



## Agenda **Digitale**

### **La retina artificiale: come le nanotecnologie possono ridarci la vista**

Inizierà nei prossimi 3-4 anni la sperimentazione sull'uomo della retina artificiale liquida nata dalla collaborazione tra il Center for Nano Science and Technology dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Milano e il Center for Synaptic Neuroscience and Technology dell'IIT di Genova. Come ci si è arrivati e le prospettive

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità sono 2,2 miliardi le persone al mondo che soffrono di **patologie agli occhi**. Tra questi c'è anche chi soffre di **retinite pigmentosa e degenerazione maculare**, entrambe malattie che portano alla progressiva degenerazione dei fotorecettori della retina, causando cecità.

Sono questi i dati che dieci anni fa ci hanno fatto riflettere e spinto a collaborare per individuare **una soluzione tecnologica** d'avanguardia. Ognuno di noi nei propri laboratori stava lavorando ad un pezzo di quella che poi sarebbe diventata **la prima retina liquida artificiale**, ma ancora non lo sapevamo.

### **Come siamo arrivati alla prima retina liquida artificiale**

La retina è composta da fotorecettori neuronali, neuroni chiamati coni e bastoncelli capaci di captare i segnali luminosi e di trasformarli in segnali elettrici diretti alle cellule gangliari della retina e quindi al cervello attraverso il nervo ottico. Nel caso delle due malattie sopracitate, quando lo stimolo luminoso arriva alla retina, non viene captato e dunque la vista è compromessa.

Al **Center for Nano Science and Technology** dell'Istituto Italiano di Tecnologia di **Milano** studiamo nuovi materiali e le loro applicazioni. In particolare, cerchiamo di trasformare la luce in energia mediante materiali organici, che hanno composizione e struttura chimica simile a quella di molte biomolecole mediante questi materiali. Al **Center for Synaptic Neuroscience and Technology** dell'IIT di **Genova**, studiamo il funzionamento dei neuroni e la patogenesi delle malattie neurologiche.

Un giorno, complice un meeting che ci ha visto tra i partecipanti, abbiamo trovato **il punto di incontro** fra i nostri due mondi: trasformare una cella fotovoltaica in uno stimolatore di neuroni impiantabile nell'occhio malato a sostituzione dei fotorecettori degenerati.

Da lì il percorso è stato lungo e non privo di ostacoli, ma caratterizzato da ottimi e incoraggianti **riconoscimenti** dal mondo scientifico.

### **Lo studio pubblicato su Nature Materials**

Nel 2017 abbiamo pubblicato su **Nature Materials** (16, 681-689) lo studio sul modello di **retina artificiale planare**. Si trattava di una **protesi** composta da un doppio strato di polimeri organici alternativamente semiconduttore e conduttore, stratificati su una base di fibroina, una proteina che in natura costituisce la seta. Questo dispositivo era in grado di convertire gli stimoli luminosi in



un'attivazione elettrica dei neuroni retinici risparmiati dalla degenerazione. In questo modo la stimolazione luminosa dell'interfaccia provocava l'attivazione della retina priva di fotorecettori, mimando il processo a cui sono deputati i coni e bastoncelli presenti nella retina sana.

Il modello di retina planare è stato in grado di ripristinare il riflesso pupillare, le risposte corticali elettriche e metaboliche agli **stimoli luminosi**, la capacità di discriminazione spaziale e l'orientamento nell'ambiente guidato dalla luce. Questo importante recupero funzionale è rimasto efficace per oltre 10 mesi dopo l'impianto senza causare infiammazione a livello retinico o degradazione dei materiali costituenti la protesi.

### **Cosa rende questa retina artificiale diversa da tutte le altre**

I semiconduttori organici condividono molte caratteristiche con le bio molecole, e stabiliscono con il tessuto retinico un'interfaccia diffusa e quasi continua in cui la parte abiotica si fonde con quella biotica. Questa è la grande intuizione che ha reso il nostro lavoro diverso nel panorama delle protesi. **La protesi in semiconduttore organico**, a differenza di altri modelli utilizzati fino a quel momento come dispositivi in materiali metallici o a base di silicio, era leggera, flessibile e altamente biocompatibile, oltre che essere naturalmente sensibile alla luce visibile. Ma soprattutto, aveva una caratteristica unica: la capacità di stimolare la retina per solo **effetto fotovoltaico** dovuto alla luce ambiente, senza bisogno di amplificazione e quindi alimentazione elettrica esterna per funzionare. Data l'elevata incidenza di malattie che colpiscono la retina, infatti, sono numerosi i gruppi di ricerca in tutto il Mondo che stanno lavorando sullo sviluppo di retine artificiali; tuttavia, la strada percorsa per la maggiore è quella di utilizzare microchip in silicio o altri semiconduttori impiantati all'interno dell'occhio che necessitano di essere alimentati. Inoltre, a causa della curvatura della retina, una protesi planare può coprire solo una superficie molto piccola della retina, con conseguente marcata riduzione del campo visivo (visone a tunnel). L'impianto di una protesi planare è una soluzione invasiva che richiede una chirurgia complessa e per di più non risolutiva, visti i lievissimi miglioramenti dell'acuità visiva riportati in letteratura, senza un vero e proprio recupero della vista.

Proprio per garantire una qualità della vita maggiore ai pazienti oltre che migliori performance, i nostri studi sono proseguiti e nel 2020 abbiamo pubblicato sulla rivista internazionale **Nature Nanotechnology** (15, 698–708), l'evoluzione del modello di retina artificiale planare: il primo modello sperimentale di protesi di retina liquida, biocompatibile, ad alta risoluzione e microiniezzabile.

### **Gli sviluppi del progetto**

Il modello di "seconda generazione" è costituito da una sospensione acquosa di **nanoparticelle polimeriche fotoattive** realizzate *ad hoc* nei laboratori IIT, delle dimensioni di circa 1/100 del diametro di un capello: un esempio di applicazione delle nanotecnologie alla medicina. Abbiamo fabbricato in laboratorio nanoparticelle polimeriche simili a gomitoli che si comportano come minuscole celle fotovoltaiche, a base di carbonio e idrogeno, componenti fondamentali della biochimica della vita. La naturale stimolazione luminosa delle nanoparticelle provoca l'attivazione dei neuroni retinici risparmiati dalla degenerazione, mimando così il processo cui sono deputati i fotorecettori della retina nei soggetti sani.

Rispetto ad altri approcci già esistenti, la nuova natura liquida della protesi assicura interventi più brevi e meno traumatici che consistono in **microiniezioni delle nanoparticelle** direttamente sotto la retina, dove queste restano intrappolate prendendo il posto dei fotorecettori degenerati, oltre a



una maggior efficacia. Racchiudere i polimeri fotoattivi in piccole particelle di dimensioni inferiori ai fotorecettori, infatti, aumenta la superficie attiva di interazione con i neuroni retinici, permette di coprire agevolmente l'intera superficie della retina e di scalare la fotoattivazione a livello di singolo neurone.

## I risultati

I risultati sperimentali dimostrano che l'innovativa tecnica rappresenta una valida alternativa ai metodi utilizzati fino ad oggi per ripristinare la capacità fotorecettiva dei neuroni retinici preservandone la risoluzione spaziale e gettando basi solide per futuri studi clinici sull'uomo. Lo studio, che rappresenta lo stato dell'arte nell'ambito delle protesi retiniche, è il risultato della collaborazione con la Clinica Oculistica dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, diretta dalla dottoressa Grazia Pertile e vede coinvolti anche partner scientifici come l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova e il CNR di Bologna. La ricerca, inoltre, ha potuto contare sul supporto della Fondazione 13 marzo, Fondazione Ra.Mo., Rare Partners srl e Fondazione Cariplo.

Ci è stato chiaro fin da subito che, per realizzare il nostro obiettivo, ovvero quello di **sviluppare un dispositivo autorizzato all'uso nell'uomo**, avremmo dovuto fare quel salto che IIT caldeggia e ha come seconda missione accanto alla ricerca di base: il trasferimento tecnologico. La sperimentazione clinica prevede un iter complesso e costoso che richiede personale addetto e dinamiche che si aggiungono a quelle della ricerca in laboratorio, come la ricerca degli investitori, le valutazioni di sicurezza, di efficacia e durata dell'azione, le certificazioni di conformità, un mondo avulso dalle nostre competenze.

## La start-up Novavido

È così che nel maggio del 2021 è nata la **start-up Novavido S.r.l.**, integrata nell'incubatore G-Factor della **Fondazione Golinelli**, che grazie a un primo investimento di Alfasigma, Utopia SIS, Istituto David Chiossone e Club2021 di 1,4 milioni di euro – e a un secondo di circa 4,5 milioni allo scadere dei 24 mesi, legato al buon esito e all'implementazione del piano di ricerca e sviluppo, inizierà nei prossimi 3-4 anni la fase di sperimentazione sull'uomo della retina artificiale liquida.

La startup, che ha concluso un contratto di licenza per l'utilizzo dei 3 brevetti depositati durante le attività di ricerca di IIT e dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore, una volta che la tecnologia sarà validata nei primi test clinici, seguirà i pazienti dalle fasi preliminari alla riabilitazione finale e nel contempo continuerà l'attività di ricerca per l'ottimizzazione di questo trattamento e la messa a punto di altre soluzioni per affrontare la varietà di malattie neurodegenerative legate alla visione.

**Giovanni Manfredi**, ex ricercatore IIT esperto di nanomateriali, è il CEO di Novavido S.r.l. Noi, insieme a Grazia Pertile, siamo coinvolti come advisor scientifici. Questo ci permette di seguire da vicino lo sviluppo del prototipo pur non avendo un ruolo operativo nell'impresa. Il team inoltre, beneficerà della collaborazione di esperti dei laboratori di Alfasigma coordinati dal dr. Emilio Merlo Pich, direttore della Ricerca e Sviluppo di Alfasigma.

## Conclusioni

Siamo molto soddisfatti del percorso fatto fin qui, e di avere ora l'opportunità di trasformare la nostra idea in qualcosa di utile alle persone. Sappiamo che è difficile, per questo siamo onorati della fiducia che i soci hanno riposto nel nostro progetto. L'interesse suscitato e la caratura dei

soggetti coinvolti qualificano il progetto e aumentano le possibilità di successo. Novavido è un esempio di sinergia tutta italiana tra attori provenienti da diverse realtà che lavorano per uno scopo comune. È il risultato della collaborazione tra ricerca pubblica, ricerca industriale, sistema sanitario, esponenti del mondo imprenditoriale e finanziario e associazioni di pazienti. Ci auguriamo che la stretta collaborazione tra le molte parti in gioco porti in breve tempo a risultati concreti.