

24.Febbraio

Micro/nanorobot autoadattativi a doppio biomotore per la terapia dell'infiammazione gastrointestinale

Che cos'è un robot? Potremmo definirlo in breve e in maniera esaustiva un oggetto artificiale che assomiglia a un essere umano.

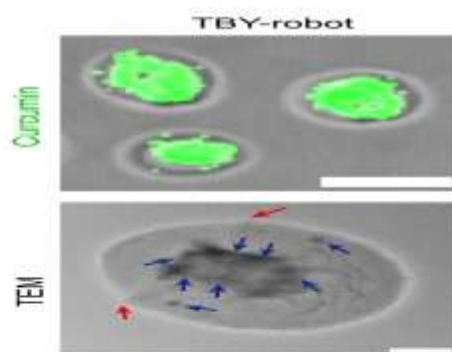
Isaac Asimov

L'infiammazione gastrointestinale (GI), come la gastrite cronica e la malattia infiammatoria intestinale, è un disturbo infiammatorio complesso del tratto gastrointestinale e aumenta il *rischio di cancro*. Jia W et al. [Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis](#). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;15(2):111-128.

Gli attuali sistemi di somministrazione sono immobili e si basano sulla diffusione passiva per raggiungere i siti infiammati, il che porta a dosaggi frequenti ed a frequenti effetti collaterali potenzialmente gravi che possono influire negativamente sull'aderenza dei pazienti ai farmaci.

Zhang S et al. [Nanoparticulate Drug Delivery Systems Targeting Inflammation for Treatment of Inflammatory Bowel Disease](#). *Nano Today*. 2017 Oct;16:82-96. Quindi, c'è un immenso bisogno clinico insoddisfatto di terapie attive e mirate per l'infiammazione gastrointestinale.

I **micro/nanorobot** sono dispositivi intelligenti miniaturizzati in grado di convertire l'energia interna o gli stimoli fisici esterni in forza meccanica per generare un movimento autonomo. Una delle principali applicazioni dei **micro/nanorobot** è la somministrazione mirata di farmaci perché possono spostarsi attivamente attraverso il corpo umano, guidati da varie modalità di propulsione, per raggiungere regioni malate a cui è difficile accedere con metodi di somministrazione convenzionali. Li J et al. [Micro/Nanorobots for Biomedicine: Delivery, Surgery, Sensing, and Detoxification](#). *Sci Robot*. 2017 Mar 15;2(4):eaam6431.



Tra questi dispositivi, i **micro/nanorobot a propulsione chimica/biochimica**, in particolare, mostrano un grande potenziale per applicazioni di infiammazione gastrointestinale in vivo grazie al loro uso cooptato di **combustibili endogeni biocompatibili**

[Recent advances in nano-and micromotors](#). Fernández-Medina- Wiley Online Library

L'uso di enzimi come biomotori catalitici sta emergendo come un approccio interessante e valido per la loro capacità di convertire il loro **biocarburante substrato biocompatibile** in una forza motrice. [Recent progress in enzyme-driven micro/nanoswimmers: From fundamentals to potential applications](#) *G Salinas, SM Beladi-Mousavi, A Kuhn - Current Opinion in ...*, 2022 - Elsevier

Tali robot alimentati da enzimi sono fabbricati con successo attraverso *l'immobilizzazione asimmetrica* di enzimi su superfici di sostanze *inorganiche* o il *co-loading* di enzimi in polimeri asimmetrici che mostrano attraenti forze guidate collettivamente attraverso una barriera specifica in risposta a un gradiente di substrato enzimatico. *Joseph A et al. Chemotactic synthetic vesicles: Design and applications in blood-brain barrier crossing. Sci Adv. 2017 Aug 2;3(8):e1700362.*

Inoltre, essendosi evolute con capacità diverse e uniche che vanno dalla cattura rapida e dalla chemiotassi sensibile, le cellule viventi naturali sono un altro **motore biochimico endogeno** che ha dimostrato di spingere il movimento preciso di micro/nanorobot simili a cellule. *Esteban-Fernández de Ávila B et al. Cell-Like Micromotors. Acc Chem Res. 2018 Sep 18;51(9):1901-1910.*

Ad esempio, i macrofagi, un tipo di cellula con proprietà di migrazione e chemiotassi, possono penetrare le barriere biologiche e colpire i siti infiammati seguendo il gradiente di concentrazione delle chemochine *Shi C et al. Monocyte recruitment during infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 2011 Oct 10;11(11):762-74.* Inoltre, l'utilizzo di cellule mobili autonomamente consente il movimento chemiotattico integrato, che elimina la necessità di combustibili nocivi o apparecchiature di attuazione complesse *Esteban-Fernández de Ávila B et al. Cell-Like Micromotors. Acc Chem Res. 2018 Sep 18;51(9):1901-1910.* Tuttavia, a causa della limitazione della propulsione monomotore, i micro/nanorobot semoventi sono prevalentemente confinati in ambienti fisiologici locali, come lo stomaco, la vescica, i vasi sanguigni e il tratto gastrointestinale *Zhang F et al. Gastrointestinal tract drug delivery using algae motors embedded in a degradable capsule. Sci Robot. 2022 Sep 28;7(70):eabo4160.*

È difficile adattarsi ai cambiamenti microambientali incontrati nell'attraversare più barriere biologiche per raggiungere lesioni a lunga distanza o in profondità. Nel complesso, rimane difficile sviluppare **micro/nanorobot autoadattativi** in grado di regolare i loro meccanismi di guida per ottenere una propulsione continua e direzionale per la consegna attiva del bersaglio in un microambiente gastrointestinale complesso.

È molto importante progettare **micro/nanorobot intelligenti** con materiali biomimetici e biocompatibili per prevenire la potenziale tossicità e patogenicità nelle applicazioni di infiammazione gastrointestinale. *Soto F et al. Smart Materials for Microrobots. Chem Rev. 2022 Mar 9;122(5):5365-5403.* Le **microcapsule di lievito (YC)** sono microsfele biodegradabili, naturali, cave, porose e uniformi in cui possono essere confezionati agenti chimici o nanoparticelle (NP) *Aouadi M et al. Orally delivered siRNA targeting macrophage Map4k4 suppresses systemic inflammation. Nature. 2009 Apr 30;458(7242):1180-4.*

Derivano dal *Saccharomyces cerevisiae*, che è noto da tempo per il suo uso nella produzione della birra e nella panificazione ed è considerato un probiotico sicuro. *Sen S et al. Yeasts as probiotics: Mechanisms, outcomes, and future potential. Fungal Genet Biol. 2020 Apr;137:103333.*

Pertanto, **YC** ha un grande potenziale per essere utilizzato come materiale biocompatibile e intelligente per progettare micro/nanorobot GI. Tuttavia, meno dello **0,1% di YC** viene trattenuto nel tratto intestinale dopo somministrazione orale a causa della rapida motilità intestinale e dell'incapacità degli **YC** di penetrare attivamente nella barriera mucosa intestinale.

Lin S et al. Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches. Sci Adv. 2021 May 12;7(20):eabf0677.

Fortunatamente, le **YC** trattenute nel tratto intestinale possono essere specificamente riconosciute ed efficacemente endocitate dai macrofagi **nelle placche di Peyer** consentendo così al nanofarmaco incapsulato con **YC** di passare dal tratto intestinale al sistema circolatorio.

Brown GD et al. *Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. Nature. 2001 Sep 6;413(6851):36-7.*

Nella circolazione sanguigna, **i macrofagi** con chemiotassi infiammatoria, come biomotore di guida naturale, possono facilitare efficacemente il trasporto attivo e la consegna di nanofarmaci ai siti della malattia, che è molto importante per il trattamento dell'infiammazione gastrointestinale. A causa della completa differenza tra gli ambienti GI intraluminari ed extraluminari, i **robot** basati su **YC** necessitano di almeno due motori per superare molteplici barriere per il trattamento delle malattie infiammatorie gastrointestinali.

Il team di **Cai Lintao** dell'Istituto di **Tecnologia Avanzata di Shenzhen (SIAT) dell'Accademia Cinese delle Scienze**



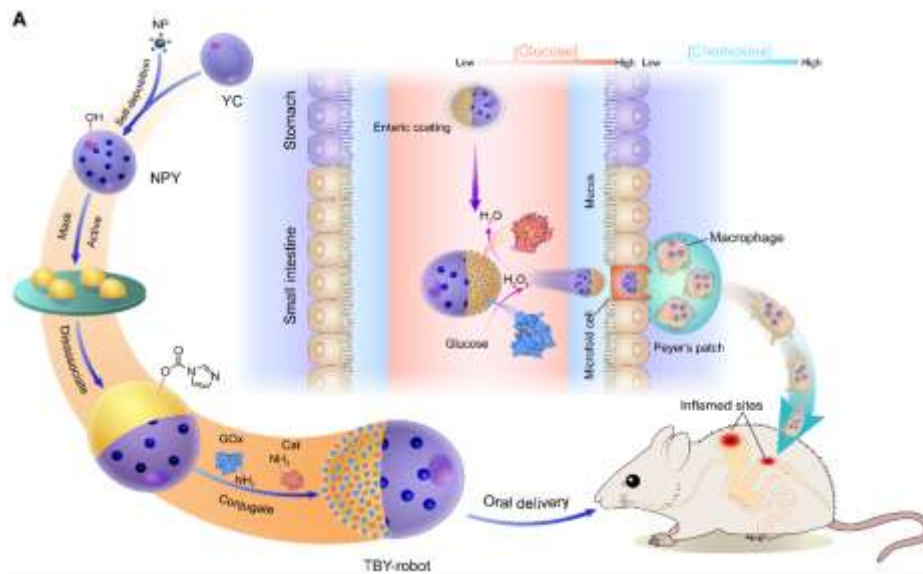
ha sviluppato un **micro/nanorobot (TBY-robot)** con capacità di autopropulsione e autoadattamento che può navigare autonomamente verso i siti infiammati per fornire una terapia dell'infiammazione gastrointestinale attraverso la tecnica commutazione (sostituzione) **enzima-macrofago (EMS)**. Lo studio è pubblicato il 22 febbraio su Science Advances.

I **robot TBY** asimmetrici sono in grado di penetrare efficacemente nella barriera del muco e migliorando notevolmente migliorato la loro ritenzione intestinale grazie ad un motore a doppio enzima verso il gradiente di glucosio enterale. Successivamente, il **robot TBY** migra **nella placca di Peyer**, dove il motore guidato dagli enzimi è trasferito in situ al **biomotore dei macrofagi** e da qui diffuso ai siti infiammati sfruttando un gradiente di chemochine.

Questa tecnologia di somministrazione nei modelli murini di colite ulcere gastriche ha aumentato l'accumulo di farmaci nel sito malato di circa **1000 volte**, attenuando notevolmente l'infiammazione e migliorando la patologia della malattia. Questi **robot TBY autoadattativi** rappresentano una strategia sicura e promettente per il trattamento di precisione dell'infiammazione gastrointestinale e di altre malattie infiammatorie

In sintesi: i ricercatori hanno costruito il **TBY-robot** immobilizzando asimmetricamente glucosio **ossidasi (proteina)** e **catalasi (enzima)** sulla superficie di **microcapsule di lievito** confezionate con nanoparticelle antinfiammatorie. In presenza di una concentrazione omogenea di **glucosio**, la distribuzione degli enzimi può velocizzare la decomposizione del glucosio per generare un gradiente che induce il **movimento auto-propulsivo** del **TBY-robot**. In presenza di un gradiente di glucosio nell'apparato digerente, i TBY-robot orali si muovono per penetrare la barriera del muco

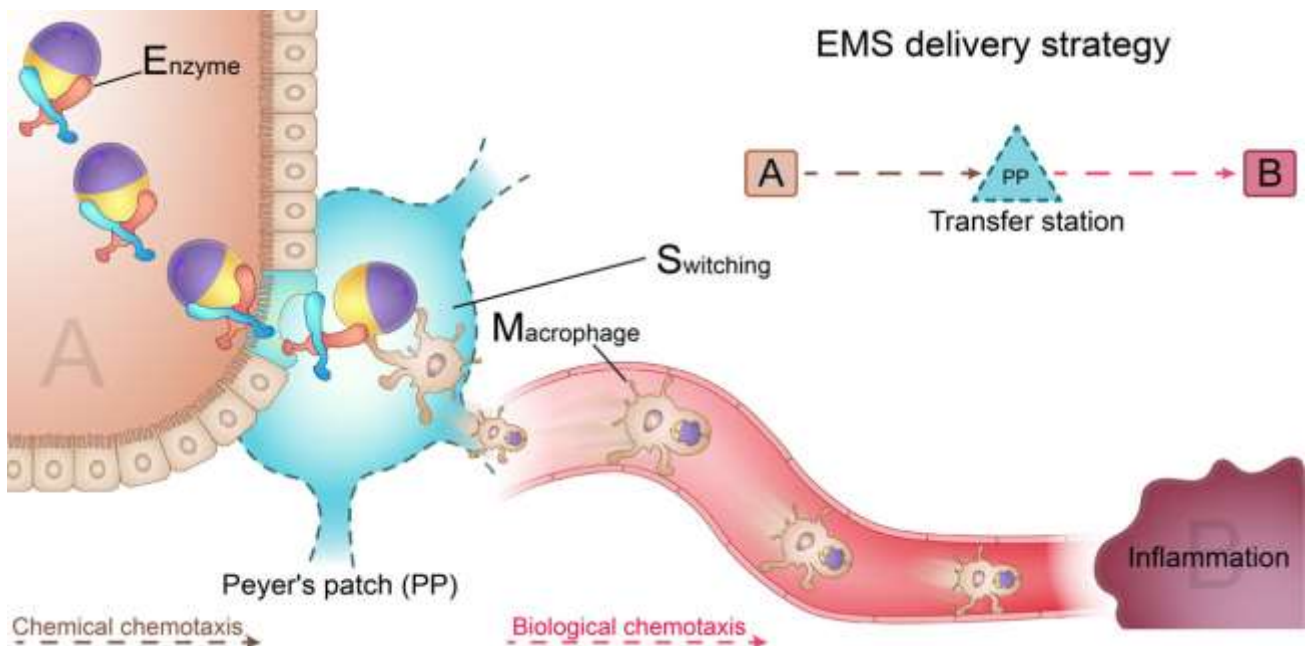
intestinale e poi attraversare la barriera epiteliale intestinale mediante la transitosi (un processo cellulare attraverso il quale diverse macromolecole vengono trasportate da un lato all'altro della cellula attraverso il citoplasma della cellula stessa) delle microcellule.



Considerazioni

I **micro/nanorobot** svolgono un ruolo fondamentale nella terapia **farmacologica mirata attiva per la medicina di precisione**. Tuttavia, i robot a *motore singolo* non possono regolare i loro meccanismi di guida per ottenere forze di propulsione continue e direzionali in grado di superare le barriere biologiche e ottenere consegne a lunga distanza in vivo.

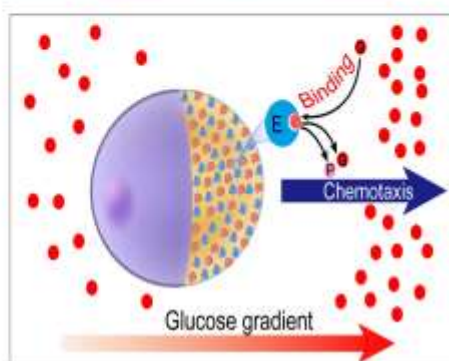
Il lavoro del **team di Cai Lintao**, per quanto ne sappia, è il primo rapporto di un **robot TBY** con attivazione enzimatica e relè macrofagico, che può rispondere autonomamente ai cambiamenti nel microambiente per attraversare molteplici barriere biologiche e navigare autonomamente verso siti infiammati a lunga distanza e profondi.



I **biomotori enzimatici immobilizzati asimmetrici** consentono al robot TBY di raggiungere una forza motrice verso concentrazioni di glucosio più elevate su scale temporali di minuti e scale di lunghezza 105 volte più lungo della propria taglia. Inoltre, i **robot TBY** sono in grado di eseguire movimenti chemiotattici per migliorare la ritenzione intestinale e attraversare efficacemente la barriera epiteliale intestinale. Questa strategia di rilascio basata sul doppio biomotore è un processo guidato dalla sequenza attraverso

Le **placche di Peyer** diventano *stazioni di trasferimento*, che possono trasportare con precisione le terapie attraverso più barriere biologiche verso siti malati a lunga distanza e profondamente radicati.

Il percorso di trasporto è simile a quello del servizio di posta espresso nella consegna precisa dei pacchi a una destinazione lontana da diverse strutture di trasporto. I **robot TBY** autoadattativi possono rispondere a complessi cambiamenti ambientali attraverso la chemiotassi chimica nel tratto intestinale e la chemiotassi biologica nel sistema circolatorio.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 24 Febbraio 2022

Every cloud has a silver lining : i vantaggi di avere una "immunità ibrida"

Una breakthrough infection, BI o infezione rivoluzionaria si verifica quando una persona completamente vaccinata viene nuovamente infettata da COVID-19. I vaccini COVID-19 sono efficaci nel prevenire la maggior parte delle infezioni. Tuttavia, come accade per altri vaccini, non sono efficaci al 100%. Le persone completamente vaccinate hanno meno probabilità di sviluppare malattie gravi rispetto a quelle che non sono vaccinate e contraggono il COVID-19. Anche quando le persone completamente vaccinate sviluppano sintomi, questi tendono ad essere sintomi meno gravi rispetto alle persone non vaccinate. Ciò significa che è molto meno probabile che vengano ricoverati in ospedale o muoiano rispetto alle persone che non sono vaccinate. E' importante ricordare che le persone BI anche se asintomatiche possono essere contagiose. Gli attuali vaccini sono una fondamentale risorsa strategica per controllare la pandemia. Si è potuto dimostrare che quelli che in precedenza si erano ripresi da COVID-19 hanno migliorato le risposte immunitarie dopo la vaccinazione grazie ad una immunità ibrida; tuttavia, gli effetti delle BI-post-vaccinazione per quanto riguarda le caratteristiche della risposta immunitaria umorale presentano alcuni aspetti da chiarire. Nonostante le campagne di vaccinazione in tutto il mondo, i casi continuano ad aumentare, ma Fortunatamente, utilizzo di vaccini sicuri ed efficaci riducono efficacemente il rischio di infezioni, malattie gravi e morte, in particolare BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Janssen) Tuttavia, dall'inizio della pandemia sono emerse in sequenza diverse varianti di preoccupazione (VOC) che si sono

diffuse ampiamente e si sono attenuate nel tempo esprimendo diversi livelli di maggiore trasmissibilità e resistenza all'immunità esistente

Il Gertner Institute of Epidemiology and Health Policy Research di Tel Aviv stima che 6 mesi dopo aver ricevuto la seconda dose del vaccino BNT162b2, la risposta umorale è sostanzialmente diminuita, specialmente tra gli uomini e tra le persone di età pari o superiore a 65 anni e nei soggetti con immunosoppressione. (Levin EG 2021) Il team di Sara Tartof del Department of Research and Evaluation di Pasadena ritiene che la riduzione dell'efficacia del vaccino contro le infezioni da SARS-CoV-2 è probabilmente dovuta principalmente alla diminuzione fisiologica dell'immunità piuttosto che alla variante delta che sfugge alla protezione del vaccino (Tartof SY 2021). Sostanzialmente diversi studi concordano sul dato che le risposte anticorpali dall'ondata iniziale di vaccini all'inizio del 2021 sono diminuite nei 6 mesi successivi alla vaccinazione, contribuendo "forse" ad un aumento delle IB. Le dosi di vaccino di richiamo sono state approvate per la prima volta in Israele nel luglio 2021 e da allora sono state adottate più ampiamente anche in altri paesi per potenziare la copertura immunologica nonostante la polemica che le campagne di richiamo possano sottrarre le dosi di vaccino essenziali per i paesi a basso reddito. Sia il Laboratory of Molecular Immunology della Rockefeller University che il Department of Pathology and Immunology, della Washington University School of Medicine hanno segnalato che la vaccinazione dopo il recupero dall'infezione naturale da SARS-CoV-2, conferisce una condizione di "immunità ibrida", che aumenta sostanzialmente sia la potenza che l'ampiezza della risposta umorale a SARS-CoV-2 (Wang Z, Turner JS 2021). Gli studi attuali sulla BI post vaccinazione si sono concentrati prevalentemente sull'identificazione di fattori di suscettibilità come, ad esempio, il titolo di neutralizzazione del virus prima dell'infezione. Tra gli operatori sanitari completamente vaccinati, l'insorgenza di BI da SARS-CoV-2 è stata correlata ai titoli anticorpali neutralizzanti durante il periodo di peri-infezione (Bergwerk M, 2021). L'impatto della IB sulla risposta anticorpale neutralizzante e come questa si confronta con la risposta suscitata dall'immunità ibrida rimane ad oggi poco chiaro.

Il team di Timothy Bates del Department of Molecular Microbiology and Immunology dell'Università del Oregon in un articolo apparso a gennaio su Science Immunology ha misurato le risposte anticorpali neutralizzanti di 104 vaccinati, compresi quelli con IB, immunità ibrida e nessuna storia di infezione. Si è così potuto verificare che i sieri dopo l'IB e la vaccinazione dopo l'infezione naturale sono in grado di neutralizzare ampiamente le varianti SARS-CoV-2 in eguale misura. Sebbene l'età sia negativamente correlata con la risposta anticorpale dopo la sola vaccinazione, non esiste alcuna correlazione con l'età nei gruppi immunitari innovativi o ibridi. Questi dati suggeriscono che una esposizione aggiuntiva all'antigene da infezione naturale aumenta sostanzialmente la quantità, la qualità e l'ampiezza della risposta immunitaria umorale indipendentemente dal fatto che si verifichi prima o dopo la vaccinazione. Inoltre che l'esposizione da SARS-CoV-2 prima o dopo la vaccinazione induce una spinta significativamente maggiore alla risposta anticorpale neutralizzante rispetto a due dosi di vaccino da sole. La potenza e l'ampiezza della risposta anticorpale sembrano migliorare contemporaneamente. È stato chiaramente dimostrato che l'infezione naturale da sola fornisce una protezione di breve durata dall'infezione ribadendo così l'importanza della vaccinazione, indipendentemente dalla storia dell'infezione (Cavanaugh AM, 2021). Poiché la vaccinazione protegge da malattie gravi e dalla morte è più sicuro per gli individui essere vaccinati prima piuttosto che dopo l'infezione naturale. La correlazione negativa tra età e livelli di anticorpi neutralizzanti dopo la sola vaccinazione è un effetto che è stato già precedentemente segnalato. La relazione tra età e livelli di anticorpi dopo l'infezione naturale è notevolmente più complessa, con un picco dei livelli di anticorpi registrato tra i 60 e gli 80 anni di età (Yang HS 2021). Le ragioni esatte di questa associazione restano da determinare, ma un'ipotesi è che la maggiore gravità della malattia tra gli individui di età avanzata porti a una risposta umorale complessivamente maggiore (Garcia-Beltran WF 2021).

Zoe Lyski del Department of Molecular Microbiology & Immunology, Oregon Health & Science University Portland, suggerisce che la risposta umorale continua a svilupparsi molto tempo dopo la vaccinazione, con i linfociti B memory mostrando una migliore qualità e ampiezza rispetto ai primi tempi (Lyski ZL 2021). Tuttavia i dati non consentono di separare il contributo del potenziamento misto dovuto alla combinazione di vaccinazione con infezione naturale dal contributo dei linfociti B memory durante il periodo tra la prima esposizione all'antigene e il potenziamento più recente, sia dalla vaccinazione che dalla IB. Studi futuri con individui che sono stati vaccinati e potenziati potrebbero essere in grado di distinguere tra queste possibilità; tuttavia uno studio iniziale (non pubblicato) suggerisce che la vaccinazione di richiamo 8 mesi

dopo una seconda dose porta a un miglioramento dei titoli neutralizzanti della variante Delta da 6 a 12 volte . Ciò sembra coerente con i miglioramenti di 8,5 e 15,7 volte rispetto alla variante Delta per i gruppi immunitari innovativi e ibridi, rispettivamente, rispetto a due sole dosi di vaccino. L'entità del miglioramento per le vaccinazioni di richiamo potrebbe essere simile a quella osservata con la vaccinazione combinata e l'infezione naturale, inclusa l'immunità ibrida con una singola dose di vaccino mRNA. Ciò confermerebbe l'importanza del compartimento delle cellule B memory nel generare una risposta umorale di neutralizzazione incrociata robusta ed estremamente efficace. Sebbene lo studio dell'Università del Oregon si concentri sulla risposta umorale, è da ricordare che la risposta cellulare dei linfociti T svolge un ruolo importante nella risposta alla vaccinazione e all'infezione SARS-CoV-2 . Inoltre viene segnalato che lo studio ha preso in considerazione i vaccini COVID-19 che utilizzano la tecnologia mRNA, inclusi BNT162b2 e mRNA-1273. Tuttavia, sono compresi anche soggetti che hanno ricevuto il vaccino a base di adenovirus Ad26.COV2.S. Anche se la maggior parte della ricerca sull'immunità ibrida si è concentrata sulla vaccinazione con mRNA, ma la ricerca sull'immunità ibrida con vaccino adenovirus ha mostrato ...

(per continuare vai all'originale)