

4. Luglio

## FLASH: capsule elettroceutiche bioispirate e ingeribili per la modulazione ormonale regolatrice della fame

*Ogni tecnologia sufficientemente avanzata è indistinguibile dalla magia.*

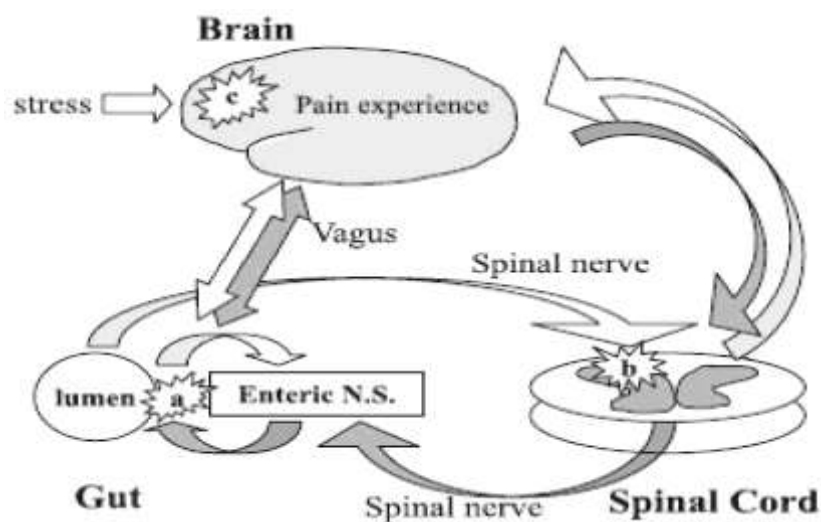
Arthur C. Clarke

### Premessa

La somministrazione di farmaci per os è considerata la modalità preferita di somministrazione del farmaco a causa della sua praticità per i pazienti, che migliora l'aderenza. Tuttavia, le caratteristiche uniche del tratto gastrointestinale (come l'ambiente digestivo e le limitazioni al trasporto attraverso la mucosa gastrointestinale) limitano l'assorbimento dei farmaci. Di conseguenza, molti farmaci, in particolare i biologici, esistono ancora solo o prevalentemente in forma iniettabile. Oggi voglio fare il punto su una tecnologia emergente che affronta gli ostacoli legati alla somministrazione di farmaci per via gastrointestinale: le **capsule elettroceutiche**.

**L'asse intestino-cervello**, che media la segnalazione neuroormonale enterica e centrale, regola un'ampia serie di funzioni fisiologiche dall'alimentazione al comportamento emotivo.

Rappresenta un complesso circuito riflesso che integra la comunicazione tra corteccia e apparato digerente e le anomalie di trasmissione generano disturbi digestivi funzionali principalmente centrati sui sintomi del dolore e sui disturbi della motilità.



Rappresentazione schematica dell'asse cervello-intestino e coinvolgimento dello stress e del dolore nei processi neuromodulatori.

Le freccie bianche rappresentano i percorsi sensoriali afferenti  
le freccie scure i percorsi efferenti,  
che alla fine si distribuiscono ai muscoli e alle ghiandole nell'intestino.

Vari farmaci e interventi chirurgici, come agenti di motilità e chirurgia bariatrica, vengono utilizzati per modulare questo asse, approcci che tuttavia, sono associati a effetti fuori bersaglio o tempi di recupero post-procedura ed espongono i pazienti a rischi sostanziali.

La *stimolazione elettrica* è stata utilizzata anche per tentare di modulare il funzionamento dell'asse intestino-cervello attraverso una maggiore risoluzione spaziale e temporale. Questa neuromodulazione può essere realizzata mirando farmacologicamente principalmente ai recettori nella periferia o utilizzando la stimolazione elettrica applicata a diversi livelli del sistema nervoso o direttamente negli strati muscolari dell'intestino con conseguente regolazione dell'attività del sistema digestivo.

**Gaman A et al. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation*. 2008 Oct 1;11(4):249-259.**

Una applicazione con risultati considerevoli, ad esempio è quella ottenuta nella gestione della ***gastroparesi***

**La *gastroparesi*** è una sindrome clinica eterogenea. Alcuni pazienti hanno vomito debilitante, perdita di peso e disidratazione, mentre altri hanno rigurgito senza sforzo di cibi non digeriti o disagio postprandiale indicativo di dispepsia funzionale. **La *stimolazione elettrica gastrica (GES)*** è stata proposta come opzione terapeutica efficace per i pazienti con gastroparesi refrattaria alla terapia medica. L'evidenza suggerisce che il dispositivo clinicamente disponibile, un GES ad alta frequenza a bassa energia, attiva le vie afferenti vagali per influenzare i meccanismi di controllo centrale per nausea e vomito. Sono coinvolti anche gli effetti mioelettrici dello stomaco.

I risultati degli studi *randomizzati controllati (RCT)* per adulti con gastroparesi diabetica e idiopatica sono contrastanti. Non ci sono *RCT* negli adulti con nausea e vomito cronici inspiegabili (CUNV) con normale svuotamento gastrico o nei bambini con gastroparesi. ***Tuttavia, vi sono prove crescenti da ampi studi non in cieco che mostrano l'efficacia a lungo termine in adulti selezionati con gastroparesi.*** I criteri di selezione dovrebbero essere basati su tre categorie: (a) eziologia sottostante, (b) presentazione clinica e sintomi predominanti, e (c) potenziale rischio di complicanze. Il dolore addominale significativo, l'uso quotidiano di oppiacei e la ***gastroparesi idiopatica*** sono identificati come predittori negativi di successo. Il ***GES*** temporaneo è stato utilizzato per identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio dal GES chirurgico, ma questa strategia deve ancora essere dimostrata in studi controllati.

***Wo JM et al. Gastric Electrical Stimulation for Gastroparesis and Chronic Unexplained Nausea and Vomiting. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Dec;14(4):386-400.***

Il *tratto gastrointestinale* ha connessioni nervose estese e accessibili chirurgicamente con il sistema nervoso centrale. Ciò offre l'opportunità di sfruttare metodi di stimolazione nervosa in rapida evoluzione per trattare i disturbi gastrointestinali.

La ***neuromodulazione bioelettrica*** è notevolmente avanzata nell'ultimo decennio, ma la stimolazione del nervo sacrale per l'incontinenza fecale rimane attualmente l'unico protocollo di neuromodulazione di uso generale per un disturbo gastrointestinale.

Il trattamento di altre condizioni, come *IBD*, *obesità*, *nausea e gastroparesi*, ha avuto un successo variabile.

Che i nervi modulino l'infiammazione nell'intestino è ben noto, ma gli effetti antinfiammatori della stimolazione del nervo vagale sono stati scoperti solo di recente, e gli effetti positivi di questo approccio sono stati osservati solo in alcuni pazienti con malattia di Crohn in un singolo studio.

Impulsi di corrente ad alta frequenza applicati al ***nervo vago*** sono stati usati per bloccare la segnalazione dallo stomaco al ***cervello per ridurre l'appetito con esiti variabili***.

La **neuromodulazione bioelettrica** è stata studiata anche per ileo postoperatorio, sintomi di gastroparesi e costipazione in modelli animali e in alcuni studi clinici. Il successo clinico di questa terapia di neuromodulazione bioelettrica potrebbe essere migliorato attraverso una migliore conoscenza delle vie nervose mirate e dei loro ruoli fisiologici e fisiopatologici, ottimizzando i protocolli di stimolazione e determinando quali pazienti beneficiano maggiormente di questa terapia.

Impulsi di corrente ad alta frequenza applicati al nervo vago sono stati usati per bloccare la segnalazione dallo stomaco al cervello per ridurre l'appetito con esiti variabili.

**Payne SC et al. Bioelectric neuromodulation for gastrointestinal disorders: effectiveness and mechanisms. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;16(2):89-105.**

Tuttavia la stimolazione del tessuto mucoso rimane difficile a causa della presenza di alcune componenti del liquido gastrico e intestinale, che possono influenzare l'efficacia della stimolazione luminale locale.

Il team del *Department of Mechanical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA*. Coordinato da **Khalil Ramadi** e da **Giovanni Traverso**



ha recentemente descritto e riportato nel Report su *Science Robot*

### **Bioinspired, ingestible electroceutical capsules for hunger-regulating hormone modulation**

che descrive lo sviluppo di una capsula traspirante ingeribile bioispirata per la stimolazione attiva e la modulazione ormonale **FLASH** in grado di assorbire rapidamente il fluido e stimolare localmente il tessuto della mucosa, con conseguente modulazione sistemica di un ormone gastrointestinale oressigenico.

Traendo ispirazione da *Moloch horridus*, la lucertola del "diavolo spinoso" con la pelle che assorbe l'acqua, hanno sviluppato una superficie della capsula in grado di spostare il fluido.



Sono stati caratterizzati i parametri di stimolazione per la modulazione di vari ormoni gastrointestinali in un modello suino e applicato questi parametri a un sistema di capsule ingeribili.

**FLASH** può essere somministrato per via orale per modulare gli ormoni gastrointestinali ed è escreto in modo sicuro senza effetti avversi nei modelli suini.

Si prevede che questo dispositivo potrebbe essere utilizzato per trattare **disturbi metabolici, gastrointestinali e neuropsichiatrici** in modo non invasivo con effetti fuori bersaglio minimi.

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

### **Moloch Horridus Gray**

*Moloch horridus* Gray, comunemente noto come diavolo spinoso, è un piccolo rettile della famiglia Agamidae presente in gran parte dei deserti del continente australiano. È l'unica specie nota del genere *Moloch*. Il corpo è lungo circa 20 cm e pesa dai 35 ai 100 grammi, è interamente coperto di spine e presenta un colore che va dal giallo al marrone al nero, a seconda dell'ambiente in cui si trova, fungendo da elemento mimetico.



Nonostante l'aspetto, è innocuo e non è aggressivo. Il moloch mostra un particolare adattamento all'aridità del deserto, infatti la sua pelle è solcata da minuscoli canalini in grado di recuperare le gocce di rugiada e di convogliarle fino alla bocca.

Si tratta di un mirmecofago altamente specializzato. Può ingerire 2500 insetti al giorno grazie alla sua lingua estroflessibile e appiccicosa. Caccia restando fermo. Depone fino a dieci uova tra

settembre e gennaio, uova che si schiudono in circa tre o quattro mesi. **Un moloch è adulto all'età di circa tre anni e può viverne fino a dieci.**

## Elettroceutica

Elettroceutica è un termine, apparso in un articolo su Nature nel 2013, che copre tutto il campo della medicina bioelettronica in cui si fa uso di stimolazioni elettriche per influire e modificare le funzioni del corpo umano. Impianti neurali clinici come gli impianti cocleari per ripristinare l'udito, impianti retinici per ripristinare la vista, stimolatori del midollo spinale per alleviare il dolore o pacemaker cardiaci e defibrillatori cardiaci impiantabili sono esempi di possibili applicazioni. Il *World Economic Forum nel 2018* ha riconosciuto l'elettroceutica tra le dieci tecnologie emergenti. Come tutte le tecnologie innovative, considerato l'ampio ventaglio di applicazioni non esenti da controindicazioni di carattere medico ma anche etico, sussiste un vuoto normativo[5].

*GlaxoSmithKline e Verily*, spin off di Google, hanno creato *Galvani Bioelectronics*, joint venture di 700 milioni di dollari con un piano settennale in questo campo di ricerca.

L'imprenditore *Elon Musk* ha fondato la startup **Neuralink** per sviluppare neurotecnologie impiantabili.

### Lettura consigliata

Jiang Y, Soffer E.

#### **Electroceuticals for Neurogastroenterology and Motility Disorders.**

*Curr Gastroenterol Rep. 2023 Apr;25(4):91-97.*

Questa revisione fornisce una panoramica aggiornata sull'uso dell'elettrostimolazione nei disturbi della motilità gastrointestinale e nell'obesità, con particolare attenzione alla stimolazione elettrica gastrica, alla stimolazione del nervo vagale e alla stimolazione del nervo sacrale. Recenti studi sulla stimolazione elettrica gastrica per il vomito cronico hanno mostrato una diminuzione della frequenza del vomito, ma senza un miglioramento significativo della qualità della vita. La stimolazione percutanea del nervo vagale mostra qualche promessa per entrambi i sintomi della gastroparesi e dell'IBS. La stimolazione del nervo sacrale non sembra efficace per la stitichezza. Gli studi sugli elettroceutici per il trattamento dell'obesità hanno risultati piuttosto vari con una minore penetranza clinica della tecnologia. I risultati degli studi sull'efficacia degli elettroceutici sono stati variabili a seconda della patologia, ma quest'area rimane promettente. Una migliore comprensione meccanicistica, tecnologia e prove più controllate saranno utili per stabilire un ruolo più chiaro per l'elettrostimolazione nel trattamento di vari disturbi gastrointestinali.

## Una comune condizione del sangue potrebbe proteggere dall'Alzheimer?

da Nature Medicine 2 luglio 2023

Una comune condizione del sangue associata ad un aumentato rischio di diverse malattie sembra inaspettatamente ridurre il *rischio di malattia di Alzheimer*.

Le persone con **emopoiesi clonale di potenziale indeterminato (CHIP)** hanno una probabilità 10 volte maggiore di sviluppare tumori del sangue e il doppio delle probabilità di finire con malattie cardiache ed epatiche.

Quindi, **Hind Bouzid** ed il suo team della Stanford University



hanno deciso di vedere come questa condizione avesse incasinato l'Alzheimer, questo non era il risultato che si aspettavano.

**Siddhartha Jaiswal** ha commentato:

*"Siamo stati sorpresi di scoprire che la CHIP era effettivamente associata a un rischio sostanzialmente inferiore di malattia di Alzheimer", Siddhartha Jaiswal*



**CHIP** è spesso un processo legato all'età. Sorge quando un genitore delle cellule del sangue (una cellula staminale) che vive nel nostro midollo osseo finisce con una mutazione che gli consente di creare cellule del sangue mutanti più forti dei loro coetanei. La **CHIP** può formarsi in persone altrimenti sane e non presenta sintomi evidenti ma aggrava altre condizioni.

Poiché queste cellule del sangue possono competere con altre, questo ceppo clone geneticamente unico può sostituire quasi il 100% del sangue di una persona nel tempo.

Analizzando il DNA delle cellule del sangue di 1.362 persone con Alzheimer e 4.368 persone senza, **Bouzid e il suo team** hanno trovato **un rischio inferiore del 30-50% di Alzheimer** nelle persone con la mutazione del sangue.

Questo è un grado di protezione simile a quello di una variante genetica nota per ridurre l'Alzheimer, spiega **Jaiswal** .

Suggerisce anche che la mutazione abbia un impatto su tessuti diversi dai globuli rossi. I ricercatori hanno esaminato più da vicino guidati da ricerche passate che in precedenza avevano trovato un collegamento con altre cellule derivate dal midollo osseo (collettivamente note come tessuto mieloide ).

Grazie a 12 donatori, otto che avevano vissuto con **CHIP** e quattro senza, il team ha identificato tali cellule mieloidi che trasportano **CHIP** nel tessuto cerebrale. Sette portatori di **CHIP** su otto hanno avuto un aumento delle cellule immunitarie.

Di solito, i globuli bianchi che inghiottono gli invasori estranei nel cervello sono microglia, prodotte all'interno del tessuto connettivo del cervello. Ma queste cellule originate dal midollo osseo si erano in qualche modo insinuate nel cervello e avevano assunto il ruolo di microglia nel sistema immunitario.

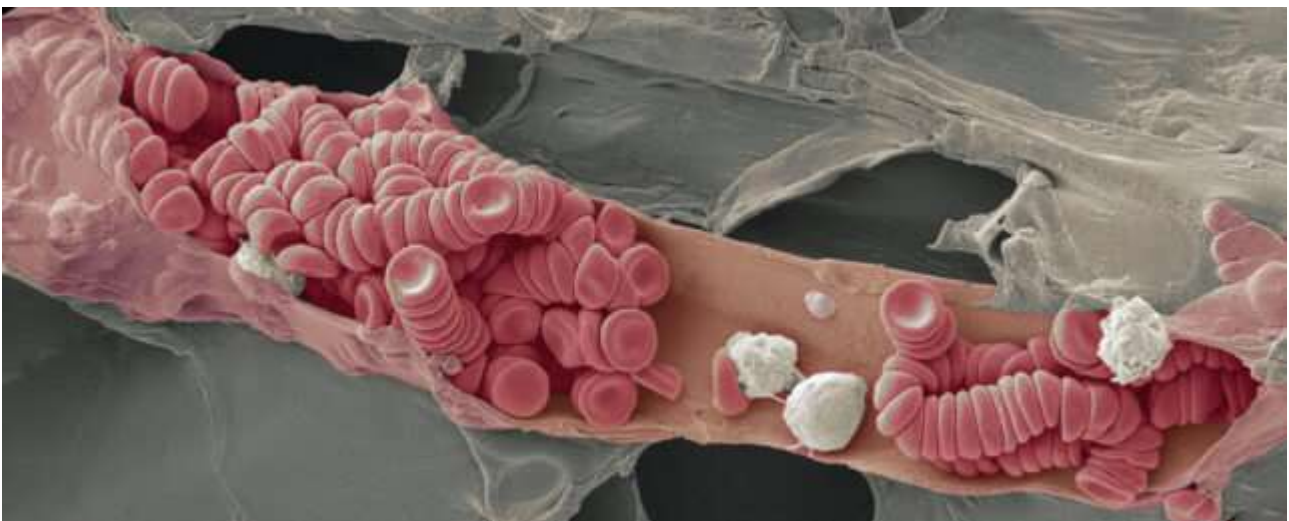
*"Questo suggerisce che le cellule stanno migrando dal sangue al cervello", dice Jaiswal. "È una scoperta notevole."*

*"Un'ipotesi è che le mutazioni che promuovono un vantaggio di crescita nelle cellule staminali del sangue promuovano anche l'espansione e l'attività della microglia, aumentando la capacità della microglia di combattere le condizioni che portano alla malattia del cervello", continua Jaiswal .*

La disfunzione del sistema immunitario del cervello gioca un ruolo probabile **nell'Alzheimer** . Quindi, se gli impostori derivati dal midollo osseo stanno davvero entrando nel cervello dei portatori di **CHIP**, potrebbero superare la microglia difettosa derivata dal cervello nei pazienti di **Alzheimer** e assumere i ruoli che la microglia sta ora trascurando.

Stranamente, il team non ha trovato cambiamenti epigenetici coerenti che spiegherebbero questi effetti quando hanno tentato di guardare. Ciò potrebbe essere dovuto alla piccola dimensione del campione o al fatto che ci vuole qualche altro fattore per innescarli, che è stato visto in altri stati patologici, spiegano. Quindi non possono ancora attribuire direttamente la protezione alla microglia impostore.

Anche se c'è ancora molto da chiarire, le molteplici linee di evidenza fornite da **Bouzid e colleghi** suggeriscono che le cellule derivate dal midollo con le mutazioni **CHIP** garantiscano una certa protezione dall'Alzheimer.



*Domani 5 luglio*  
**L'esercizio fa davvero bene al cervello?**



[Ciria LF et al](#)

**An umbrella review of randomized control trials on the effects of physical exercise on cognition.**  
[Nat Hum Behav. 2023 Jun;7\(6\):928-941.](#)



