

21. settembre

## Aspettando i primi “pazienti fyborg”

*Le macchine un giorno vinceranno per la semplice forza del numero,  
per la loro proliferazione incessante, che l'uomo non può arrestare:  
poiché ormai il suo scopo è fare macchine.*

Ennio Flaiano

Ieri 19 settembre **Neuralink**, la startup di chip cerebrali dell'imprenditore miliardario **Elon Musk**, ha comunicato di aver ricevuto l'approvazione da un comitato di revisione indipendente per avviare il reclutamento per la prima sperimentazione umana del suo impianto cerebrale per pazienti affetti da paralisi.



Quelli con paralisi dovuta a lesione del midollo spinale cervicale o sclerosi laterale amiotrofica potrebbero qualificarsi per lo studio, ha affermato, ma non ha rivelato quanti partecipanti sarebbero stati arruolati nello studio, che richiederà circa sei anni per essere completato.

Lo studio utilizzerà un robot per posizionare chirurgicamente un impianto di interfaccia cervello-computer (BCI) in una regione del cervello che controlla l'intenzione di muoversi, ha detto **Neuralink**, aggiungendo che il suo obiettivo iniziale è consentire alle persone di controllare il cursore o la tastiera di un computer. usando solo i loro pensieri.

**Neuralink** che in precedenza sperava di ricevere l'approvazione per impiantare il suo dispositivo in

10 pazienti, stava “negoziando” un numero inferiore di pazienti con la Food and Drug Administration (FDA) statunitense dopo che l'agenzia aveva sollevato dubbi sulla sicurezza.

Ad oggi non è noto quanti pazienti la FDA abbia infine approvato.

In almeno quattro occasioni dal 2019, **Elon Musk** ha predetto che la sua azienda di dispositivi medici, **Neuralink**, avrebbe presto avviato la sperimentazione umana di un impianto cerebrale rivoluzionario per trattare condizioni intrattabili come paralisi e cecità.

Eppure l'azienda, fondata nel 2016, non ha chiesto il permesso alla Food and Drug Administration (FDA) statunitense fino all'inizio del 2022 – e l'agenzia ha respinto la richiesta.

Il rifiuto non è stato segnalato in precedenza. Nello spiegare la decisione a **Neuralink**, l'agenzia ha delineato decine di questioni che l'azienda deve affrontare prima della sperimentazione umana, una tappa fondamentale nel percorso verso l'approvazione del prodotto finale, hanno affermato i dipendenti. Le principali preoccupazioni per la sicurezza dell'agenzia riguardavano la batteria al litio del dispositivo; la possibilità che i minuscoli fili dell'impianto migrino verso altre aree del cervello; e domande su se e come il dispositivo possa essere rimosso senza danneggiare il tessuto cerebrale, hanno detto i dipendenti.

Un anno dopo il rifiuto, **Neuralink** sta ancora lavorando sulle preoccupazioni dell'agenzia. Tre membri dello staff hanno affermato di essere scettici sul fatto che l'azienda possa risolvere rapidamente i problemi, nonostante **l'ultima previsione di Musk** in una presentazione del 30 novembre secondo cui l'azienda avrebbe ottenuto l'approvazione della FDA per la sperimentazione umana questa primavera.

**Neuralink** non ha rivelato i dettagli della sua richiesta di sperimentazione, il rifiuto della FDA o la portata delle preoccupazioni dell'agenzia. In quanto società privata, non è tenuta a rivelare tali interazioni normative agli investitori. Durante la presentazione di novembre, durata ore, Musk ha affermato che la società aveva presentato **“la maggior parte della nostra documentazione”** all'agenzia, senza specificare alcuna richiesta formale, e i funzionari di **Neuralink** hanno riconosciuto che la FDA aveva posto domande sulla sicurezza in quella che hanno definito una conversazione in corso.

**Musk** e altri funzionari di **Neuralink** non hanno risposto alle richieste di commenti sul dispositivo dell'azienda o sui suoi rapporti con la FDA. L'agenzia ha rifiutato di commentare Neuralink, citando le leggi che mantengono private le informazioni commerciali.

Le fonti di **Neuralink** hanno rifiutato di fornire **a Reuters** il rifiuto scritto dell'agenzia, un documento giuridicamente riservato. I membri dello staff, tra cui quattro che avevano letto il documento della FDA e altri consapevoli delle preoccupazioni dell'agenzia, hanno descritto i problemi di sicurezza nelle interviste, parlando a condizione di anonimato.

Tali rifiuti da parte della FDA non significano che un'azienda alla fine non riuscirà a ottenere l'approvazione dell'agenzia per i test sugli esseri umani. Ma la resistenza dell'agenzia segnala preoccupazioni sostanziali, secondo più di una dozzina di esperti nei processi di approvazione dei dispositivi della FDA.



**Kip Ludwig**, ex direttore del programma di ingegneria neurale presso il *National Institutes of Health (NIH)* degli Stati Uniti ritiene che **"Neuralink non sembra avere la mentalità e l'esperienza necessarie per lanciarlo sul mercato in tempi brevi."**

Il rifiuto aumenta anche la posta in gioco e la difficoltà delle successive richieste della società per l'approvazione dello studio, hanno detto gli esperti. La FDA afferma di aver approvato circa due terzi di tutte le richieste di sperimentazione umana per dispositivi al primo tentativo negli ultimi tre anni. Il totale è salito all'85% di tutte le richieste dopo una seconda revisione. Ma le aziende spesso rinunciano dopo tre tentativi per risolvere i problemi della FDA piuttosto che investire più tempo e denaro in ricerche costose, hanno detto molti esperti.

Le aziende che ottengono l'approvazione dei test sull'uomo in genere conducono almeno due cicli di prove prima di richiedere l'approvazione della FDA per commercializzare un dispositivo.

Le difficoltà normative di **Neuralink** derivano in gran parte dalla sua cultura di fissare obiettivi per scoperte su scadenze estremamente ambiziose e di considerare le autorità di regolamentazione come ostacoli all'innovazione, secondo più di una dozzina di attuali ed ex dipendenti dell'azienda.

Questo stile di leadership, che rispecchia **il modo in cui Musk gestisce** il pioniere delle auto elettriche **Tesla**, può creare vulnerabilità se applicato allo sviluppo di un dispositivo medico che deve essere testato su soggetti umani prima dell'approvazione finale, dicono i membri dello staff. Tuttavia, **Musk** conserva la piena fiducia di molti fedeli dipendenti di **Neuralink** e di alcuni investitori del settore, che sottolineano i suoi successi passati nell'affrontare sfide estreme come fondatore di **Tesla** e del costruttore di razzi SpaceX.

Nei commenti pubblici nel corso degli anni, Musk ha descritto dettagliatamente una visione audace per **Neuralink**: sia le persone disabili che quelle sane entreranno nelle strutture di quartiere per inserimenti chirurgici rapidi di *dispositivi con funzioni che vanno dalla cura dell'obesità, dell'autismo, della depressione o della schizofrenia alla navigazione sul web e alla telepatia*. Alla fine, ha detto **Musk**, tali chip **trasformeranno gli esseri umani in cyborg in grado di respingere la minaccia rappresentata dalle macchine senzienti alimentate dall'intelligenza artificiale.**

**Fyborg** è l'abbreviazione di "functional cyborg", e indica un individuo potenziato tramite estensioni meccaniche ed elettroniche non innestate nel corpo. Il termine è stato proposto nel 1995 da Alexander Chislenko per discriminare tra le creazioni uomo-macchina tipiche della fantascienza e le modalità quotidiane con cui gli esseri umani estendono le proprie capacità attraverso occhiali, auricolari, telefonini, palmari. Rispetto al cyborg, il fyborg ha il vantaggio di non dover subire operazioni chirurgiche per l'innesto dei dispositivi potenzianti.

**Potrei farmi impiantare un dispositivo Neuralink in questo momento, e tu non lo sapresti nemmeno", ha detto Musk** alla presentazione del 30 novembre, un evento "mostra e racconta"

trasmesso in live streaming, suscitando risate tra la folla. In un altro evento di un'azienda pubblica nel 2020, ha detto: **“Sarai in grado di salvare e riprodurre i ricordi.... Il futuro sarà strano”**.

Tale ambizione ad alto livello ha contribuito al valore stimato di Neuralink di oltre 1 miliardo di dollari, molto più alto rispetto ai suoi concorrenti, secondo quattro persone che hanno familiarità con la valutazione privata.

I **funzionari di Neuralink** hanno promesso pubblicamente di affrontare qualsiasi preoccupazione della FDA.

**Musk** ha fatto notizia alla fine dell'anno scorso quando ha affermato di essere già così fiducioso nella sicurezza dei dispositivi che sarebbe disposto a impiantarli nei suoi stessi figli.

**Musk** ha anche affermato che Neuralink ripristinerà la piena mobilità dei pazienti paralizzati.

A febbraio, tuttavia,



**Dongjin “DJ” Seo**, vicepresidente dell'ingegneria di **Neuralink**, ha dichiarato in una conferenza che **l’“obiettivo primario a breve termine” era più modesto: aiutare i pazienti paralizzati a comunicare tramite testo computerizzato senza digitare.** Seo ha affermato che la piena mobilità, insieme al ripristino della vista ai non vedenti, sono obiettivi **“a lungo termine”**.

**Kip Ludwig**, ribadisce che **le affermazioni pubbliche di Musk e la ben nota impazienza rappresentano un test critico per la FDA nel bilanciare le richieste di una rapida revisione con la diligenza richiesta per garantire sicurezza ed efficacia,**

Negli ultimi anni la FDA ha dovuto affrontare pressioni da parte del Congresso per accelerare le revisioni, ma anche critiche su approvazioni controverse, come l'autorizzazione nel 2021 di un **trattamento per l'Alzheimer** senza prova conclusiva di efficacia .

Gli operatori del settore che osservano da vicino lo sviluppo di **Neuralink** si aspettano da tempo una **“collisione tra Musk e la FDA”**, ha detto Ludwig, mentre il miliardario spinge Neuralink a navigare rapidamente nelle revisioni normative.

Senza commentare **Neuralink**, la FDA ha affermato di mantenere standard elevati nel controllo di tutti gli impianti cerebrali anche se mira ad accelerare le revisioni.

Un documento aziendale dello scorso autunno affermava che **Neuralink** si aspettava che la FDA autorizzasse la sperimentazione umana per il suo impianto cerebrale entro il 7 marzo 2023.

Ma tre fonti di **Neuralink** a conoscenza delle interazioni dell'azienda con la FDA hanno affermato di non essere fiduciose di eventuali approvazioni normative imminenti e che qualsiasi previsione sulla tempistica è una **“scommessa”**, come dice una delle fonti.

L'attenzione di **Neuralink** alla velocità ha contribuito ad altri problemi. Reuters lo ha riferito esclusivamente alla fine dello scorso anno il governo federale stava indagando sul trattamento

riservato dall'azienda ai suoi animali da ricerca . L'indagine è stata lanciata in mezzo alla crescente preoccupazione dei dipendenti che l'azienda stia affrettando gli esperimenti, causando ulteriori sofferenze e morte di maiali, pecore e scimmie. Tre membri dello staff di **Neuralink** ora dicono a **Reuters** che i leader dell'azienda volevano che gli esperimenti sugli animali fossero accelerati per raccogliere dati per affrontare le preoccupazioni della FDA sull'applicazione della sperimentazione umana.

**Reuters** ha anche dato la notizia che il Dipartimento dei trasporti sta indagando separatamente se **Neuralink** abbia trasportato illegalmente agenti patogeni pericolosi, su chip rimossi dal cervello delle scimmie, senza adeguate misure di contenimento.

Il Dipartimento dei trasporti ha affermato che le sue indagini sono in corso. L'ufficio dell'ispettore generale del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti, che sta conducendo l'indagine sul trattamento degli animali, ha rifiutato di commentare.

L'approvazione della FDA "rappresenta un primo passo importante che un giorno consentirà alla nostra tecnologia di aiutare molte persone", ha affermato **Neuralink** in un tweet giovedì, senza rivelare i dettagli dello studio pianificato. Ha aggiunto che non sta ancora reclutando per lo studio e che maggiori dettagli saranno presto disponibili.



# La fluoxetina frena l'infiammazione allergica

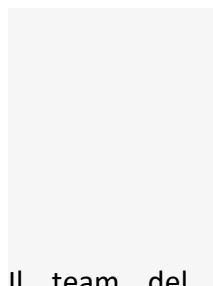
*prendendo di mira un circuito di feedback positivo FcεRI-ATP nei mastociti*

I **mastociti** sono importanti fattori che determinano l'infiammazione allergica e le risposte infiammatorie croniche delle vie aeree. Esiste la necessità clinica di nuove opzioni terapeutiche per affrontare le malattie allergiche. Gli **inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)** sono una classe di antidepressivi che hanno proprietà antinfiammatorie. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno effetti antinfiammatori attraverso meccanismi sconosciuti.

Numerosi studi hanno evidenziato come le **triptasi dei mastociti e la carbossipeptidasi A3 (CPA3)** sono espresse in modo differenziale nell'epitelio delle vie aeree nei soggetti asmatici. Abbiamo anche scoperto che i soggetti asmatici possono essere suddivisi in 2 sottogruppi ("asma T(H)2 alta" e "asma T(H)2 bassa") in base alle firme genetiche delle cellule epiteliali per l'attività delle citochine T(H)2. L'espressione genica dei mastociti nell'epitelio delle vie aeree è strettamente correlata all'espressione dei geni **caratteristici dell'IL-13**.

Queste osservazioni suggeriscono che la produzione della **citochina proinfiammatoria** è correlata alla **depressione** e che il trattamento della depressione può ridurre la produzione di citochine infiammatorie.

*Mohr DC et al Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. Arch Neurol. 2001 Jul;58(7):1081-6.*



Il team del *Department of Microbiology and Immunology, Virginia Commonwealth University, Richmond* coordinato da **Tamara Haque**

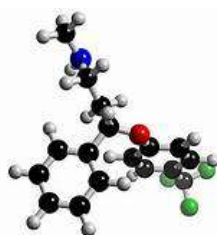
pochi giorni fa ha pubblicato il report

Haque TT et al

**Fluoxetine restrains allergic inflammation by targeting an FcεRI-ATP positive feedback loop in mast cells.**

*Sci Signal. 2023 Sep 12;16(802):eabc9089.*

la **fluoxetina SSRI**



ha inibito l'attivazione dei mastociti mediata dal recettore IgE guidata dalla segnalazione autocrina dell'ATP.

Nei mastociti derivati dal midollo osseo di topo, la **fluoxetina** ha inibito la degranulazione mediata da IgE e il flusso di Ca<sup>2+</sup> associato all'ATP, la degranulazione e la secrezione di citochine.

In un modello murino di anafilassi sistemica, la **fluoxetina** ha ridotto l'ipotermia e la produzione di citochine.

La **fluoxetina** si è rivelata efficace anche in un modello di infiammazione allergica delle vie aeree, dove ha ridotto la reattività e l'infiammazione bronchiale.

Questi risultati suggeriscono che la **fluoxetina** può essere riproposta per ridurre l'attivazione dei mastociti nell'infiammazione allergica delle vi aeree

