

Impianti per pensare

Stando a uno studio condotto sulle scimmie, gli impianti neurali potrebbero aiutare i pazienti affetti da danni cerebrali a eseguire operazioni cognitive.

Susan Young

Alcuni ricercatori hanno utilizzato un impianto neurale per ripristinare un processo decisionale perduto nelle scimmie, dimostrando che una protesi neurale può ristabilire funzioni cognitive nel cervello di un primate. Il risultato suggerisce che gli impianti neurali potrebbero un giorno venire utilizzati per ripristinare funzioni perse nei pazienti colpiti da malattie cerebrali localizzate o danni al cervello.

Già in precedenza i pazienti paralizzati hanno fatto uso di impianti cerebrali e interfacce cervello-macchina per controllare braccia meccaniche. Più di 80 mila pazienti che soffrono di Parkinson, hanno un impianto di stimolazione del cervello, che opera come un pacemaker per ridurre i tremori e altri problemi motori. Nella nuova ricerca, però, gli impianti potrebbero effettivamente interpretare input neurali provenienti da una parte del cervello e trasmettere gli output a un'altra regione del cervello.

I ricercatori hanno utilizzato una serie di elettrodi per registrare l'attività elettrica dei neuroni nella corteccia prefrontale delle scimmie mentre svolgevano una operazione di memoria. La corteccia prefrontale è coinvolta nel processo decisionale e dirige diversi tipi di risposta cognitiva associata alla memoria o ad altre forme di elaborazione delle informazioni.

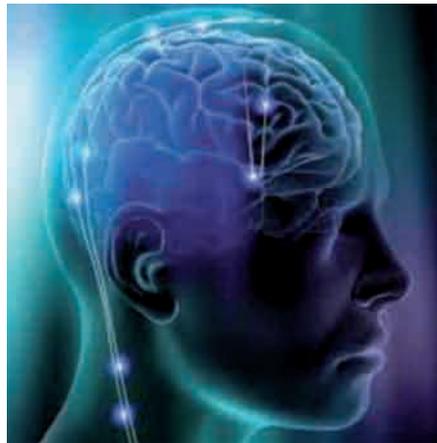
Le cinque scimmie dell'esperimento erano state addestrate a un gioco di abbinamento nel quale veniva mostrata loro un'immagine su uno schermo. Questa immagine doveva venire abbinata all'immagine corrispondente posta su un altro schermo, all'interno del quale potevano essere presenti fino a sette altre immagini diverse. Queste immagini venivano mostrate a distanza di 60 o 90 secondi da quella sul primo schermo e, per indicare quella corretta, le scimmie doveva-

no trascinare un cursore con le mani. Questo genere di movimento decisionale è diverso rispetto a un semplice movimento riflessivo. «Le scimmie dovevano scoprire dove si trovava l'immagine e poi selezionare il tipo di movimento da effettuare per muovere il cursore in quella direzione», spiega Sam Deadwyler, uno scienziato del cervello presso il Wake Forest Baptist Medical Center di Winston-Salem, nel Nord Carolina, nonché autore più anziano dello studio.

Dalle registrazioni nella corteccia prefrontale il gruppo di ricerca ha estrapolato un modello matematico dell'attività elettrica dei neuroni coinvolti nei movimenti decisionali. Gli autori dello studio avevano precedentemente mostrato che questo genere di modello matematico, denominato MIMO (Multi-Input / Multi-Output) poteva interpretare e sostituire la memoria nei topi attraverso l'impianto neurale.

Nella nuova ricerca, il modello ha raccolto molteplici segnali prodotti dallo strato del cervello che integra le informazioni sensoriali legate all'azione. Ha quindi estratto le informazioni rilevanti per selezionare un particolare movimento. L'impianto può stimolare i neuroni affinché influenzino la decisione di muovere la mano e selezionare l'immagine corretta.

Deadwyler ritiene che sia possibile generare un modello comportamentale anche per gli umani (così come è stato dimostrato nei ratti), per cui un paziente con danni al cervello potrebbe ricevere un impianto codificato per un modello matematico cognitivo derivato da un cervello sano. «Se è possibile estrarre informazioni e generare il normale modello in uscita, si può bypassare la connessione danneggiata». ■



Come entrare nel cervello

Una nuova tecnica permette di superare la barriera ematoencefalica per trattare il cervello con nuovi farmaci.

Sascha Karberg

Il nostro sistema nervoso centrale è molto protetto: la cosiddetta barriera ematoencefalica blocca quasi tutte le sostanze, compresi i farmaci, tra cui quelli contro Alzheimer, depressione o tumori cerebrali. Si stanno sperimentando, quindi, nuovi metodi per riuscire a superare queste barriere. Da oltre dieci anni Nathan McDannold si adopera per aprire una breccia nelle difese cerebrali.

L'ingegnere del Brigham and Women's Hospital di Boston vuole violare il Fort Knox del corpo umano: la cosiddetta barriera ematoencefalica, uno strato impermeabile di cellule, che riveste i vasi sanguigni e protegge le sensibili cellule nervose da virus, batteri e altri inquinanti circolanti nel sangue.

Perché allora volerla violare? Perché la barriera tiene fuori anche tutti i nuovi farmaci per il trattamento di malattie finora poco trattabili come il morbo di Alzheimer, la depressione e i tumori cerebrali.

Il 98 per cento dei potenziali farmaci contro queste malattie non riesce a superare la barriera ematoencefalica e sempre più aziende farmaceutiche abbandonano questa area di ricerca.

Da un laboratorio all'altro

Ma ricercatori come McDannold non si sono arresi e hanno sviluppato strumenti di scasso sofisticati con cui il trattamento di disturbi neurologici potrebbe venire completamente rivoluzionato. L'apertura della cassaforte renderebbe operativi in un solo colpo decine di farmaci e offrirebbe nuove terapie ai pazienti. Anche il bottino è considerevole: si tratta di un tesoro di molti miliardi di dollari, non appena gli studi clinici

dimostrassero che c'è una via sicura ed efficace per raggiungere il cervello. McDannold resta in vantaggio rispetto ai suoi concorrenti, con ampio margine.

Finora, i ricercatori hanno caricato farmaci per lo più su carriers o capsule, per aggirare i controlli della barriera emato-encefalica. Per esempio, il ricercatore tedesco Heiko Manninga ha sviluppato una capsula proteica la cui superficie imita uno specifico virus che attacca principalmente le cellule nervose e ha sviluppato, nel corso dell'evoluzione, una sorta di passaportino: molecole sulla sua superficie, che aprono la barriera ematoencefalica.

Si comincia con i topi

In esperimenti con i topi, il ricercatore del Life Science Inkubator di Bonn ha dimostrato che le capsule iniettate nel sangue si ritrovano successivamente solo nel cervello e non in altri organi. Ciò è molto importante, perché spesso i pochi agenti che raggiungono il cervello, si

accumulano anche nel resto del corpo e causano indesiderati effetti collaterali. Entro due anni dovrebbero partire i primi test sull'uomo.

Il team di Andrea Orthmann presso il Max-Delbrück-Center di Berlino, a sua volta, ha introdotto il Mitoxantrone, farmaco contro il cancro, nel cervello dei topi. Per questo, i ricercatori hanno utilizzato un piccolo peptide, chiamato Angiopep, come lasciapassare per le loro capsule. Le cellule della barriera ematoencefalica non lo bloccano.

“Trojan Horse Liposomi” sono chiamate dai ricercatori le capsule usate per superare la barriera. Con un trucco simile, la società canadese AngioChem ha infiltrato farmaci nel cervello. La prospettiva di meglio affrontare in questo modo gravi difetti enzimatici ereditari, come nella malattia di Gaucher, è valsa all'azienda farmaceutica Glaxo Smith Kline un finanziamento di 300 milioni di dollari. Con la società statunitense Geron, i canadesi testano la loro tecnologia anche in un avanzato studio su metastasi cerebrali da carcinoma della mammella e pazienti affetti da tumore del polmone.

Il lato negativo di queste tecniche di lasciapassare e di packaging risiede nel fatto che ogni nuova combinazione di sostanze attive deve venire nuovamente testata in studi approfonditi. McDannold vorrebbe quindi aprire la porta a qualsiasi farmaco senza ulteriori aiuti e si concentra su una scoperta degli anni Sessanta, che non è stata poi sviluppata. Nel trattamento a ultrasuoni di animali da esperimento era allora usata come

sostanza di prova per il passaggio della barriera ematoencefalica, il colorante blu.

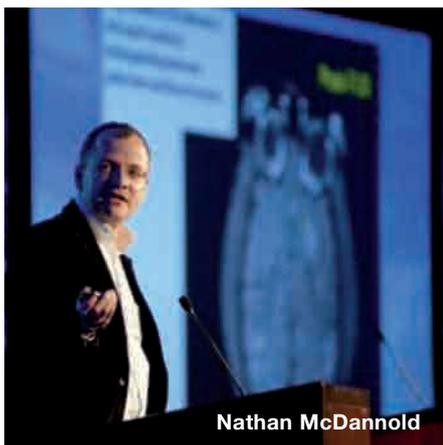
A quanto pare, la barriera di sicurezza del cervello si può superare con intensi impulsi a ultrasuoni. «Ciò è possibile, ma il controllo non è semplice», riconosce McDannold. In effetti, spesso, gli ultrasuoni ad alta intensità hanno causato danni permanenti ai tessuti.

Un progresso costante

Solo nel 2000 si è verificata una svolta mediante l'impiego di microcapsule riempite di gas (microbolle), che vengono utilizzate per esami ecografici regolari come rafforzamento di contrasto, perché iniettati in gran numero nel sangue riflettono bene le onde. Per esempio, si possono rappresentare i ventricoli con precisione. Il grande vantaggio delle microbolle nel caso della barriera ematoencefalica consiste nel fatto che è sufficiente una bassa intensità di ultrasuoni per eccitare le bolle di gas e quindi ottenere l'effetto di apertura senza produrre effetti collaterali.

Come ciò si verifichi è difficile dire. «In un primo momento ho pensato di avere forato le membrane dei vasi sanguigni», dice McDannold. L'esame al microscopio elettronico ha mostrato, tuttavia, che le cellule rimangono intatte. Probabilmente la stimolazione delle microbolle disturba i controlli di frontiera tanto che le sostanze sono lasciate passare senza permesso. La via al cervello rimane aperta per diverse ore, un tempo sufficiente per permettere il passaggio dei farmaci.

Ma è giusto chiedersi se per quella via non potrebbero introdursi anche batteri, virus o sostanze dannose. «Naturalmente, ce lo siamo chiesto», dice McDannold, «ma nei test iniziali nei topi e scimmie macaco, i ricercatori non hanno notato «effetti collaterali». A seguito di test effettuati con successo su animali, la società medicotecnologica statunitense InSightec nel 2013 dovrebbe avviare i primi test su pazienti con tumori cerebrali. «Il grande vantaggio della nostra tecnica è che possiamo portare i farmaci nel cervello, ma solo dove il tumore è presente, perché possiamo utilizzare ultrasuoni focalizzati». ■



Nathan McDannold

