

11. aprile

Elettronica Commestibile per curare il cervello

Baratterei tutta la mia tecnologia per una serata con Socrate.

Steve Jobs



Elettronica commestibile per curare il cervello

Khalil Ramadi



Se passi davanti al negozio di cioccolato *Hershey's a Times Square*, potresti essere molto tentato di entrare. L'odore del cioccolato permea l'aria, spinto dagli aspiratori che pompano l'aria sul marciapiede. Un impulso simile potrebbe colpirti se passi davanti al panificio del tuo quartiere. Questo è il potere della neuromodulazione. Siamo costantemente esposti a stimoli esterni che attivano circuiti neurali innati e appresi che guidano il comportamento. Eppure, nonostante tutti questi casi, *le tecnologie di neuromodulazione clinica all'avanguardia rimangono relativamente grezze*. Ad un estremo, ci sono tecniche come la *stimolazione cerebrale profonda (DBS)*, che può attivare specifici nodi neurali ma richiede una neurochirurgia invasiva per l'impianto. Dall'altro, esistono metodi non invasivi come la *stimolazione del nervo vago auricolare*, ma questo metodo attiva indiscriminatamente diversi neuroni vagali.

Rimane un compromesso fondamentale tra *invasività e specificità*.

Per affrontare questo problema, ho cercato di sfruttare la stimolazione diretta delle terminazioni neuronali nel tratto gastrointestinale (GI). L'ho fatto per due motivi: *in primo luogo*, il tratto gastrointestinale ospita il maggior numero di neuroni nel corpo al di fuori del cervello, che sono collettivamente chiamati sistema nervoso enterico (ENS). Conosciuto colloquialmente come il "piccolo cervello", l'ENS ha la spiccata capacità di autoregolare i processi di digestione e assorbimento anche quando è disconnesso dal sistema nervoso centrale. *In breve*, ci sono

moltissimi neuroni con cui interfacciarsi all'interno del tratto gastrointestinale. In secondo luogo, il lume del tratto gastrointestinale è tecnicamente esterno al corpo. Pertanto, qualsiasi tecnica che si interfaccia con i neuroni enterici senza penetrare nell'epitelio gastrointestinale non è invasiva. La stimolazione elettrica è un metodo ben collaudato per modulare l'attività neuronale in questo modo, senza che gli elettrodi siano in contatto fisico con i neuroni

Ramadi KB et al. Electroceuticals in the Gastrointestinal Tract. Trends Pharmacol Sci. 2020 Dec;41(12):960-976.

L'idea di fornire stimoli elettrici al tratto gastrointestinale risale al 1963, quando i ricercatori lo proposero per trattare la dismotilità

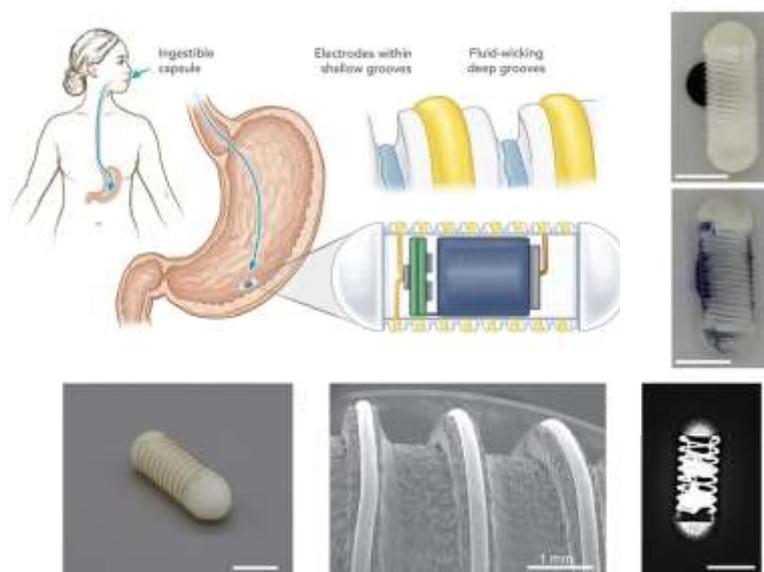
BILGUTAY AM et al GASTRO-INTESTINAL PACING: A NEW CONCEPT IN THE TREATMENT OF ILEUS. Ann Surg. 1963 Sep;158(3):338-48.

Ciò ha portato alla realizzazione di sistemi impiantabili di stimolazione elettrica gastrica (GES), costituiti da un pacemaker ed elettrodi suturati sulla superficie sierosa dello stomaco. Questi sistemi sono approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per la gastroparesi con un'esenzione per uso umanitario. Sebbene il GES in realtà non migliori lo svuotamento gastrico, i pazienti riferiscono una significativa riduzione della nausea

Abell TL et al Effectiveness of gastric electrical stimulation in gastroparesis: Results from a large prospectively collected database of national gastroparesis registries. Neurogastroenterol Motil. 2019 Dec;31(12):e13714.

La nausea è regolata dal cervello, il che suggerisce che il GES è efficace attraverso la neuromodulazione. Il mio obiettivo era fornire la stimolazione gastrica attraverso un dispositivo non invasivo e ingeribile. Abbiamo proposto il concetto di elettroceutici ingeribili per la neuromodulazione in una pubblicazione nel 2023

FLASH, o capsula traspirante per la stimolazione attiva e la modulazione ormonale, dopo l'ingestione si posiziona nell'antro gastrico, dove inizia a fornire stimoli elettrici alla mucosa attraverso gli elettrodi posti sulla sua superficie. FLASH incorpora caratteristiche superficiali bioispirate, come scanalature idrofile, per ottenere un robusto contatto elettrodo-tessuto nell'ambiente umido e altamente mobile dello stomaco. Lo stimolo elettrico è alimentato e modellato da batterie a bottone integrate e da circuiti stampati flessibili e personalizzati.



Abbiamo dimostrato che la stimolazione elettrica determina una robusta modulazione del neuroormone grelina in modo vagale-dipendente

Ramadi KB et al. Bioinspired, ingestible electroceutical capsules for hunger-regulating hormone modulation. Sci Robot. 2023 Apr 26;8(77):eade9676.

La grelina è un ormone che promuove la fame rilasciato dallo stomaco che agisce sul nucleo arcuato, il centro della fame nel cervello. Un aumento della grelina aumenta la fame. Pertanto, le indicazioni cliniche di FLASH includono disturbi alimentari, come il disturbo evitante-restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID) e sindromi con nausea cronica (ad esempio, nausea indotta dalla chemioterapia). Studi precedenti hanno riportato che le infusioni esogene di grelina possono aumentare l'assunzione di cibo nei pazienti con cachessia e anoressia e diminuire nausea e vomito

Hotta M et al. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. Endocr J. 2009;56(9):1119-28.

Neary Nmet al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2832-6.

È difficile tradurre le tecnologie mediche, in particolare quelle di prima classe. Lo abbiamo riconosciuto fin dall'inizio e abbiamo pianificato i nostri studi per facilitare e accelerare la traduzione futura. Inizialmente abbiamo progettato i nostri dispositivi su scala umana e condotto tutti gli studi sui suini, un modello di animali di grandi dimensioni riconosciuto dalla FDA che imita la fisiologia del tratto gastrointestinale umano. Abbiamo condotto approfonditi test di sicurezza e abbiamo dimostrato che FLASH non ostruisce il tratto gastrointestinale durante il passaggio né danneggia la mucosa durante il transito.

Abbiamo anche riunito un ampio team multidisciplinare che comprendeva gastroenterologi per comprendere i limiti sulle dimensioni e sulle proprietà del dispositivo, ingegneri elettrici per progettare e fabbricare i componenti elettrici, nonché ingegneri meccanici e scienziati dei materiali per personalizzare le proprietà superficiali di FLASH. Questa collaborazione ha portato a un progetto finale semplice ma efficace. FLASH ha dimensioni simili a una capsula 000 (la dimensione più grande della capsula umana, lunga circa 2,5 cm), il che allevia i problemi di ostruzione. FLASH inoltre non ha parti mobili o componenti attivi per ridurre al minimo i rischi e le potenziali modalità di guasto.

FLASH per la stimolazione gastrica è in attesa di brevetto e stiamo lavorando per sviluppare questa tecnologia per uso clinico. Abbiamo inoltre identificato una popolazione di pazienti target iniziale e stiamo progettando studi clinici acuti per stabilire la sicurezza e l'efficacia nei soggetti umani. Abbiamo ricevuto notizie positive su diverse richieste di sovvenzioni di grandi dimensioni per sostenere ulteriori studi a lungo termine e stiamo per fondare un'azienda per tradurre FLASH per uso umano. Inoltre, stiamo partecipando a programmi di incubazione, presentandoci a potenziali fonti di finanziamento e riunendo un team e un consiglio diversificati per portare avanti questa tecnologia. Per supportare questa traduzione, abbiamo stabilito collaborazioni con psichiatri e oncologi che prescriverebbero FLASH, professionisti della regolamentazione per assistere con l'approvazione della FDA, organizzazioni di produzione di dispositivi a contratto per la fabbricazione di prototipi umani ed esperti di bioetica per esplorare quali preoccupazioni potremmo dover considerare con tali nuove tecnologie.

Il mio obiettivo è sviluppare una classe completamente nuova di terapia medica: elettroceutici ingeribili per la neuromodulazione. Un simile approccio potrebbe essere non invasivo quanto i farmaci orali, ma allo stesso tempo mirato come le sonde neurali DBS impiantate. Parallelamente agli sforzi di traduzione per FLASH, stiamo lavorando al miglioramento di varie funzionalità delle pillole elettroniche per supportarne l'implementazione diffusa: ad esempio, tempo di residenza GI prolungato, comunicazione esterna e controllo delle funzioni e degradabilità dell'elettronica di bordo

Sharma S et al. Location-aware ingestible microdevices for wireless monitoring of gastrointestinal dynamics. Nat Electron. 2023 Mar;6(3):242-256.

Sebbene FLASH non ti aiuterà a impedirti di entrare nel tuo panificio o negozio di cioccolato, i futuri elettroceutici ingeribili potrebbero aiutarti a guidare ciò che mangi, come viene digerito e come influisce sulla tua salute generale. Spero di sfruttare gli elettroceutici ingeribili per la neuromodulazione nei disturbi metabolici, gastrointestinali e digestivi.

Chi è Khalil Ramadi

Khalil Ramadi ha conseguito una laurea presso la Pennsylvania State University e un dottorato di ricerca presso il Massachusetts Institute of Technology. Dopo aver completato la sua borsa di studio post-dottorato presso il Brigham and Women's Hospital, Khalil ha avviato il suo laboratorio nel dipartimento di bioingegneria della New York University Abu Dhabi nel 2020. La sua ricerca si concentra sullo sviluppo di neurotecnologie per una migliore terapia dei disturbi neurologici, metabolici e immunitari.

Una eclisse da 6 miliardi dollari

Il Perryman Group stima che l'impatto totale potrebbe raggiungere i 6 miliardi di dollari



Il sole e la luna fanno semplicemente quello che fanno: uno resta dove si trova mentre l'altro gira intorno al nostro pianeta. Ma quando si sovrappongono, gli esseri umani spendono molti soldi per vederli dal miglior punto di vista possibile.

Negli Stati Uniti, il "percorso della totalità", come viene chiamato, si estendeva dal Texas al Maine. Il **Perryman Group** ha stimato che l'impatto economico potrebbe essere superiore a diversi miliardi di dollari tra la spesa turistica diretta (1,6 miliardi di dollari) e altri consumi indiretti (fino a 6 miliardi di dollari).

È chiaro che l'eclissi solare di lunedì, in cui il passaggio della Luna tratterà un percorso di blocco totale del sole dal Texas al Maine, genererà molte attività economiche. Le compagnie di viaggio offrono offerte e molte aziende stanno cercando di utilizzare il fenomeno astrologico per aumentare le vendite di tutti i tipi di articoli che non hanno nulla a che fare con esso.

Ma quanto vale tutto questo per l'economia?

Una società, il **Perryman Group**, stima che l'impatto potrebbe essere superiore a diversi miliardi di dollari tra la spesa turistica diretta (1,6 miliardi di dollari) e altri consumi indiretti (fino a 6 miliardi di dollari).

"Anche se l'eclissi è un evento di un giorno, molte aree sperano che l'afflusso di visitatori da tutta la nazione e oltre porti a benefici duraturi", ha affermato l'azienda. "Le aree che raramente ricevono molto in termini di copertura mediatica diffusa o nazionale probabilmente verranno messe in risalto, migliorando le prospettive per il turismo futuro e altri benefici per lo sviluppo".

Il Perryman Group afferma che la sua metodologia di stima si basa su un sistema di sondaggi, informazioni di settore e altri input che utilizza per capire quanti vari fattori porteranno a una maggiore o minore attività economica. Vende tali stime a clienti come aziende e gruppi governativi.

Il rapporto ha anche classificato gli stati del cosiddetto "**percorso della totalità**" in base all'impatto economico che dovrebbero aspettarsi di ricevere a causa dell'eclissi. Al primo posto c'è il Texas (impatto totale di 1,4 miliardi di dollari), dove l'eclissi inizierà a farsi strada attraverso gli Stati Uniti. All'ultimo posto c'è il New Hampshire (2 milioni di dollari), dove l'eclissi trascorrerà solo un po' di tempo lungo il confine settentrionale dello stato prima di uscire dal paese.

Le ricerche su Google su "occhi feriti" sono aumentate in seguito all'eclissi solare totale, suggerendo che alcune persone sono preoccupate per possibili lesioni, ha riferito **NBC News** l'8 aprile.

Esistono dati limitati sulle lesioni prolungate a seguito delle eclissi solari. **Solo circa 100 pazienti hanno riportato “retinopatia correlata all’eclissi” dopo l’eclissi solare totale del 2017.** I bambini e i giovani adulti avevano maggiori probabilità di essere colpiti, sulla base di un rapporto tecnico [dell’American Astronomical Society](#).

L’eclissi solare totale ha attraversato il Nord America l’8 aprile. Il suo percorso di totalità – la stretta striscia di terra dove era visibile l’eclissi totale – si estendeva dal Texas centrale al Maine nord-orientale. La NASA stima che 31,6 milioni di persone vivano lungo il percorso della totalità, coprendo una fascia molto più ampia della popolazione statunitense rispetto al percorso dell’ultima eclissi solare nel 2017.

In risposta, gli ospedali hanno adottato ulteriori precauzioni per soddisfare le richieste di assistenza e garantire che le operazioni non venissero interrotte.

