

Da 20 anni fanno le **endoscopie** in modo non invasivo. Ora le “pillole intelligenti” dispensano **farmaci** e monitorano la **salute** del corpo in tempo reale

di Vito Tartamella

**PRONTA DA INGERIRE**

Una capsula per endoscopia: esiste da più di 20 anni, ma in Italia è poco diffusa perché molte Regioni non hanno tariffato la prestazione e manca personale addestrato.

# Il mondo delle

# PILLOLE SMART

**C'**è “Vibes” che, arrivata nello stomaco, vibra per mezz'ora, cancellando la fame: potrebbe rendere più facili le diete. Un'altra, “VM”, monitora il paziente dall'interno del corpo, segnalando via radio se smette di respirare. E “Capsulight” potrà curare la gastrite senza antibiotici: sparerà fasci di luce Led capaci di uccidere i batteri patogeni.

Sono le nuove “pillole intelligenti” (smart pills o sensori ingeribili), quelle, cioè, che includono parti elettroniche e meccaniche. Questi dispositivi, chiamati “microelettromeccanici” (Mems), esistono già da quasi 70 anni. Ora, grazie ai progressi della miniaturizzazione, hanno fatto passi da gigante. Non si limitano, infatti, a diagnosticare le malattie, come fa, dal 2001, la capsula endoscopica, dotata di fotocamere capaci di scattare migliaia di foto dell'intestino. Ora le pillole intelligenti riescono anche a curare, veicolando le medicine nell'apparato digerente. Come nel film “*Il viaggio allucinante*” che nel 1966 immaginava di rimpicciolire un sottomarino per entrare nelle arterie e curare una persona dall'interno.

Negli ultimi 23 anni, l'endoscopia con videocapsula «è diventata il metodo investigativo di prima linea per il sospetto sanguinamento dell'intestino tenue. Ma è utile anche per la diagnosi del morbo di Crohn e per rilevare tumori. E il suo futuro è luminoso», scrive David Ralph Cave, gastroenterologo dell'università del Massachusetts, in uno studio di revisione su “*Frontiers in Robotics and AI*”.

**NEI SEGRETI DELL'INTESTINO**

Secondo Grand View Research, il mercato mondiale dell'endoscopia a capsula, 537 milioni di dollari nel 2023, crescerà di quasi il 10% annuo fino al 2030. «L'aumento della popolazione anziana fornirà una solida piattaforma di crescita: l'invecchiamento aumenta il rischio di disturbi gastrointestinali» e le pillole sono meno invasive rispetto all'endoscopia.

Al di là di alcuni limiti operativi (vedi più avanti), le pillole intelligenti stanno aprendo nuove prospettive nella ricerca, avventurandosi in quei 6 metri dell'intestino tenue così importanti per la nostra salute, ma per buona parte inesplorati: l'endoscopia tradizionale, quella con tubo flessibile, ne raggiunge solo la parte iniziale. Perciò l'intestino tenue è considerato una delle ultime “scatole nere”: «Conoscere meglio l'ambiente chimico dell'intestino (gas e batteri del microbiota) potrebbe aiutarci a prevenire le malattie identificando i fattori che causano l'infiammazione prima che produca sintomi gravi» dice Timothy Lu, docente di bioingegneria al MIT di Boston. Qui c'è il MechE (Department of Mechanical Engineering), uno dei laboratori più attivi al mondo insieme all'Healthcare Mechatronics Laboratory della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa. ▶

Science Photo Library/Agf



### SOTTO CONTROLLO

Un medico guarda le immagini inviate da un endoscopio a capsula ingerito da un paziente: ogni esame produce 50mila foto. La intelligenza artificiale aiuta a studiarle.

## In sperimentazione una capsula che dispensa farmaci per un mese: aiuterà a rispettare le **terapie croniche**

Ma com'è lo scenario oggi e che cosa possiamo attenderci? Di endoscopi a capsula oggi esistono 6 modelli molto simili fra loro (v. *infografica a lato*). Ad essi si aggiungono due sensori di aderenza ai trattamenti farmacologici, ovvero pillole che rilevano se il paziente ha assunto una medicina. La "Hemopill" segnala in tempo reale i sanguinamenti nell'apparato digerente.

### DAGLI ASTRONAUTI ALL'ENDOSCOPIA

Infine "eCelsius", pillola capace di misurare la temperatura corporea dall'interno: è il sensore più vecchio. Il primo risale al 1957, in Svezia: l'ingegnere Ralph Stuart MacKay e il biochimico Bertil Jacobson inventarono infatti una "endoradiosonda", una compressa lunga 2,8 cm e del diametro di 0,9 cm capace di rilevare la temperatura corporea grazie a un transistor e una batteria. Il dispositivo poteva dare misure più attendibili sul metabolismo, e gli autori pensavano di usarla anche come "macchina della verità", ritenendo che le bugie aumentassero il calore corporeo. Altri laboratori progettano capsule simili, per monitorare soldati o palombari, ma nessuno le sperimentò sull'uomo. La prima pillola usata nella pratica clinica fu finanziata dalla Nasa e inventata nel 1988 da Protagoras Cutchis, Jeffrey Lesho e Arthur Hogrefe della Johns Hopkins University: conteneva un sensore di temperatura a cristalli di quarzo. Nel 1991 fu usata per monitorare gli astronauti sullo Space Shuttle.

L'idea di creare un endoscopio ingeribile risale invece all'inizio degli anni '80. Venne a due israeliani: un ingegnere elettronico dell'esercito, Gavriel Iddan, e un gastroenterologo, Eitan Scapa. Costruirono un endoscopio deglutibile con una videocamera, ma consumava molta energia e aveva bisogno d'un sottile cavo in fibra ottica per inviare le immagini, al ritmo di 10 minuti per ciascuna. Il progetto fu accantonato. Nel 1993 Iddan spezzò il sistema in due parti, per risparmiare spazio ed energia: una capsula con la fotocamera e l'antenna, e un registratore di immagini

sull'addome del paziente. Ma il sensore della videocamera, un Ccd (dispositivo ad accoppiamento di carica) era ingombrante e consumava troppo. E le lampadine nella capsula emettevano una luce debole.

Anni dopo, però, furono inventati nuovi sensori ottici, i Cmos (semiconduttori a ossido di metallo complementare), più sensibili e meno energivori. E le luci Led diedero un'illuminazione efficiente e a basso consumo. Così nel 1999 Scapa e Iddan, insieme al gastroenterologo britannico Paul Swain, fondarono in Israele la Given Imaging. La capsula fu testata da Swain: ingoiò la pillola, mentre gli altri tenevano gli occhi incollati sul monitor. Ma per più di 3 ore la capsula rimase bloccata nel suo stomaco. Scapa dovette usare un endoscopio per spostarla nel duodeno e vederne così le immagini. Nel 2011 la Fda, l'ente regolatore degli Usa, autorizzò l'uso della capsula; nel 2014 la Given Imaging fu acquistata da Medtronic per 860 milioni di dollari, e oggi è tra i leader di mercato con la PillCam.

L'esordio, tuttavia, mise a nudo un limite dell'endoscopia a capsula: il rischio di ritenzione, che si verifica oggi nel 2% dei casi. La casistica si è ridotta perché sono stati identificati i fattori di rischio e si usa una capsula di prova solubile prima dell'esame (v.  *riquadro in ultima pag.*).

### I LIMITI: MOTO PASSIVO E NIENTE BIOPSIE

Oggi la tecnologia è rivoluzionata dall'intelligenza artificiale (IA). Gli esami con l'endoscopia a capsula producono oltre 50mila immagini e richiedono 3 ore per essere lette: l'IA accorcerà i tempi e potrà rilevare lesioni visibili in pochi fotogrammi. Ma la capsula ha due grossi limiti rispetto all'endoscopia tradizionale: non è manovrabile e localizzabile, e non consente interventi. Non può cioè prendere un campione di tessuto per fare biopsie, né rimuovere polipi intestinali.

Le capsule infatti si muovono passivamente, sospinte dalla ▶

## LE PILLOLE INTELLIGENTI IN USO

### ENDOSCOPI

- Pillcam (Medtronic, Usa) 1**
- Mirocam (Intro Medic, rep. Corea) 2**
- Endocapsule (Olympus, Giappone) 3**
- Capsocam + (Capsovision, Usa) 4**
- Omom (Jinshan, Cina) 5**
- Navicam (Anx robotics, Usa) 6**

Le capsule endoscopiche pesano da 2 a 6 g e sono grandi quanto una pillola vitaminica. Montano 1-2 fotocamere (Capsocam ne ha 4, con un campo di visione a 360°) con cui scattano immagini dello stomaco e dell'intestino, trasmesse a un sensore esterno (un ricevitore a cintura o un cerotto con elettrodi).

Olympus, Jinshan e Anx robotics hanno sviluppato un sistema per guidare la capsula dall'esterno usando campi magnetici.

### SENSORI DI ADERENZA AI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

- Id-Cap (EteckRx, Usa) 7**
- Abilify MyCite (Otsuka, Giappone) 8**

Queste capsule segnalano se un paziente ha assunto un farmaco. Id-Cap è una capsula con un sensore: si inserisce il farmaco nella capsula e quando arriva nello stomaco trasmette un segnale radio a uno smart watch. Abilify è una ompressa di aripiprazolo (per il trattamento della schizofrenia) con un sensore grande come un granello di sabbia: segnala l'assunzione del farmaco a un ricevitore indossabile.

### SENSORI DI TEMPERATURA

- eCelsius (BodyCap, Francia) 9**

Misurano la temperatura corporea interna grazie a un sensore alimentato da una piccola batteria

### SENSORI DI SANGUINAMENTO

- Hemopill (Ovesco, Germania) 10**

Un sensore ottico rileva sanguinamenti nello stomaco o nei tratti superiore e medio dell'intestino.



## PILLOLE IN FASE DI TEST SULL'UOMO

### Rilascio di farmaci

#### NAVICAP (Biora therapeutics, Usa)



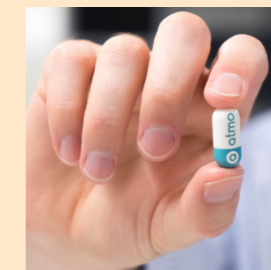
Quando la capsula arriva nel colon (riconosciuto dal riflesso delle luci Led sulle pareti dell'intestino), rilascia il farmaco contro le infiammazioni, contenuto in un micro serbatoio.

#### LYNX (Lyndra therapeutics, Regno Unito)



La capsula, una volta nello stomaco, si dissolve, e si apre a forma di stella: i suoi 6 bracci contengono il principio attivo. Questa forma blocca il suo passaggio nel piloro. Terminato il dosaggio, i bracci si dissolvono. Utile per terapie croniche (Hiv, Alzheimer, diabete, epilessia).

### Monitoraggio dei gas



#### ATMO-GAS (Atmo Biosciences, Australia)

La capsula ha sensori per rilevare i gas (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>) nell'intestino, utili a diagnosticare vari disturbi. I sensori sono sigillati in una membrana che consente l'ingresso del gas ma non dei succhi digestivi. La capsula trasmette i dati a un ricevitore indossabile.

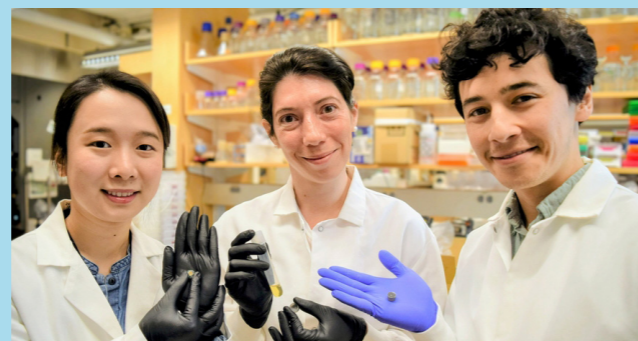
#### RANIPILL (Rani therapeutics, Usa)



Quando la capsula arriva nell'intestino crasso (rilevato in base al pH), il rivestimento esterno si dissolve: una reazione chimica spinge un ago solubile nella parete intestinale, dove è rilasciato il farmaco. Usata per il trattamento di tumori, diabete e altre malattie croniche



## PILLOLE TESTATE SU ANIMALI



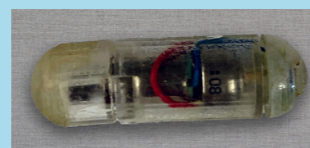
### MONITORAGGIO DEI GAS - MIT, 2023

La pillola contiene batteri che emettono luce quando rilevano l'ossido nitrico e i sottoprodotti dell'idrogeno solforato, mediatori dell'infiammazione intestinale. I circuiti elettronici della pillola convertono la luce in un segnale wireless trasmesso a uno smartphone.



### STIMOLAZIONE DELLA FAME - MIT, 2023

La capsula, "Flash" è rivestita con un filo d'oro: le scanalature assorbono il fluido dello stomaco, in modo che il filo possa stimolare elettricamente i recettori dello stomaco che inducono il rilascio di grelina, l'ormone che dà la sensazione di fame. Potrebbe essere utile per l'anoressia.



### CONTROLLO DELL'APPETITO MIT, 2023

Quando la pillola "Vibes" raggiunge lo stomaco, i fluidi gastrici attivano un circuito elettrico: la capsula vibra per 30 minuti, stimolando i nervi dello stomaco che danno la sensazione di pienezza. Gli animali su cui è stata testata hanno mangiato il 40% in meno.

### MONITORAGGIO DELLA RESPIRAZIONE - MIT, 2023

La pillola, "VM", funziona monitorando le vibrazioni del corpo associate alla respirazione e al battito del cuore. La pillola può rilevare la frequenza cardiaca e segnalare in tempo reale se una persona smette di respirare dall'interno del tratto digestivo.

## Una capsula italiana può uccidere i batteri della gastrite grazie a **luci Led**

peristalsi (la contrazione dei muscoli intestinali): impossibile guidarle in una zona precisa. Così sono stati fatti diversi tentativi per dotare le capsule d'un sistema di locomozione: zampette, flagelli o eliche. Funzionano, ma assorbono più energia, e batterie più potenti sarebbero più ingombranti.

Per aggirare questi ostacoli, di recente alcune capsule incorporano un magnete, in modo da essere manovrate (o ricaricate) con un campo magnetico esterno. Ma il sistema necessita di un grande magnete con cui guidarle.

Più complicato dotare le capsule di un sistema per raccogliere campioni di tessuto da esaminare: «La sfida è miniaturizzare i componenti meccanici: "spazzole" per campionare il tessuto in maniera selettiva, e un serbatoio ove custodire i campioni senza contaminarli per una successiva analisi», racconta Gastone Ciuti, responsabile scientifico dell'Healthcare Mechatronics Laboratory di Pisa. «Sono stati realizzati prototipi ingegnosi: ora è necessario dimostrarne l'efficacia in ambito clinico».

### DISPENSATRICI DI FARMACI

Questo limite è uno dei fattori che limitano l'uso delle smart pill. «In Italia si fanno circa 7.500 endoscopie a capsula l'anno» dice Luca Elli, gastroenterologo al Policlinico di Milano. «E' una media bassa rispetto al resto d'Europa perché diverse regioni, soprattutto al Sud, non hanno tariffato la prestazione o non hanno personale addestrato. L'attrezzatura per l'esame costa sui 20mila euro, e la capsula ingeribile sui 500». I costi elevati sono un altro limite: «Una cura con Abilify MyCite, compressa

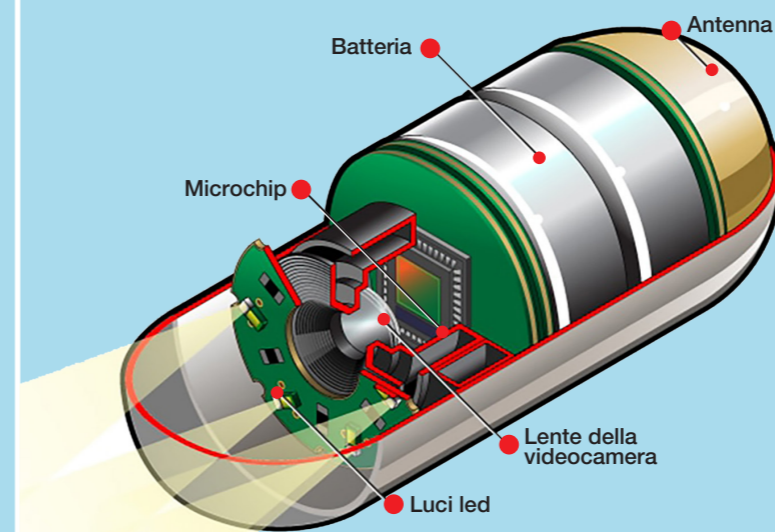
con sensore che ne segnala l'assunzione, costa 1650 dollari al mese contro i 20 dollari della normale terapia: perciò non si è diffusa» aggiunge Eugenio Santoro, responsabile dell'Unità per la Ricerca in sanità digitale dell'Istituto Mario Negri di Milano.

Nel frattempo, le smart pill puntano su nuovi campi d'applicazione, come il rilascio mirato di farmaci. Le medicine per la cura dell'intestino hanno rivestimenti che resistono al pH acido dello stomaco; ma quando arrivano all'intestino, le reazioni chimiche riducono la loro disponibilità all'1%. Ecco perché sono in fase di test sull'uomo Navicap e Ranipill, che portano i farmaci direttamente nell'intestino senza dispersioni grazie a sistemi elettronici (v. riquadro alla pag. precedente).

L'università di Firenze e la Scuola Sant'Anna hanno brevettato invece una capsula che eroga una terapia senza antibiotici per chi soffre di infezioni da *Helicobacter pylori* allo stomaco: "Capsulight". Emette per 20 minuti una luce Led a tre colori, che uccide i batteri patogeni. Un sensore di pH fa disattivare la capsula quando arriva nell'intestino, per non eliminare i batteri benefici del microbiota. Test in vitro hanno dimostrato un'efficacia del 97%. Ora i ricercatori cercano fondi per testarla sull'uomo: con 4 capsule e 8 giorni di trattamento si potrebbero eradicare i batteri senza farmaci.

E oggi le pillole intelligenti potrebbero risolvere un problema

## COME SONO FATTE



La capsula per endoscopia, grande quanto una pillola vitaminica, contiene una minuscola fotocamera che scatta foto dell'interno del tratto digestivo. Va presa a digiuno, dopo aver assunto un lassativo la sera precedente. La capsula impiega circa 8 ore per viaggiare attraverso il corpo e può catturare più di 50.000 immagini. Per 4 ore dall'assunzione non si

può mangiare. Le immagini vengono trasmesse a un registratore tramite sensori attaccati al corpo con elettrodi o un ricevitore a cintura. Questi dati possono aiutare un gastroenterologo a vedere e diagnosticare una varietà di condizioni gastrointestinali, come polipi, ulcere e sanguinamento. Dopo l'esame la capsula finisce nel Wc.

## I RISCHI

| cm | 1,2 cm                                       | 1,5 cm  | 3,2 cm   |
|----|--|---|--|
| 5  | Lunghezza massima di una compressa standard. | Lunghezza massima di una capsula standard. Casi di ostruzione: 85 su 4,4 miliardi | Lunghezza massima di una capsula endoscopica. Casi di ritenzione: 2% |
| 4  |  |   |  |
| 3  |  |   |  |
| 2  |  |   |  |
| 1  |  |   |  |
| 0  |  |   |  |

Il rischio di ritenzione è una delle maggiori complicanze dell'endoscopia capsulare. Si verifica quando il paziente non riesce a espellere la capsula entro 14 giorni. In metà dei casi è necessario un intervento chirurgico per rimuoverla; nel 26% dei casi si riesce attraverso procedura endoscopica. Oggi i casi di ritenzione si sono

molto ridotti perché sono stati identificati i fattori di rischio, fra cui diabete con neuropatia, morbo di Crohn diverticolosi, uso di antinfiammatori. Per verificare la procedibilità dell'esame oggi si usa una "capsula di pervietà": è grande quanto la capsula endoscopica, e si può localizzare con la radiografia; se incontra un ostacolo si scioglie entro 30 ore.

annoso: garantire l'assunzione regolare dei farmaci ai pazienti che soffrono di malattie croniche (diabete, epilessia, Alzheimer). Solo negli Usa il mancato rispetto delle prescrizioni contribuisce a 125mila morti evitabili e al 50% dei fallimenti terapeutici, con un costo di oltre 100 miliardi di dollari l'anno.

### DALLA MALARIA ALLA FAME

Per evitare questi rischi, un bioingegnere del Mit, Giovanni Traverso, ha inventato Lynx, una capsula con principio attivo a lento rilascio. Per evitare che la pillola sia digerita fin dal primo giorno, essa, una volta nello stomaco, si apre a forma di stella con 6 braccia impregnate del farmaco. La forma consente il passaggio dei cibi e dell'acqua, ma blocca il dispositivo nello stomaco. «Il piloro, l'orifizio d'uscita dello stomaco, è largo 2 cm, quindi la stella doveva essere più larga» racconta Traverso. «In più lo stomaco comprime il cibo nel digerirlo, perciò abbiamo sviluppato materiali in grado di resistere alle compressioni. Ma i segmenti di cui è fatta la stella si dissolvono subito nell'intestino senza causare ostruzioni». Così, per seguire una terapia basterà prendere una capsula alla settimana o al mese. La società britannica Lyndra therapeutics, fondata da Traverso, ha ricevuto finanziamenti per 260 milioni di dollari (anche dalla Fondazione Bill&Melinda Gates) e sta facendo i primi test sull'uomo. Lynx

potrebbe anche aiutare a sconfiggere la malaria. Per sterminare le zanzare che la diffondono, infatti, tutti i residenti di un'area devono assumere ogni giorno l'ivermectina, un antiparassitario che uccide gli insetti che pungono chi l'ha presa. Somministrare il farmaco in una sola dose renderebbe più facile la bonifica.

Promettente anche l'uso delle pillole intelligenti per monitorare i gas intestinali prodotti dalle infiammazioni. Questi gas hanno vita breve: sapere con precisione dove si sviluppano è fondamentale per diagnosticare una malattia. Una capsula, Atmo-gas, è in sperimentazione sull'uomo: misura le concentrazioni di idrogeno e CO<sub>2</sub>. Di recente il Mit ha creato una capsula che contiene batteri speciali: in presenza di gas emettono luce, trasformata poi in un segnale radio.

E Traverso ha inventato due smart pill per la fame: una, "Flash", la innesca, stimolando con mini scariche elettriche i recettori dello stomaco che producono grelina, l'ormone dell'appetito. E un'altra, "Vibes", la spegne vibrando per 30 minuti: i maiali su cui è stata testata hanno mangiato il 40% in meno. Se le due pillole funzioneranno sull'uomo, potrebbero rivoluzionare le diete. «L'importante», avverte Santoro «che questi nuovi dispositivi siano supportati da studi che ne dimostrino la sicurezza, l'efficacia e la sostenibilità su ampia scala. Anche rispetto alle terapie già esistenti». **F**