

Antonella Miglione^{§,1}, Ada Raucci^{§,1}, Stefano Cinti^{1,2}¹Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"²Gruppo Interdivisionale della Diffusione della Cultura Chimica, Società Chimica Italiana[§]Uguale contributo - Co-First
stefano.cinti@unina.it

SENSORI E BIOSENSORI: VERSO UN FUTURO DA INDOSSARE ED IMPIANTARE

Sensori e biosensori occupano sempre di più un posto rilevante nel nostro quotidiano. La ricerca in questo campo non può prescindere da un approccio multidisciplinare, che rappresenta la base per l'innovazione, ancor più se l'obiettivo sono i dispositivi indossabili ed impiantabili, i quali rappresentano il punto di svolta verso un monitoraggio in tempo reale, autonomo e connesso.

Oggigiorno è sotto gli occhi di tutti come la società non possa fare a meno di metodi di monitoraggio rapidi, a basso costo e semplici da utilizzare. Oltre a tutte le conseguenze terribili che la pandemia Covid-19 ha prodotto, c'è anche spazio per qualcosa di positivo: la centralità della verità scientifica e l'utilizzo da parte di tutti di dispositivi analitici portatili, detti "tamponi rapidi" (e non solo) [1]. La possibilità di monitorare la condizione di salute nei confronti di una specifica malattia, unita alla capacità di valutare l'efficacia delle terapie, rappresenta un'arma potentissima per la società, in modo da velocizzare gli interventi e rendere le decisioni più aderenti alle attuali criticità. Sono ormai lontani i tempi in cui gli unici esempi per descrivere un sensore o biosensore richiamaevano necessariamente le strisce per i diabetici o il test di gravidanza. Seppur questi due rappresentino ancora oggi dei capisaldi nel mercato sensoristico, la ricerca ha fatto passi da gigante in molti campi di applicazioni tra cui quelli biomedicale, ambientale e alimentare [2]. Sono sempre di più le aziende, gli spin-off universitari e le

start-up innovative che investono nello sviluppo di nuovi dispositivi portatili, in modo di consegnare al cittadino un vero e proprio laboratorio in una mano, trasportabile ovunque e utilizzabile da chiunque senza particolari competenze. Biopsia liquida, monitoraggio ambientale e conservazione dei prodotti alimentari rappresentano solo alcune delle necessità in campo sensoristico.

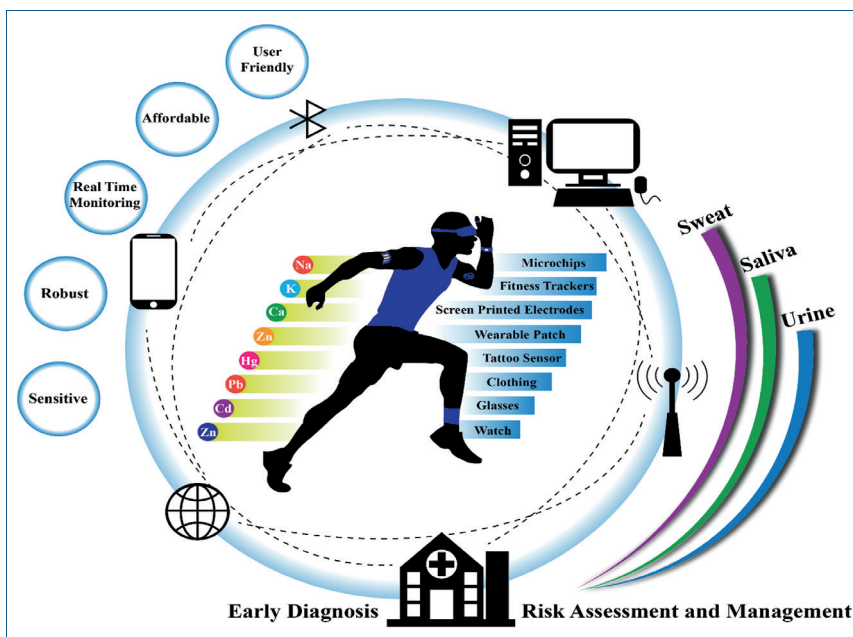


Fig. 1 - Esempio di monitoraggio indossabile [3]



Tuttavia le sfide aperte sono molteplici: su tutte ci concentreremo sulle tecnologie indossabili ed impiantabili.

Prendendo ispirazione dal successo che hanno, e continuano ad avere, gli *smartwatch*, la sfida del campo *wearable* è quello di fornire delle soluzioni che siano connesse alle attività delle persone, dando informazioni in tempo reale riguardo condizioni di salute, alimentazione, stress ecc. (Fig. 1).

Non solo alle persone, le tecnologie indossabili saranno anche rivolte allo sviluppo dell'agricoltura sostenibile e di precisione, monitorando la crescita delle piante, la loro salute e anche il livello di nutrienti [4]. I sensori indossabili non invasivi forniscono informazioni chiave sull'individuazione dei biofluidi che possono essere recuperati nell'epidermide per il monitoraggio della salute umana. Ad esempio, il monitoraggio dell'acido urico circolante nel sudore umano rappresenta un modo semplice e rapido per monitorare il rischio di gotta e iperuricemia. In particolare, un lavoro recente propone la realizzazione di un sensore elettrochimico indossabile a base microfluidica basato su un idrogel di polimero conduttivo PEDOT:PSS (poli 3,4-etilendioossotiofene:polistirene solfonato) per un rilevamento accurato e sensibile di acido urico nel sudore [5]. Il dispositivo microfluidico realizza validamente la

cattura del sudore in tempo reale, il polimero conduttivo con ampia superficie è dotato di un'ottima flessibilità, importante per applicazioni indossabili. Questo lavoro rappresenta il punto di partenza verso lo sviluppo di sensori indossabili ad alte prestazioni per monitorare biomarcatori, metaboliti e nutrienti e ottenere un monitoraggio sanitario in tempo reale per implementare un'assistenza sanitaria personalizzata. Gli effetti delle attività quotidiane sulle risposte fisiologiche del corpo richiedono anch'essi dei dispositivi indossabili che siano in grado di monitorare contemporaneamente i parametri metabo-

lici ed emodinamici. In un recente lavoro prodotto dal gruppo del Prof. Joseph Wang (UCSD, USA) è stato riportato per la prima volta un dispositivo non invasivo per il monitoraggio simultaneo della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca tramite trasduttori a ultrasuoni e di biomarcatori multipli tramite sensori elettrochimici [6] (Fig. 2).

È stato ottimizzato un sensore indossabile in grado di fornire resilienza meccanica e flessibilità, dimostrando un'adesione soddisfacente sulla pelle dei volontari, garantendo la rilevazione affidabile del glucosio nel fluido interstiziale e di lattato, caffeina

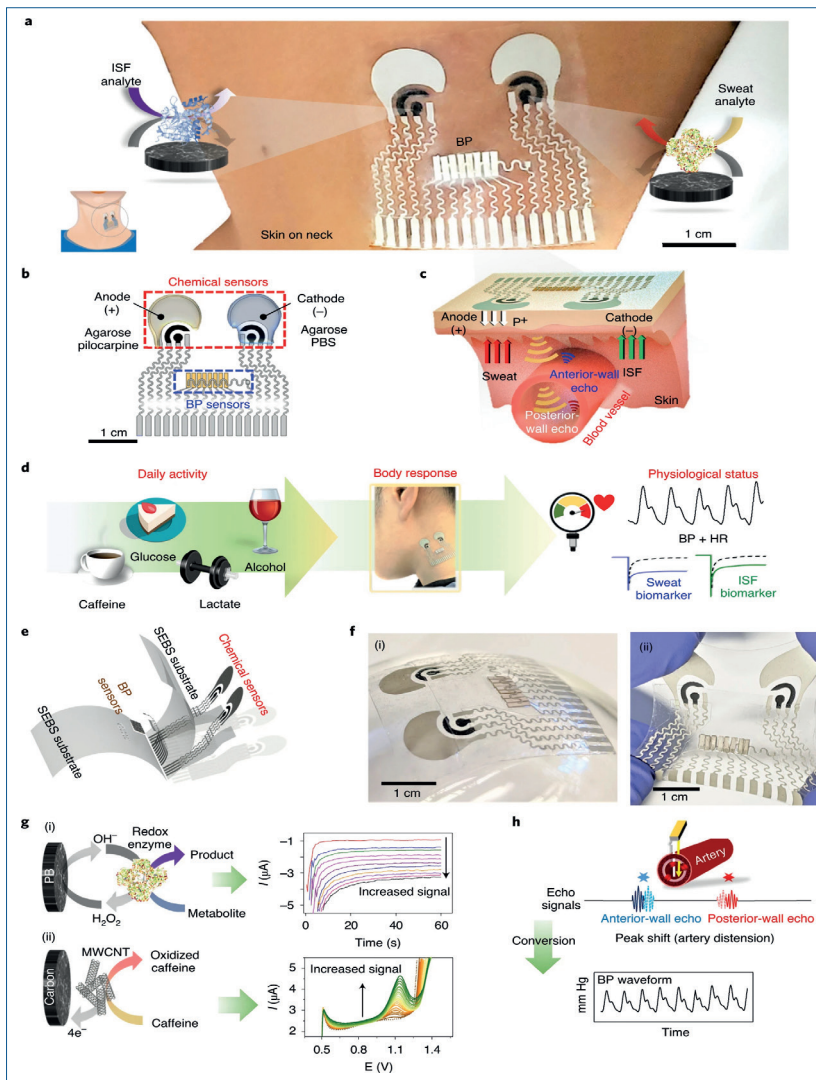


Fig. 2 - a) Illustrazione posizionamento del sensore, b) componenti del sensore, c) meccanismo del monitoraggio, d) esempio di attività individuali, e) strati del sensore, f) foto del sensore con degli sforzi meccanici applicati, g) meccanismo di rilevazione del target, h) generazione del segnale [6]

e alcool nel sudore, senza interferenze tra i singoli sensori. Nei volontari umani, il dispositivo ha mostrato gli effetti fisiologici dell'assunzione di cibo e dell'esercizio fisico; in particolare, ha evidenziato l'andamento del glucosio in seguito alla digestione degli alimenti, il consumo di glucosio tramite glicolisi, l'aumento della pressione sanguigna e la frequenza cardiaca, compensando l'esaurimento dell'ossigeno e la generazione di lattato. Come si vede, non si tratta solo di dispositivi che producono informazioni biochimiche. Infatti, la ricerca nel campo dei sensori indossabili non può prescindere dalle nuove tecnologie applicate al monitoraggio di parametri fisici. È il caso di un recente lavoro riportato da Chu e colleghi, all'interno del quale è stato presentato un sensore indossabile in grado di misurare simultaneamente sia la frequenza respiratoria sia la variazione di volume associata con alta precisione [7]. In particolare, si è dimostrato che è possibile rilevare sia la frequenza di respirazione che la variazione di volume utilizzando un sensore di deformazione indossabile monouso posizionato discretamente sull'addome e sulla gabbia toracica, semplicemente misurando lo sforzo locale della cassa toracica e dell'addome durante la respirazione. È stato evidenziato come entrambe le misurazioni siano risultate correlate alle rilevazioni effettuate mediante l'utilizzo di uno spirometro.

I vantaggi associati ai sensori indossabili dipendono principalmente dal fatto che sono leggeri, richiedono basse energie per il funzionamento e possono essere integrati con unità Bluetooth wireless: potranno essere utili nel monitoraggio di pazienti con malattie respiratorie croniche, rafforzando il concetto di telemedicina.

Anche la strada verso i sensori impiantabili rappresenta un'innovazione che consentirà, nei prossimi anni, di trasmettere continuamente informazioni sui valori vitali o sulle concentrazioni di biomarcatori nei fluidi corporei, permettendo ai medici di esaminare l'andamento delle malattie e l'efficacia terapeutica, o di monitorare l'attività cerebrale e anche l'attenzione verso i materiali biodegradabili è molto ricercata [8]. Tuttavia, le tecnologie attualmente disponibili incontrano ancora difficoltà con il funzionamento a lungo termine, la compatibilità e la possibilità di analizzare analiti in matrici/tessuti

complessi. Un esempio estremamente innovativo è il sistema messo appunto da un gruppo di ricerca cinese della Fudan University [9]. In questo caso, grazie all'utilizzo di un sensore elettrochimico impiantabile basato su nanotubi di carbonio (CNT) a parete multipla funzionalizzati e avvolti in fasci di fibre elicoidali, che imitano la struttura muscolare, è stato possibile monitorare *in vivo* diversi biomarcatori di malattie. Una delle principali problematiche dei sensori impiantabili è infatti rappresentata dalla discrepanza meccanica tra l'elettronica impiantata e i tessuti biologici, che possono portare a letture imprecise e danni ai tessuti a lungo termine. In questo caso la fibra impiantabile ha mostrato una buona biocompatibilità ed è stata ulteriormente modificata per adattarsi alle applicazioni *in vivo*, tra cui un sensore elettrochimico in grado di rilevare il glucosio. La sensibilità ($5,6 \text{ nA } \mu\text{M}^{-1}$) e il limite di rilevamento ($50 \text{ } \mu\text{M}$) superano di gran lunga quelle del glucometro commerciale rendendo questo sensore impiantabile adatto per molteplici applicazioni in biomedicina e sanità. Un'altra interessante applicazione dei sensori impiantabili è data dalla possibilità di monitorare, in tempo reale, le forze meccaniche sui tendini dopo la riparazione chirurgica che potrebbe consentire lo sviluppo di programmi riabilitativi personalizzati per i pazienti in via di guarigione. Tuttavia, lo sviluppo di dispositivi in grado di effettuare tali misurazioni è stato ostacolato dai severi requisiti di materiali biocompatibili e dalla necessità di sensori con prestazioni soddisfacenti. È stato realizzato un sensore di pressione e deformazione impiantabile con elevata sensibilità e tempi di risposta rapidi, ottenuto interamente con materiali biodegradabili, eliminando la necessità di un secondo intervento chirurgico per rimuovere il dispositivo [10]. Il sensore in questione è costituito da due elastomeri biodegradabili sviluppati e approvati per applicazioni di ingegneria biomedica. L'elevata sensibilità (vengono misurate con successo deformazioni fino allo 0,4% e pressioni fino a 12 Pa), la risposta rapida nel tempo e la biodegradabilità di questo sensore soddisfano i requisiti per il biomonitoraggio in tempo reale per la riabilitazione ortopedica. La ricerca futura consisterà nello sviluppo di un sistema wireless realizzato interamente con materiali biodegradabili, compreso

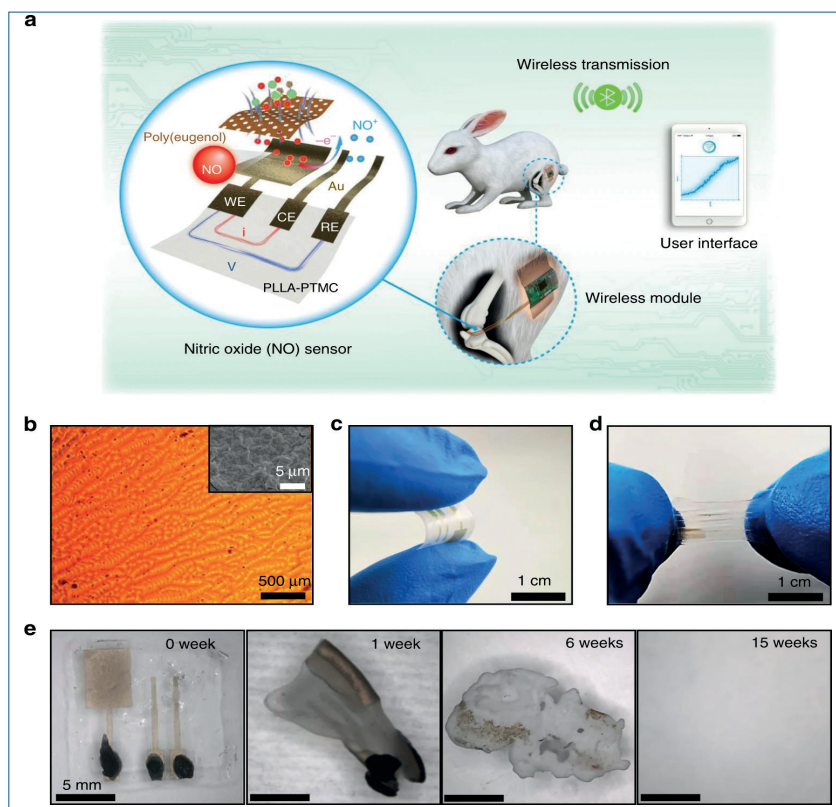


Fig. 3 - a) Illustrazione del sensore, dell'applicazione e del modo di trasferire i dati in modalità wireless, b) immagine di microscopia elettronica a scansione della morfologia dell'elettrodo, c, d) sensore sottoposto a sforzi meccanici, e) stato di degradazione del sensore nel tempo [11]

il circuito utilizzato per la trasmissione wireless dei segnali misurati attraverso la pelle. Tornando alle misure di parametri (bio)chimici, un sensore elettrochimico impiantabile, flessibile, degradabile e funzionante in modalità wireless per il rilevamento dell'ossido nitrico (NO) in tempo reale [11] è mostrato in Fig. 3.

Il monitoraggio in tempo reale dei livelli di NO in ambienti fisiologici gioca un ruolo essenziale nella neurotrasmissione, nelle risposte immunitarie, nei sistemi cardiovascolari, nell'angiogenesi, nel microcircolo, ecc. Il dispositivo in questione è costituito da un substrato biodegradabile (facilmente idrolizzato) flessibile ed estensibile, elettrodi a membrana ultrasottile in oro (Au) e una pellicola di poli(eugenolo) utilizzato come membrana selettiva biocompatibile. Il dispositivo ha mostrato un funzionamento in un ampio intervallo, con un limite di rilevamento molto basso, un tempo di risposta rapido ed elevata stabilità. Il tutto combinato con

una trasmissione dei dati con modalità wireless. Le prospettive future includono lo sviluppo di materiali di incapsulamento biodegradabili per garantire contatti elettrici durevoli e circuiti di controllo completamente impiantabili che possano essere alimentati in modalità wireless con antenne e/o batterie anch'esse biodegradabili.

La ricerca ha come obiettivo quello di migliorare la società: il benessere va inteso come una somma di tanti piccoli mattoncini e il mondo di sensori e biosensori, chimici e fisici, rappresentano uno di questi mattoncini. Il giovane gruppo **uninanobiosensors**, nato nel 2019 presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", ha come obiettivo quello di fornire delle soluzioni che siano all'avanguardia e che si adattino alle necessità della società in cui viviamo. I progetti di ricerca portati avanti sono molti, principalmente basati su architetture elettrochimiche e colorimetriche: il

punto di incontro è caratterizzato dallo sviluppo di metodologie portatili, di semplice utilizzo, che siano in grado di ridurre la distanza tra il laboratorio e il cittadino. Sensori cartacei per la determinazione di acidi nucleici in fluidi biologici, dispositivi per il monitoraggio della qualità e dell'efficacia dei farmaci in un contesto di terapie di precisione, tecnologie indossabili per valutare l'uso di pesticidi nei contesti agricoli, sensori impiantabili per il monitoraggio delle funzioni cerebrali, valutazione dell'inquinamento in siti poco accessibili... sono alcune delle linee di ricerca portate avanti nel gruppo. È necessario tenere in considerazione come l'avanzamento tecnologico focalizzato su sensori e biosensori non possa fare a meno di un contributo interamente multidisciplinare. Chimica, scienza dei materiali, ingegneria, biologia, neuroscienze, medicina, agraria ecc. sono solo alcune delle discipline necessarie per consentire un avanzamento tecnologico che sia robusto ed efficace.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Cinti, *Substantia*, 2020, **4**, 900, <https://riviste.fupress.net/index.php/subs/article/view/900>
- [2] A.P.F. Turner, *ECS Sens Plus*, 2022, **1**, 011601, <https://doi.org/10.1149/2754-2726/ac5523>
- [3] A. Faheem, S. Cinti, *Biosens. Bioelectron.*, 2022, **200**, 113904, <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113904>
- [4] Wearable Physical, Chemical and Biological Sensors Fundamentals, Materials and Applications, E. Morales-Narvaez, C. Dincer (Eds.), Elsevier, 1st Ed., 2022, <https://www.elsevier.com/books/wearable-physical-chemical-and-biological-sensors/morales-narvaez/978-0-12-821661-3>
- [5] Z. Xu, J. Song *et al.*, *Sens. Actuators, B*, 2021, **348**, 130674, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130674>
- [6] J.R. Sempionatto, M. Lin *et al.*, *Nat. Biomed. Eng.*, 2021, **5**, 737, <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00685-1>
- [7] M. Chu, T. Nguyen *et al.*, *npj Digital. Med.*, 2019, **2**, 8, <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0083-3>
- [8] N. Ashammakhi, A.L. Hernandez *et al.*, *Adv. Funct. Mater.*, 2021, **31**, 2104149, <https://doi.org/10.1002/adfm.202104149>
- [9] L. Wang, S. Xie *et al.*, *Nat. Biomed. Eng.*, 2020, **4**, 159, <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0462-8>
- [10] C.M. Boutry, Y. Kaizawa *et al.*, *Nat. Electron.*, 2018, **1**, 314, <https://doi.org/10.1038/s41928-018-0071-7>
- [11] R. Li, H. Qi *et al.*, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 3207, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17008-8>

Sensors and Biosensors: towards a Wearable and Implantable Future

Nowadays, sensors and biosensors are always present in our daily life. Research in this field cannot ignore a multidisciplinary approach, representing the basis for innovation, especially if wearable and implantable devices are the goals. It represents a turning point towards real-time, autonomous and connected monitoring.