

19. settembre

Monitoraggio della serotonina lacrimale attraverso una piattaforma reversibile "lab-on-a-contact lens"

Le lacrime sono il sangue dell'anima.

Sant'Agostino

I disturbi psichiatrici sono associati a gravi alterazioni della cognizione, del controllo emotivo e/o della regolazione del comportamento, eppure sono disponibili pochi strumenti clinici di routine per la valutazione in tempo reale e la diagnosi precoce della salute mentale.

Livelli anomali di biomarcatori rilevanti possono implicare disfunzioni biologiche, neurologiche e dello sviluppo nei pazienti psichiatrici. Esplorare biosensori in grado di fornire un monitoraggio rapido, in situ e in tempo reale dei **biomarcatori psichiatrici** è quindi fondamentale per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e la prognosi dei disturbi mentali.

Recentemente, sono stati ampiamente sviluppati **biosensori psichiatrici** con elevata sensibilità, selettività e riproducibilità, basati principalmente su tecnologie di rilevamento elettrochimiche e ottiche.

I più recenti biosensori sviluppati per il rilevamento di biomarcatori psichiatrici rappresentativi (ad esempio, cortisolo, dopamina e serotonina) sono identificabili e attraverso tecnologie di rilevamento, piattaforme biologiche applicabili e risultati integrativi.

Questi biosensori, ben sviluppati, si dimostrano promettenti per facilitare l'utilità clinica e la commercializzazione della diagnostica point-of-care.

Wang L et al. Biosensors for psychiatric biomarkers in mental health monitoring. Biosens Bioelectron. 2024 Jul 15;256:116242.

In particolare i biosensori lacrimali indossabili hanno suscitato notevole interesse per il monitoraggio in tempo reale, con particolare attenzione alla medicina personalizzata.

Questi biosensori utilizzano i principali biomarcatori lacrimali, come **proteine, lipidi, metaboliti ed elettroliti**, per rilevare e registrare segnali biologici stabili in modo non invasivo attraverso il rilevamento di glucosio, pH, lattato, proteine, lipidi ed elettroliti nelle lacrime

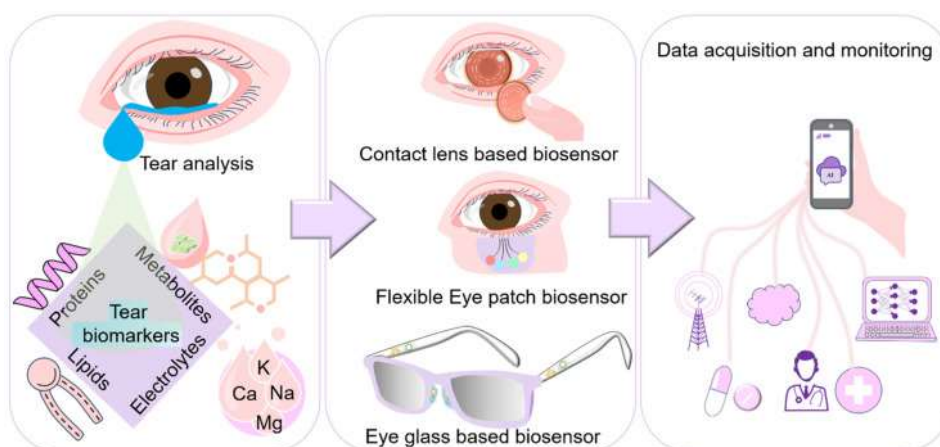


Illustrazione schematica di biosensori lacrimali che mostrano biosensori integrati in lenti a contatto, bende oculari flessibili e occhiali, abbinati all'acquisizione di dati in tempo reale tramite la fotocamera di uno smartphone.

Rajan A et al. Tear-Based Ocular Wearable Biosensors for Human Health Monitoring. Biosensors (Basel). 2024 Oct 8;14(10):483

I ricercatori del GROW Research Laboratory, Narayana Nethralaya Foundation, Bengaluru, Karnataka, India.



Nel report

Sharma NS et al
Dopamine levels in human tear fluid. Indian
J Ophthalmol. 2019 Jan;67(1):38-41.

Hanno determinato I livelli di dopamina in una corte di 30 individui clinicamente sani, senza patologie oculari o sistemiche preesistenti.

Sono stati raccolti campioni di liquido lacrimale (utilizzando strisce di Schirmer e tubi capillari) e plasma dai soggetti. I livelli di dopamina sono stati valutati mediante saggio immunoenzimatico chemiluminescente competitivo diretto (ELISA), utilizzando un kit per la dopamina (Cloud Clone Corp, TX, USA).

Nei soggetti dello studio sono stati riscontrati livelli di dopamina significativamente più elevati nel liquido lacrimale rispetto al plasma. Il livello di dopamina era pari a $97,2 \pm 11,80$ pg/ml (media $\pm$ errore standard), $279 \pm 14,8$ pg/ml (media $\pm$ errore standard) e $470,4 \pm 37,64$ pg/ml (media $\pm$ errore standard) rispettivamente nel plasma e nelle lacrime raccolte mediante strisce di Schirmer e tubi capillari.

La dopamina è risultata rilevabile in tutti i campioni di liquido lacrimale analizzati ed è stata riscontrata a concentrazioni più elevate rispetto ai campioni di plasma. Il liquido lacrimale può essere utilizzato come fonte di campionamento non invasiva per monitorare i livelli di dopamina.

Le risposte endocrine legate allo stress sono fondamentali per comprendere le prestazioni umane e la salute mentale. Le valutazioni convenzionali si basano in gran parte su questionari di autovalutazione soggettivi o su prelievi invasivi come la venipuntura.

Le lacrime offrono una fonte non invasiva di biomarcatori neurochimici, tra cui la serotonina, un regolatore chiave dello stress e dell'umore. Tuttavia, il monitoraggio continuo e in tempo reale della serotonina lacrimale non è ancora stato pienamente realizzato.

Pochi giorni fa i ricercatori del



Biomedical Device Center, Terasaki Institute for Biomedical Innovation, Los Angeles, CA 91367, USA.

Nel report

Kim M et al

**Serotonin measurement by lab-on-a-contact lens
in porcine and human tears.**

Sci Transl Med. 2026 Sep 16;18(867):eadv9538.

Hanno presentato una piattaforma reversibile "lab-on-a-contact lens" che integra un sensore elettrochimico a base di ferrocene, stampabile ed estensibile, per il rilevamento in situ della serotonina nel fluido lacrimale.

Il dispositivo è fabbricato su una lente in idrogel morbido e utilizza una superficie redox elettrochimicamente rinnovabile per ripristinare la linea di base tra le misurazioni.



La calibrazione in lacrime artificiali ha stabilito un limite di rilevamento di 72 picomoli e un intervallo dinamico da 0,1 a 500 nanomoli.

La funzionalità è stata mantenuta per oltre 28 giorni in un ambiente simile alle lacrime e sotto ripetute deformazioni meccaniche (capovolgimento, piegatura, stiramento e torsione), con stabilità confermata da cicli redox periodici.

La sicurezza oculare e la biocompatibilità sono state dimostrate in un modello di occhio suino.

In un modello murino di stress cronico, le concentrazioni di serotonina nelle lacrime erano inversamente correlate al cortisolo sia nel siero che nelle lacrime, e un primo studio pilota sull'uomo ha ulteriormente supportato la relazione tra serotonina lacrimale e stress con analisi offline tramite la piattaforma lab-on-a-contact lens.

Questa piattaforma potrebbe consentire applicazioni nel monitoraggio endocrino decentralizzato e non invasivo e si prospetta come uno strumento clinicamente applicabile per la valutazione in tempo reale dei biomarcatori della salute mentale.

E'consigliabile integrare la lettura con i seguenti lavori.

Lin SH, Lee LT, Yang YK. **Serotonin and mental disorders: a concise review on molecular neuroimaging evidence.** Clin Psychopharmacol Neurosci. 2014 Dec;12(3):196-202.

La serotonina è uno dei neurotrasmettitori più importanti che influenzano la salute mentale e, pertanto, rappresenta un potenziale bersaglio per i trattamenti farmacologici. Le tecniche di neuroimaging funzionale, come la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT), potrebbero fornire prove convincenti dell'associazione tra disturbi mentali e serotonina. In questa breve rassegna, ci concentriamo sulle evidenze dei legami tra serotonina e disturbo depressivo maggiore, nonché altri disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, schizofrenia, dipendenza, disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e autismo.

Martin XD et al. Serotonin in human tears. Eur J Ophthalmol. 1994 Jul-Sep;4(3):159-65.

È stato ipotizzato che i recettori serotoninergici siano presenti nell'epitelio corneale e che la loro attivazione da parte della serotonina rilasciata dai nervi corneali subepiteliali aumenti il livello di AMP ciclico, che a sua volta stimola la secrezione attiva di Cl da parte dell'epitelio corneale. Abbiamo ricercato la serotonina nelle lacrime poiché queste bagnano l'epitelio corneale. Ventidue soggetti sani, 14 donne e 8 uomini di età compresa tra 25 e 60 anni (media $36,5 \pm 9$ anni), hanno partecipato a questo studio. Venti microlitri di lacrime sono stati raccolti in tubi capillari dopo stimolazione trigeminale (pepe nel naso) e sono stati immediatamente analizzati mediante cromatografia liquida ad alta prestazione con rilevamento elettrochimico. La serotonina è stata identificata e misurata in ogni soggetto. La sua concentrazione media era di $2,74 \pm 1,99$ ng/ml. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra donne e uomini. Lacrime indotte da stimoli emotivi sono state ottenute da due soggetti. La quantità di serotonina in questi campioni era molto più elevata rispetto a quella riscontrata nei campioni ottenuti mediante stimolazione trigeminale. Questi risultati dimostrano per la prima volta la presenza di serotonina nelle lacrime umane. Il possibile ruolo di questa serotonina nel trasporto del cloruro nell'epitelio corneale e la probabile differenza tra lacrime "emotive" e lacrime stimulate meritano ulteriori indagini.

Song J et al. What is the impact of microbiota on dry eye: a literature review of the gut-eye axis. BMC Ophthalmol. 2024 Jun 19;24(1):262.

Introduzione: La secchezza oculare è una patologia cronica e multifattoriale della superficie oculare causata dall'instabilità del film lacrimale o da uno squilibrio del microambiente oculare. Può provocare diversi disturbi, come l'infiammazione della superficie oculare e problemi visivi. Tuttavia, il meccanismo alla base della secchezza oculare non è ancora del tutto chiaro, il che fa sì che in ambito clinico i sintomi vengano solo alleviati, ma non completamente risolti. L'individuazione di molteplici fattori ambientali che contribuiscono alla secchezza oculare e l'esplorazione della sua patogenesi sono diventati obiettivi prioritari della ricerca. Alcuni studi hanno evidenziato che le alterazioni del microbiota potrebbero essere correlate all'insorgenza e allo sviluppo della sindrome dell'occhio secco.

Metodi: sono state inserite le parole chiave "occhio secco", "microbiota", "batteri" tramite PubMed, sono stati riassunti gli articoli che soddisfacevano i criteri di inclusione e successivamente sono stati filtrati definendo un intervallo temporale di pubblicazione della letteratura negli ultimi 5 anni, con una scadenza al 2023. Sono stati selezionati e inclusi nel riassunto un totale di 13 articoli di ricerca clinica e 1 articolo di ricerca su animali.

Risultati: Lo studio ha rilevato che diverse componenti batteriche possono indurre risposte immunitarie oculari attraverso diversi recettori presenti sulla superficie oculare, determinando così uno squilibrio nel microambiente della superficie oculare. Sono state inoltre riscontrate alterazioni del microbiota della

superficie oculare e del microbiota intestinale in presenza di sindrome dell'occhio secco, tra cui cambiamenti nella diversità, un aumento dei batteri pro-infiammatori e una diminuzione dei generi batterici correlati agli acidi grassi a catena corta, che producono effetti antinfiammatori. Il trapianto di microbiota fecale o l'intervento probiotico possono alleviare i segni di infiammazione sulla superficie oculare in modelli animali di occhio secco.

Conclusioni: Riassumendo le modifiche della superficie oculare e del microbiota intestinale in presenza di secchezza oculare, si ipotizza e si conclude che l'intestino possa influenzare l'insorgenza di patologie oculari come la secchezza oculare attraverso diverse vie e meccanismi, quali l'insorgenza di risposte immunitarie anomale, l'intervento dei metaboliti del microbiota (acidi grassi a catena corta), lo squilibrio tra fattori pro-infiammatori e antinfiammatori e il rilascio di neurotrasmettitori, ecc. Analizzare la correlazione tra il tratto intestinale e gli occhi dal punto di vista del microbiota può fornire una base teorica e una nuova idea per alleviare la secchezza oculare in diversi modi in futuro.

Gijs M et al. [Tear Research Network Scoping Review taskforce. A comprehensive scoping review of methodological approaches and clinical applications of tear fluid biomarkers.](#) Prog Retin Eye Res. 2025 May;106:101338.

Il liquido lacrimale è una fonte emergente di biomarcatori di malattia, che sta attirando l'attenzione per la sua rapidità, economicità e non invasività nella raccolta. I progressi nelle tecniche di rilevamento consentono la misurazione di livelli di biomarcatori estremamente bassi a partire da piccoli volumi di campione, tipici del liquido lacrimale. La mancanza di protocolli standardizzati per la raccolta, la lavorazione e l'analisi del liquido lacrimale rimane una sfida significativa. Per affrontare questo problema, nel 2022 abbiamo riunito la Tear Research Network Review Taskforce per esaminare i protocolli degli ultimi tre decenni, fornendo una panoramica completa delle metodologie utilizzate nella ricerca sui biomarcatori del liquido lacrimale. Sono stati esaminati un totale di 1484 articoli pubblicati da gennaio 1974 a maggio 2024 da due database elettronici, Embase e Ovid MEDLINE. Dal 2015 in poi si è osservato un aumento esponenziale del numero di articoli sui biomarcatori del liquido lacrimale. I due metodi di raccolta più comunemente riportati sono stati: I metodi più utilizzati sono stati i capillari di vetro (45,2%) e le strisce di Schirmer (25%), con la raccolta tramite tubi capillari di vetro che è rimasta il metodo più frequente fino al 2019, quando le strisce di Schirmer sono diventate il metodo predominante. La maggior parte degli articoli ha analizzato le proteine del liquido lacrimale (65%) e si è concentrata su un singolo analita (32,3%). Negli ultimi anni, si è osservato un aumento del tipo e del numero di analiti esaminati. Le differenze nelle metodologie e nei protocolli riportati sottolineano la necessità di standardizzazione e armonizzazione nel campo dei biomarcatori del liquido lacrimale per minimizzare le differenze metodologiche e ridurre la variabilità dei risultati clinici. Una rendicontazione coerente e dettagliata è essenziale per migliorare la riproducibilità e la validità degli studi sul liquido lacrimale, al fine di promuoverne le potenziali applicazioni cliniche.