

2. ottobre

## Focus on: medicina bioelettronica

*La medicina è un miscuglio di scienza, saggezza e tecnologia.*

Robert Platt

La **medicina bioelettronica** combina *medicina molecolare, neuroscienze e ingegneria biomedica* per sviluppare terapie innovative che utilizzano *chip e dispositivi informatici* al posto dei farmaci per trattare una varietà di malattie e condizioni attraverso la stimolazione dei nervi, inoltre *paralisi, artrite, ipertensione polmonare e malattie infiammatorie intestinali*.

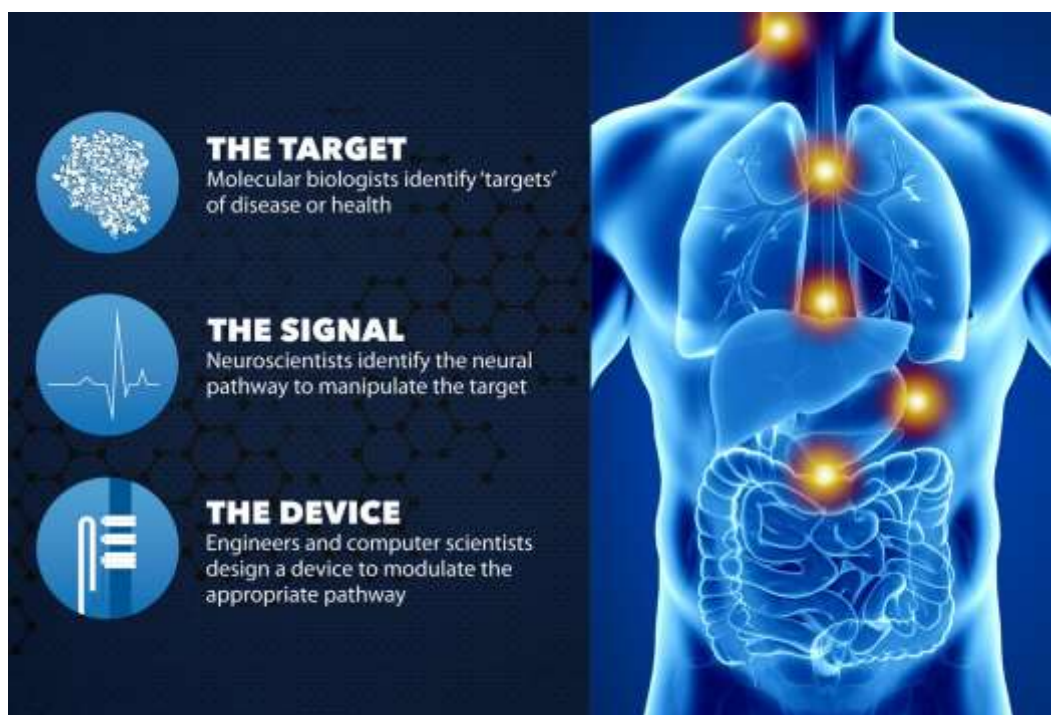
Utilizzando la tecnologia dei dispositivi per leggere e modulare l'attività elettrica all'interno del sistema nervoso del corpo, apre nuove porte alla diagnostica in tempo reale e a opzioni di trattamento innovative.

**L'infiammazione** è il fenomeno centrale praticamente in tutte le malattie, dal cancro al diabete, e la seconda che l'infiammazione può essere controllata **attraverso il nervo vago**, la principale "autostrada" di informazioni neurali del corpo che stimola e frena l'infiammazione.

Le ricerche nel campo della biologia molecolare per comprendere appieno il **sistema vago** e altre reti nervose ha portato a strumentazioni per monitorare i segnali neurali prodotti dal corpo e decodificarli, non solo per controllare l'infiammazione, ma per anticipare la malattia incipiente prima che prenda piede. .

Uno degli aspetti interessanti della **medicina bioelettronica** è il suo potenziale di integrazione e persino di sostituzione dei farmaci, compresi i loro costi e gli effetti collaterali spesso debilitanti.

La medicina bioelettronica potrebbe cambiare il modo in cui trattiamo malattie, lesioni e condizioni come **l'artrite reumatoide, il morbo di Crohn, il diabete, la paralisi, le emorragie e persino il cancro**. .



Gli “obiettivi” della bioelettronica

- La costruzione di interfacce neurali cervello-computer per trattare i disturbi neuropsichiatrici.
- Utilizzare i dati sanitari digitali provenienti da dispositivi clinici e di consumo potrebbe informare i biomarcatori della malattia e migliorare l'efficacia del trattamento,
- L'implementazione dei dispositivi e il reclutamento di sperimentazioni.
- Sviluppo di terapie bioelettroniche per i disturbi cerebrali

Il dolore è un importante meccanismo di difesa per proteggere il corpo e favorire la guarigione, il dolore cronico può essere debilitante.



La terapia di stimolazione elettrica ad alta frequenza, come il dispositivo **TrueRelief®**, (ha ricevuto l'autorizzazione dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2021 per il dolore acuto, cronico e postoperatorio) ha dimostrato di ridurre il disagio.

La stimolazione elettrica ad alta frequenza (HFES) applicata per via transcutanea, riduce l'infiammazione e il dolore in maniera significativa. Tuttavia, la comprensione delle ragioni molecolari alla base del funzionamento del dispositivo è rimasta sconosciuta fino ad ora.



**Sageta Chavan del *Feinstein Institute*** ha mostrato in modelli murini preclinici che la *stimolazione elettrica ad alta frequenza* inibisce il rilascio di mediatori neuroinfiammatori da parte dei neuroni sensoriali, chiamati nocicettori, per ridurre il dolore.

Questo studio rivela un meccanismo precedentemente non identificato per l'effetto di modulazione del dolore della stimolazione elettrica ad alta frequenza, che sembra ripristinare i neuroni sensoriali arrestando il rilascio di molecole neuroinfiammatorie, con conseguente riduzione dell'infiammazione e del dolore.

Sageta ha utilizzato *l'optogenetica* per controllare l'attività dei neuroni insieme all'attivazione farmacologica e correlata al danno dei nocicettori per misurare il rilascio del **peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP)**, **della sostanza P** e **del gruppo box 1 ad alta mobilità (HMGB1)**, che sono molecole proinfiammatorie.

I risultati hanno dimostrato che *la stimolazione elettrica ad alta frequenza* riduce il rilascio di *mediatori neuroinfiammatori* da parte dei neuroni sensoriali attivati, il che suggerisce che l'HFES potrebbe essere utilizzato come terapia preventiva per i soggetti ad alto rischio di dolore cronico  
***Pavlov VA et al. Bioelectronic Medicine: From Preclinical Studies on the Inflammatory Reflex to New Approaches in Disease Diagnosis and Treatment. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020 Mar 2;10(3):a034140.***

Il *dolore cronico* può limitare le attività quotidiane di una persona ed è associato a ridotta produttività lavorativa, ansia e depressione, suicidio e in generale a una ridotta qualità della vita. Al di là degli oppioidi che potenzialmente creano dipendenza, chi soffre di dolore cronico fatica a trovare sollievo



**Huan Yang** dell' *Istituto Feinstein* confida di avere una metodologia per una migliore comprensione del motivo per cui la stimolazione ad alta frequenza aiuta ad attenuare l'infiammazione e il dolore associato. La valutazione del dolore è stata in gran parte soggettiva.



**Timir Data** assistente professore che collabora con Sageta e Yang afferma orgoglioso di avere identificato un biomarcatore quantitativo che è direttamente correlato ai sintomi del dolore e ci consente di sviluppare trattamenti più efficaci.

Questo biomarcatore infiammatorio *del gruppo box 1 ad alta mobilità (HMGB1)* rilasciato dai neuroni ci fornisce informazioni preziose sul ruolo della *neuroinfiammazione* nel dolore cronico

Tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio l'effetto della stimolazione elettrica ad alta frequenza sulla riduzione del dolore e dell'infiammazione, compreso il potenziale di utilizzo dell'HFES come alternativa agli oppioidi.

Valutazioni più complete sui tempi (per quanto tempo, con quale frequenza), sulla forma d'onda ideale e sulla determinazione del posizionamento degli elettrodi contribuiranno a far avanzare questa nuova tecnologia come terapia praticabile per il dolore cronico.



**Huan Yang Timir Datta e Sangeeta Chavan**

Il dato che i neuroni producono molecole che causano l'infiammazione rappresenta un dato importante che dimostra come sia possibile fermare l'infiammazione prendendo di mira questi neuroni con dispositivi bioelettronici.

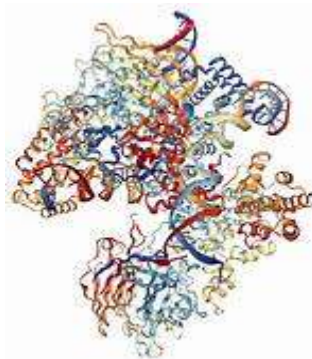
In uno studio del *Laboratorio di scienze biomediche, Istituto di medicina bioelettronica, Feinstein Institutes for Medical Research,*

*Yang H et al*

**HMGB1 released from nociceptors mediates inflammation.**

*Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Aug 17;118(33):e2102034118.*

i ricercatori hanno dimostrato che i nervi rilasciano **HMGB1**



per produrre infiammazione nel corpo, il che potrebbe portare a una nuova strategia per sviluppare terapie farmaceutiche e bioelettroniche.

Questa osservazione è stata avanzata nel presente studio utilizzando la stimolazione elettrica ad alta frequenza per colpire **l'HMGB1** rilasciato dai nervi.



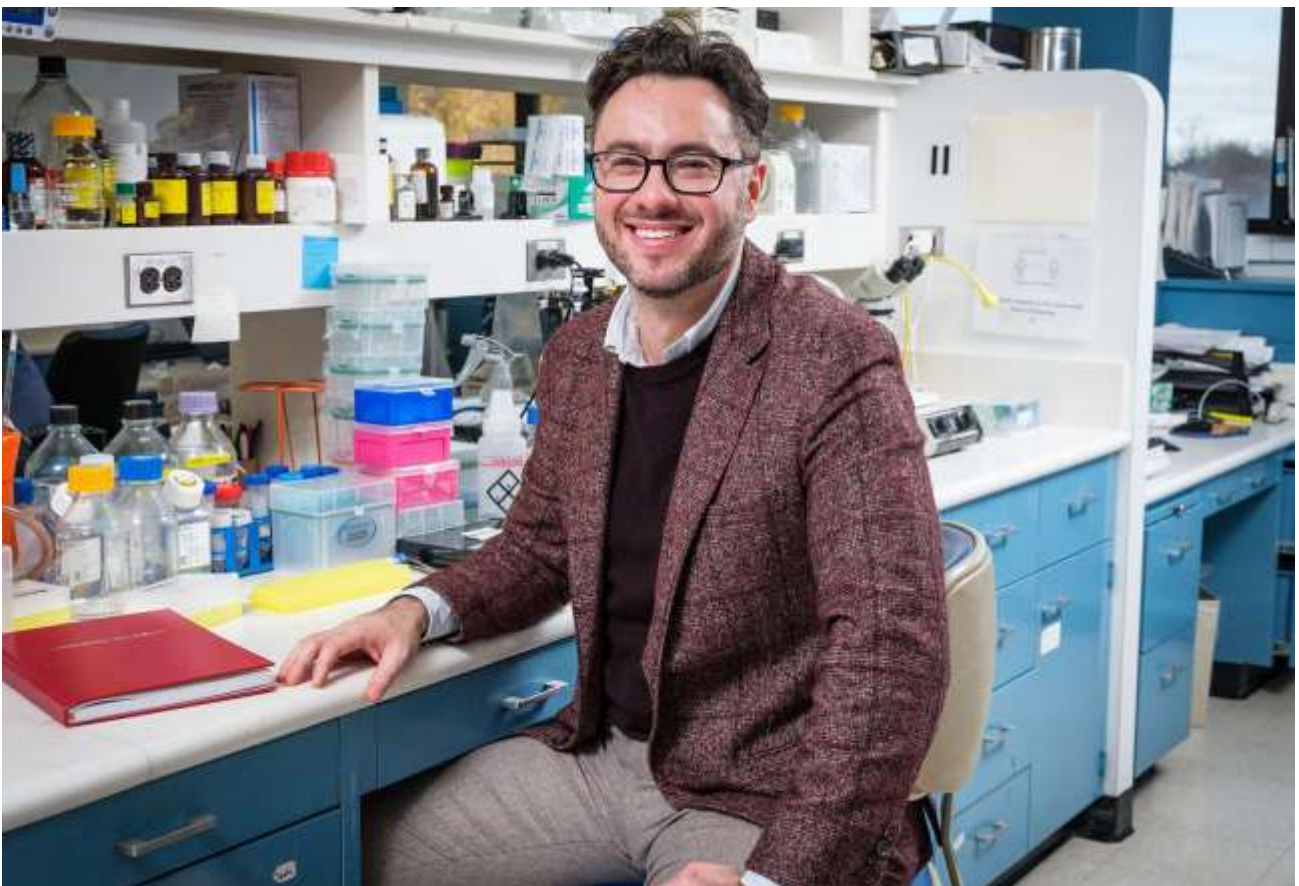
## Il problema della Fibrillazione atriale post-operatoria

I pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca corrono un rischio maggiore di sviluppare **fibrillazione atriale postoperatoria (POAF)** e le attuali terapie **farmacologiche POAF** utilizzate per prevenirla non sono completamente efficaci

I ricercatori del **Feinstein Institutes** hanno condotto una revisione sistematica di **922 studi clinici** pubblicati, inclusi sette studi randomizzati e controllati, che hanno utilizzato gli **ANMT** per la **prevenzione della POAF** e hanno pubblicato oggi le loro conclusioni sul *Journal of the American College of Cardiology*.

**La POAF** è un ritmo cardiaco irregolare e spesso rapido che può portare a una degenza ospedaliera più lunga, alla formazione di coaguli di sangue, a ictus e a un aumento del rischio di morte. I loro risultati mostrano che gli **ANMT** hanno ridotto significativamente la **frequenza e la gravità della POAF**, la durata della degenza ospedaliera e i livelli di **interleuchina-6**, una proteina citochina che promuove l'infiammazione quando presente ad alti livelli.

**Stavros Zanos** assistente professore presso l'Istituto di medicina bioelettronica presso gli **Istituti Feinstein**



ha dimostrato che I pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca corrono un rischio maggiore di sviluppare **fibrillazione atriale postoperatoria (POAF)** e le attuali terapie farmacologiche POAF utilizzate per prevenirla non sono completamente efficaci.

Un nuovo rapporto del Feinstein Institutes for Medical Research fornisce prove cliniche che una nuova classe di tecnologie mirata al sistema nervoso autonomo, chiamata terapie di **neuromodulazione autonoma (ANMT)**, può offrire una protezione aggiuntiva.

I ricercatori del Feinstein Institutes hanno condotto una revisione sistematica di 922 studi clinici pubblicati, inclusi sette studi randomizzati e controllati, che hanno utilizzato gli ANMT per la prevenzione della **POAF** e hanno pubblicato oggi le loro conclusioni sul *Journal of the American College of Cardiology*.

La **POAF** è un ritmo cardiaco irregolare e spesso rapido che può portare a una degenza ospedaliera più lunga, alla formazione di coaguli di sangue, a ictus e a un aumento del rischio di morte. I loro risultati mostrano che gli **ANMT** hanno ridotto significativamente la frequenza e la gravità della POAF, la durata della degenza ospedaliera e i livelli di interleuchina-6, una proteina citochina che promuove l'infiammazione quando presente ad alti livelli. In particolare, tra tutti gli **ANMT**, la **stimolazione del nervo vago (VNS)** e le **iniezioni epicardiche** hanno mostrato i risultati più promettenti nel ridurre l'incidenza della **POAF**.

### **La stimolazione del nervo vago può aiutare il recupero dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico al cuore**

“Questo studio dimostra che la VNS e altre tecniche di neuromodulazione autonoma possono aiutare i pazienti a recuperare più rapidamente ed evitare potenziali complicazioni dopo un intervento chirurgico al cuore”.

**Zanos**, insieme a **Stefanos Zafeiropoulos**, della *Elmezzi Graduate School of Molecular Medicine* e autore principale dello studio, e i collaboratori hanno esaminato diverse terapie, tra cui VNS, ablazione dei plessi ganglionari, iniezioni epicardiche, blocco del ganglio stellato, stimolazione dei barocettori, stimolazione del midollo spinale e denervazione del nervo renale, tra gli altri. I risultati di questa ricerca supportano la necessità di studi randomizzati e controllati più ampi per confermare che gli **ANMT** sono un'opzione terapeutica clinicamente fattibile in questa popolazione di pazienti.

I ricercatori del Feinstein Institutes for Medical Research hanno sviluppato un modo per osservare gli effetti della **stimolazione del nervo vago (VNS)** – l'atto di stimolare elettricamente uno dei nervi principali del corpo – misurando in modo non invasivo le risposte corporee, inclusa l'attività dei muscoli del collo, frequenza (FC) e respirazione. Dopo la validazione, questa metodologia potrebbe essere utilizzata negli esseri umani.

Uno degli svantaggi degli attuali **metodi VNS** è che viene utilizzato in modo diretto, fornendo energia al vago senza colpire fibre specifiche. In alcuni pazienti, ciò si traduce in effetti fuori bersaglio e in una terapia non ottimale. Gli approcci per comprendere l'attivazione delle fibre nervose richiedono la registrazione dei potenziali d'azione dei composti nervosi attraverso un secondo elettrodo, posizionato vicino all'elettrodo stimolante, un'opzione che non è clinicamente fattibile nemmeno negli esperimenti sugli animali. Ora, un team del Feinstein Institutes ha sviluppato un approccio alternativo efficace.

**Zanos** stima che per calibrare i parametri di stimolazione, indirizzare fibre specifiche nei singoli pazienti e comprendere meglio gli effetti che la **VNS** ha sul corpo, dobbiamo essere in grado di “sbirciare” nell'attività del nervo vago e farlo in modo non invasivo per rendere possibile è utilizzabile su soggetti umani”.

L'insieme di questi metodi consentono di stimare **l'attività delle fibre vagali** tramite misurazioni fisiologiche non invasive. Ciò aiuterà i medici a personalizzare le terapie di neurostimolazione nei singoli pazienti utilizzando questi strumenti quantitativi.

I ricercatori hanno somministrato **VNS** ai ratti e hanno registrato l'attività nervosa suscitata dalla stimolazione. Hanno notato una solida relazione tra l'attivazione delle fibre vagali A, B e C (fibre con dimensioni e funzioni diverse) e alcune risposte fisiologiche. Hanno scoperto che le fibre A erano legate principalmente all'attivazione dei muscoli del collo, le fibre B principalmente alla risposta della frequenza cardiaca e le fibre C ai cambiamenti della respirazione. Utilizzando tali dati, hanno sviluppato equazioni che consentono la stima dell'attività delle fibre vagali misurando, in modo non invasivo, queste risposte – una tabella di marcia che potrebbe aiutare gli operatori sanitari a calibrare la stimolazione del nervo vago per regimi terapeutici più mirati, efficaci e sicuri in un paziente. modo specifico.

L'Istituto di Medicina Bioelettronica di Feinstein continua a muovere l'ago nella comprensione delle complessità di questo fiorente campo scientifico. L'anno scorso, il dottor Zanos ha pubblicato un articolo su *Scientific Reports* in cui descriveva in dettaglio la capacità di controllare la direzione della stimolazione elettrica del nervo utilizzando un blocco anodico. Questo controllo aiuta a reindirizzare la stimolazione e la risposta del corpo, fornendo un percorso per terapie bioelettroniche più mirate e controllate.

## CRISPR-Cas9 sintetizza una seta più resistente del Kevlar antiproiettile

Per far avanzare la civiltà ecologica, è fondamentale sviluppare alternative sostenibili, ecologiche, ad alta resistenza e ultra resistenti alle fibre sintetiche non sostenibili, come il nylon.

Ciò richiede una profonda comprensione scientifica dei determinanti fondamentali della resistenza e della tenacità delle fibre, nonché il superamento delle sfide ingegneristiche per una produzione economicamente vantaggiosa e su larga scala di fibre di seta ad alte prestazioni.

Ispirati dalle proprietà meccaniche delle fibre di poliammide, tra cui nylon e Kevlar, utilizzando

l'editing genetico mediato da CRISPR-Cas9 per sintetizzare con successo fibre di seta di ragno poliammidica intere da bachi da seta transgenici.

### High-strength and ultra-tough whole spider silk fibers spun from transgenic silkworms

Queste fibre hanno mostrato un'impressionante resistenza alla trazione (1.299 MPa) e tenacità (319 MJ/m<sup>3</sup>), superando di 6 volte la tenacità del Kevlar.

Pertanto, offrono un potenziale promettente come alternative sostenibili alle fibre sintetiche commerciali. Inoltre, la ricerca fornisce informazioni essenziali sull'essenza fondamentale della tenacità delle fibre e della resistenza alla trazione, sfidando l'idea convenzionale secondo cui queste proprietà sono contraddittorie.

Questi risultati hanno implicazioni significative per guidare la produzione di fibre commerciali sintetiche che possiedono contemporaneamente elevata resistenza e ultra-resistenza.



I materiali leggeri con super resistenza e tenacità sono molto ricercati. La seta di ragno, un materiale sostenibile, soddisfa questi requisiti ma deve affrontare sfide nella commercializzazione a causa della comprensione scientifica del suo meccanismo di filatura, delle complessità tecniche nel processo e degli ostacoli ingegneristici nella produzione di massa a basso costo. Qui, traendo ispirazione dal nylon e dal Kevlar, proponiamo una teoria sulla natura della tenacità e della resistenza, svelando la struttura di base delle fibre di seta.

Utilizzando queste teorie, produciamo con successo la prima fibra di seta di ragno a lunghezza intera "localizzata" tramite bachi da seta transgenici, che mostra un'elevata resistenza alla trazione (1.299 MPa) e un'eccezionale tenacità (319 MJ/m<sup>3</sup>).



Questa svolta supera gli ostacoli scientifici, tecnici e ingegneristici, aprendo la strada alla commercializzazione della seta di ragno come sostituto sostenibile delle fibre sintetiche. Inoltre, le nostre teorie forniscono una guida essenziale per lo sviluppo di super materiali.