe muy poca evidencia de los mecanismos biológicos que subyacen a este fenómeno, y de cuáles son los esquemas más óptimos de irradiación y estimulación que permitirían tener un efecto más contundente. El entender los mecanismos celulares que son estimulados para inducir la proyección celular es fundamental para poder manipular y controlar el fenómeno.

El axón es una prolongación del cuerpo neuronal que tiene la función de establecer sinapsis con otras neuronas para transmitir los impulsos nerviosos. El proceso de proyección de los axones es altamente regulado, y se lleva a cabo de manera activa durante el desarrollo embrionario, cuando se encuentra en formación la red neuronal(cita). Sin embargo, en el organismo adulto, muchas de las señales originalmente presentes en el embrión, que inducen la proyección y guían a los axones, han desaparecido. Además de la ausencia de señales inductoras de la proyección neuronal, existen factores inhibitorios que impiden la correcta proyección de las neuronas, como es el caso de las cicatrices gliales presentes

después de una lesión, que contienen tanto proteínas secretadas, como de matriz extracelular, con actividad inhibitoria de la proyección axonal¹².

El cono de crecimiento es una estructura ensanchada localizada al final del axón, y tiene la función de sensar las señales extracelulares para dirigir la proyección. Es en el cono de crecimiento donde inician los procesos de motilidad del axón mediante procesos intracelulares que implican la polimerización/despolimerización de citoesqueleto, y la adhesión de la membrana celular al sustrato en el que se da la proyección, favoreciendo la tracción celular que impulsa el avance del axón¹³.

Se ha observado que al irradiar una región cercana al cono de crecimiento de neuronas cultivadas *in vitro*, mediante un láser infrarrojo altamente enfocado, se estimula su proyección hacia el sitio de irradiación, pero además si se desplaza el láser, la proyección se puede dirigir hacia la zona del desplazamiento. Se ha propuesto que la luz láser podría estimular al citoesqueleto, principalmente la polimerización de filamentos de actina y/o tubulina, que están involucrados en la formación y proyección de axones⁹. Sin embargo, la evidencia experimental es poca y no conclusiva, y solo se ha obtenido en preparaciones fijas posterior al evento de irradiación, que no muestran los efectos antes y después de la irradiación⁹. Por otra parte se ha propuesto que los micro cambios de temperatura inducidos por el láser en el sitios de irradiación, podrían desencadenar los mecanismos de proyección celular, principalmente a través de la activación de canales iónicos tipo TRP que son sensibles a temperatura, y que desencadenaría al interior de la célula los mecanismos involucrados en la proyección axonal; sin embargo, no hay evidencias experimentales que confirmen esta hipótesis, y las mediciones de los cambios de temperatura inducidos por el láser en la región cercana a la célula son escasas o solamente teóricas¹⁴.

Por lo anterior se requiere realizar estudios que aborden los mecanismos biológicos involucrados en el guiado óptico. Previamente mi grupo de investigación ha trabajado con guiado óptico de neuronas y ha comenzado a determinar cuáles son los esquemas óptimos de irradiación para obtener un guiado efectivo de los axones. Hemos encontrando que el guiado óptico acelera la velocidad de proyección de las neuronas, pero es necesario un estado previo de proyección en las neuronas que van a ser estimuladas por guiado óptico, para que el efecto sea eficaz y permanente^{15, 16}.

Por otra parte hemos también descrito que la irradiación con el láser infrarrojo estimula el recambio de membrana celular en fibroblastos de ratón cultivado *in vitro*¹⁷, lo cual abre una interesante perspectiva sobre el papel que tendría el guiado óptico en procesos de exo y endocitosis, que a su vez influyeran en la estimulación de la proyección axonal observada.

En el presente proyecto se pretende profundizar en los mecanismos celulares involucrados en el guiado óptico, explorando el impacto en la dinámica del citoesqueleto y de las adhesiones celulares. Y por otra parte se pretende estudiar la inducción de procesos de exo y endocitosis que pudieran favorecer el fenómeno. En todos los casos se estudiará cuales son las condiciones óptimas para la estimulación por láser, y si la conformación y dinámica del citoesqueleto y la adhesión celulares, previo a la estimulación, son determinantes para observar un efecto mayor o menor, o incluso permanente o reversible una vez que ha finalizado la irradiación.

El desarrollo experimental de este proyecto requiere de realizar experimentos utilizando neuronas cultivadas *in vitro*, que expresen proteínas fluorescentes y permitan el seguimiento *in vivo* del citoesqueleto y los sitios de adhesión, así como del tráfico

vesicular. Para llevar a cabo este proyecto se requiere de un microscopio confocal invertido en el cual se encuentre acoplado un sistema de pinzas ópticas que consiste en un láser de Ti-Sa de 800-850nm, y una cámara de incubación acoplada a la platina del microscopio, que mantenga la viabilidad de las células durante los experimentos. Además se requiere de software que permita la micro manipulación y desplazamiento del láser y la utilización de técnicas específicas de microscopia como FRAP (Fluorescent Recovery After Photobleaching), para analizar la dinámica de la membrana células y los procesos de endo y exocitosis.

Justificación

Las lesiones del SNC, por ejemplo las medulares, producto de accidentes automovilísticos, son una de las causas principales de discapacidad en población joven; por otra parte la inversión de la pirámide poblacional y el aumento de la población adulta mayor, ha repercutido en un aumento de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas. Esta situación hace evidente la relevancia de encontrar mecanismos que permitan estimular y favorecer la neuroregeneración del SNC. El guiado óptico se ha descrito como una alternativa poco invasiva, que podría coadyuvar al tratamiento y regeneración del SNC; sin embargo para que este procedimiento sea factible de aplicarse a nivel clínico, se requiere investigación que sustente tanto su modo de acción, como los protocolos idóneos de estimulación y aplicación. En el presente proyecto se pretende estudiar algunos de los mecanismos biológicos que se estimulan durante el guiado óptico, y cuáles serían las condiciones que favorecerían un efecto mayor y más duradero. Cabe señalar que este tipo de investigación requiere de un equipo sofisticado de microscopía y de un equipo multidisciplinario con expertos en óptica y neurociencias. Un aspecto importante es que este proyecto es la continuación de un trabajo previo que se ha desarrollado sobre el guiado óptico de neuronas y fibroblastos, en colaboración con el grupo del **Dr. Pablo Loza-Álvarez, jefe del laboratorio de Superresolución y Nanoscopia del Instituto de Ciencias Fotónicas (ICFO)** en Barcelona. Por lo que se pretende continuar con esta colaboración para ampliar los resultados previos, que han sido recientemente reportados en la revista de alto impacto Scientific Reports¹⁷, y que abren interesantes perspectivas para la comprensión de guiado óptico.

La estancia que se pretende realizar favorecerá la colaboración entre el grupo del Dr. Loza y una servidora, y permitirá a futuro consolidar proyectos que impliquen el intercambio continuo de académicos y estudiantes para continuar abordando este relevante tema de estudio.

Objetivo General

Caracterizar si durante el proceso de proyección neuronal mediada por guiado óptico, hay un efecto en la dinámica de las proteínas de citoesqueleto, de adhesión celular, y en los procesos de endo y exocitosis celular.

Objetivos particulares

- 1) Estudiar la dinámica de formación o remodelación del citoesqueleto en los sitios irradiado mediante laser infrarrojo, en neuronas estimuladas a proyectar mediante guiado óptico, bajo diferentes esquemas de irradiación.
- 2) Estudiar la dinámica de formación o remodelación de sitios de adhesión al sustrato, en los sitios irradiado mediante laser infrarrojo, en neuronas estimuladas a proyectar mediante guiado óptico, bajo diferentes esquemas de irradiación.
- 3) Analizar si la irradiación con láser infrarrojo estimular o favorece procesos de endo y/o exocitosis, en neuronas estimuladas a proyectar mediante guiado óptico, bajo diferentes esquemas de irradiación.

Metas

- 1) Obtener resultados experimentales que permitan la publicación de al menos un artículo de investigación para su publicación en una revista indizada de alto impacto internacional
- 2) Presentar los resultados obtenidos en al menos un congreso de carácter nacional o internacional
- 3) Establecer un convenio de colaboración entre el Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana (UV) y el Instituto de Ciencias Fotónicas (ICFO), que favorezca el intercambio de académicos y estudiantes de posgrado
- 4) Consolidar la línea de Investigación sobre mecanismos biológicos del guiado óptico, que pertenece a la LGAC Proyección Axonal y Neuroregeneración, de la proponente; y que permitirá a futuro involucrar a más estudiantes de los posgrados de maestría y doctorado en Ciencias de la Salud de la UV, que favorezcan la consolidación a estos posgrados, actualmente con grado de consolidación ante el PNPIC.
- 5) Consolidar al grupo de investigación multidisciplinario y multinstitucional, involucrado en este proyecto mediante su participación en seminarios conjuntos de investigación
- 6) Favorecer la generación de nuevos proyectos de investigación multidisciplinaria, que involucre a más académicos tanto de la UV, como del ICFO

Bibliografía

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (<http://www.ninds.nih.gov/index.htm>).
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). "Los trastornos neurológicos afectan a millones de personas en todo el mundo: informe de la OMS.", (<http://www.who.int>).
3. Siddiqui, A.M., Khazaei, M. & Fehlings, M.G. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury. *Prog Brain Res* **218**, 15-54 (2015).
4. Enciu, A.M., *et al.* Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurol* **11**, 75 (2011).
5. Diaz-Martinez, N.E., *et al.* Recovery from experimental parkinsonism by semaphorin-guided axonal growth of grafted dopamine neurons. *Mol Ther* **21**, 1579-1591 (2013).
6. Jacobi, A., *et al.* FGF22 signaling regulates synapse formation during post-injury remodeling of the spinal cord. *Embo J* **34**, 1231-1243 (2015).

7. Li, X., *et al.* Scaffold-facilitated locomotor improvement post complete spinal cord injury: Motor axon regeneration versus endogenous neuronal relay formation. *Biomaterials* **197**, 20-31 (2019).
8. G. Albrecht-Buehler, "A long-range attraction between aggregating 3t3 cells mediated by near-infrared light scattering," *PNAS* **102**, 5050–5055 (2005).
9. Ehrlicher, A., *et al.* Guiding neuronal growth with light. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 16024-16028 (2002).
10. Carnegie, D.J., Stevenson, D.J., Mazilu, M., Gunn-Moore, F. & Dholakia, K. Guided neuronal growth using optical line traps. *Opt Express* **16**, 10507-10517 (2008).
11. Stevenson, D.J., *et al.* Optically guided neuronal growth at near infrared wavelengths. *Opt Express* **14**, 9786-9793 (2006).
12. Pasterkamp, R.J. & Giger, R.J. Semaphorin function in neural plasticity and disease. *Curr Opin Neurobiol* **19**, 263-274 (2009).
13. Tamariz, E. & Varela-Echavarria, A. The discovery of the growth cone and its influence on the study of axon guidance. *Front Neuroanat* **9**, 51 (2015).
14. Ebbesen, C.L. & Bruus, H. Analysis of laser-induced heating in optical neuronal guidance. *J Neurosci Methods* **209**, 168-177 (2012).
15. Medina-Villalobos N., *et al.* Effects of intermittent highly focused infrared laser on cell projection, en preparación.
16. Medina-Villalobos N. Mecanismos biológicos que intervienes en el guiado óptico de neuronas. Tesis de Doctorado. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Septiembre 2018.
17. Avila, R., *et al.* Effects of near infrared focused laser on the fluorescence of labelled cell membrane. *Sci Rep* **8**, 17674 (2018).