

MISTRAL E LA BREATH ANALYSIS: DALLA RICERCA SCIENTIFICA AL NUOVO DEVICE

INTERVISTE A:

DONATO F. ALTOMARE

Professore ordinario di Chirurgia Generale presso l'Università degli Studi Aldo Moro di Bari

GIANLUIGI DE GENNARO

Docente del dipartimento di Biologia presso l'Università degli Studi Aldo Moro di Bari

DOMENICO GALETTA

Medico oncologo dell'Istituto Giovanni Paolo II di Bari

GIOVANNI GORGONI

Direttore Generale dell'Agenzia Regionale strategica per la Salute e il Sociale (AReSS Puglia)

FRANCESCA PORCELLI,

Dottoressa di ricerca in Chimica e product manager Mistral

BENVENUTI DAL TEAM MISTRAL, IL DEVICE PER LA BREATH ANALYSIS

QUESTA PUBBLICAZIONE NASCE CON L'INTENTO DI DIVULGARE I RISULTATI OTTENUTI IN TRE ANNI DALL'AVVIO DEL PROGETTO DI RICERCA "INSIDE THE BREATH", CLUSTER MULTIDISCIPLINARE FINANZIATO DALLA REGIONE PUGLIA, PER LA DIAGNOSI PRECOCE E NON INVASIVA ATTRAVERSO IL RESPIRO. SÌ, IL RESPIRO. PERCHÉ L'ESPIRATO UMANO, COME DEL RESTO DICEVA GIÀ IPPOCRATE, PADRE DELLA MEDICINA, DICE MOLTO E ALTRO ANCORA POTRÀ DIRE SULLO STATO DI SALUTE, GRAZIE AI PROGRESSI DELLA RICERCA SCIENTIFICA.

Il progetto Inside the Breath nasce nel 2017 dalla collaborazione fra Università degli Studi Aldo Moro di Bari e realtà aziendali pubbliche e private guidate da Predict, azienda capofila. **L'obiettivo è sviluppare un approccio diagnostico "smart"**, tale cioè da essere supportato da una "macchina" che, oltre a essere molto leggera, è a impatto zero sul paziente poiché la diagnosi avviene attraverso un semplice soffio. Al lavoro ci sono medici del **Policlinico di Bari** coordinati dal **Prof Donato Francesco Altomare** e docenti e ricercatori del dipartimento di Biologia, con la supervisione del professore **Gianluigi de Gennaro**. Il team multidisciplinare, impegnato negli studi in questo settore già da diverso tempo, ha dimostrato l'attendibilità dei risultati dell'analisi del respiro nella diagnosi precoce dei tumori, mettendo a disposizione delle aziende impegnate nel progetto il proprio know how. Lo sviluppo degli studi, la passione e la professionalità con cui sono stati condotti, hanno permesso in

questi anni di trasformare ciò che sembrava pura fantasia in realtà, portando la Puglia a diventare punto di riferimento nel settore.

L'analisi del respiro (Breath Analysis) ha dimostrato che nell'espriato umano sono presenti composti organici volatili (VOCs), ovvero tracce dei processi metabolici che avvengono all'interno dell'organismo per poi essere espulse attraverso l'espriazione: sono i VOCs a dare preziose informazioni sullo stato fisiopatologico dell'organismo.

La ricerca è stata indirizzata in primis alla diagnosi del carcinoma del colon-retto: in Italia la mortalità, purtroppo, è elevata anche per la difficoltà di diagnosticare in maniera tempestiva questa patologia, spesso asintomatica. Solo il 40 per cento della popolazione a rischio aderisce alle campagne di screening per la diagnosi del tumore coloretale: il restante 60 per

cento è scoraggiato dai test, quali la ricerca del sangue occulto fecale (esame peraltro piuttosto impreciso) e la colonscopia (molto invasiva, spesso dolorosa e anche costosa per il Servizio Sanitario Nazionale). La diagnosi precoce non invasiva è possibile attraverso la raccolta del respiro. Ed è in questo ambito che Predict continua il proprio impegno. Predict vuole integrare la tecnologia sviluppata per la raccolta dei campioni, con le migliori tecnologie di analisi dei VOCs e sviluppare software per l'analisi dei metaboliti gassosi presenti nell'espriato, per creare un database di breathomica e prototipizzare un approccio integrato per l'analisi del respiro.

Dal 2017 a oggi sono stati compiuti notevoli passi avanti e il sogno di ricercatori e medici è diventato concreto arrivando alla progettazione di Mistral, un campionatore un dispositivo per la raccolta della porzione alveolare del respiro basato sulla raccolta del respiro. Mistral è stato certificato come Dispositivo Medico secondo la direttiva CE 93/42 ed è quindi disponibile sul mercato.

Il device Mistral funziona in maniera molto semplice: è sufficiente che il paziente soffi all'interno del dispositivo affinché Mistral raccolga in una cartuccia l'espriato del paziente. Contestualmente il device raccoglie in una seconda cartuccia un campione dell'aria dell'ambiente circostante. Le due cartucce vengono inviate a un laboratorio specializzato, dove i campioni vengono analizzati e i risultati inviati in maniera au-

tomatica ai medici per la lettura e l'interpretazione.

In una prospettiva futura, attraverso il campionatore Mistral, è ragionevole sperare nella possibilità di diagnosticare qualsiasi malattia responsabile di alterazioni metaboliche. Ad oggi, la ricerca ha portato a identificare più di 3.400 composti organici volatili (VOCs).

Questa pubblicazione offre una panoramica sullo stato attuale della ricerca e sugli sviluppi nel futuro, attraverso il racconto diretto delle esperienze vissute da cinque scienziati: **Donato Francesco Altomare**, professore ordinario di Chirurgia generale dell'Università degli Studi Aldo Moro di Bari; **Gianluigi de Gennaro**, docente presso il Dipartimento di Biologia dell'Università degli Studi Aldo Moro di Bari; **Domenico Galetta**, oncologo dell'istituto Giovanni Paolo II di Bari; **Giovanni Gorgoni**, direttore generale dell'Agenzia Regionale strategica per la Salute e il Sociale (AReSS Puglia) e **Francesca Porcelli**, dottoressa di ricerca in Chimica, Product manager Mistral. Sono loro a dar voce e gambe a intuizioni, idee e studio. Sono i protagonisti della ricerca made in Puglia. Sono motivo di orgoglio. Motivo per il quale Predict intende proseguire nella ricerca.



TUMORE AL COLON RETTO: DIAGNOSI PRECOCE CON IL RESPIRO

NUOVA SFIDA SUL PIANO DELLA RICERCA PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE AL COLON RETTO, ATTRAVERSO IL RESPIRO: L'OBIETTIVO È INDIVIDUARE "SENSORI" IN GRADO DI RIVELARE SE I SOGGETTI SOTTOPOSTI ALL'ANALISI DELL'ESPIRATO SIANO A RISCHIO OPPURE NO, IN MANIERA NON INVASIVA E SMART. ESATTAMENTE COME AVVIENE PER L'ALCOL TEST. UNA SCOMMESSA CHE HA IL SAPORE DI UN'AUTENTICA RIVOLUZIONE IN AMBITO CLINICO E PROPRIO PER QUESTO VIENE SEGUITA CON ESTREMO INTERESSE DALLA COMUNITÀ SCIENTIFICA INTERNAZIONALE.



DONATO FRANCESCO ALTOMARE
Professore di Chirurgia Generale all'Università degli Studi di Bari Aldo Moro, tra i principali attori del progetto MISTRAL- Inside the Breath

Il gruppo di ricerca coordinato dal Prof. Altomare

Nella ricerca è impegnato il gruppo coordinato da Donato Francesco Altomare, professore ordinario di Chirurgia Generale all'Università degli studi di Bari Aldo Moro, tra i principali attori del cluster INSide the Breath e del Centro Regionale di Breath Analysis che ha sede a Bari (CerBA) ed è finanziato dalla Regione Puglia. Il CerBa è nato poco più di un anno fa, per effetto del protocollo d'intesa fra l'Ateneo barese, l'Agenzia Regionale Strategica per la Salute e il Sociale (AReSS Puglia) e l'istituto tumori Giovanni Paolo II di Bari. "Il Policlinico di Bari ha un ruolo attivo nel progetto di ricerca

in quanto si occupa del reclutamento dei pazienti, su base volontaria", spiega Altomare, figura medica di rilievo a livello nazionale e internazionale per la Chirurgia Generale e la Colonproctologia (tumore colon retto). "Il campionamento avviene nel rispetto dei protocolli etici definiti dai comitati: per la ricerca, al momento, la dimensione non può essere inferiore a cento persone per gruppo. In uno, ci sono i pazienti sani, nell'altro quelli per i quali è già disponibile la diagnosi relativa al tumore al colon retto. Una volta ottenuto il consenso, il personale medico procede con la raccolta dell'espriato prima dell'intervento chirurgico". Per le operazioni di campionamento del respiro, viene

impiegato il dispositivo Mistral, prodotto da Predict.

Il sistema diagnostico smart simile all'alcol test: zero impatto sui pazienti

"L'obiettivo da raggiungere è legato alla metodica per ottenere informazioni sicure sulla presenza nel respiro di molecole legate ai processi metabolici rilevanti ai fini della diagnosi del cancro colonrettale", prosegue Altomare. "Le molecole devono essere lette in modalità on line per fornire risposte secche, in termini diretti, ossia sì o no: sì, si tratta di pazienti a rischio di tumore al colon retto, oppure no, non si tratta di pazienti per i quali c'è tale rischio. Una lettura chiara, immediata e affidabile, quindi sicura, è possibile se e solo se si riescono a individuare o sviluppare sensori ad hoc". Sensori che devono essere in grado, appunto, di fiutare quel rischio e suonare come campanello di allarme, in maniera tempestiva, con impatto zero sui pazienti.

Il sistema diagnostico così descritto diventerebbe veloce ed efficace, smart per dirla usando un solo termine. "Per fare un parallelo, l'obiettivo finale è arrivare ad avere sensori che funzionano così come avviene per l'alcol test", dice Altomare facendo riferimento all'etilometro. "Tutto parte dal soffio: il dispositivo permette in pochi minuti di conoscere la quantità di alcol presente nell'aria espirata dalla persona sottoposta ad alcol test". Allo stesso modo, il gruppo di ricerca è impegnato nell'uso del campionatore Mistral, in grado di raccogliere in modalità controllata il respiro del paziente. Il paziente, infatti, espira nel boccaglio monouso fissato sul dispositivo. Mistral raccoglie il campione all'interno di una "provetta" estraibile, che sarà prelevata per essere inviata ai ricercatori per l'analisi e l'identificazione di un pattern di composti organici volatili (VOCs) collegabile a questa specifica patologia tumorale. Stando ai dati resi noti dall'Istituto Superiore di Sanità, la media nazionale di pazienti target che si sottopongono a screening per il cancro coloretale è pari al 42,6 per cento: in alcune regioni del Nord si riesce a superare il 60 per cento, mentre al Sud i numeri

sono ancora molto esigui, poiché a stento si arriva al 20 per cento. I limiti numerici dello screening possono essere spiegati tenuto conto delle modalità attualmente seguite per la diagnosi: dalla ricerca del sangue occulto fecale, alla rettosigmoidoscopia e alla colonscopia, esami invasivi e costosi. L'analisi del respiro, attraverso il dispositivo Mistral, non è invasiva, è rapida ed è anche economica.

La Regione Puglia e il finanziamento al Centro di ricerca CerBA

Il lavoro di ricerca ha ottenuto il finanziamento riconosciuto dalla Regione Puglia, già al momento della sottoscrizione dell'intesa: "I fondi coprono per lo più i costi necessari per l'assunzione di personale a contratto", dice Altomare. "Restano, invece, prive di copertura le voci di costo che si riferiscono al materiale di consumo, per ora a carico del dipartimento di Biologia dell'Università degli studi di Bari. Per quanto riguarda gli specializzandi di Chirurgia generale, c'è il massimo impegno nella consapevolezza dell'importanza della ricerca per la diagnosi precoce dei tumori".

Il progetto di ricerca in ambito Covid: la presentazione al Ministero

Accanto a questo progetto, ce n'è un altro concepito nei mesi dell'emergenza sanitaria per la diffusione del Covid 19: "È un argomento di stringente attualità e di estrema rilevanza in ambito sanitario ed è per questo motivo che abbiamo deciso di impegnarci nella ricerca, presentando un progetto al Ministero della Salute: l'obiettivo è verificare se nelle persone che sono risultate positive al Covid e che sono riuscite a superare l'infezione, ci siano o meno tracce metaboliche". Il Covid ha lasciato segni nell'organismo? E quali? Sono i due interrogativi principali attorno ai quali è stato imbastito il progetto di ricerca, nonostante non ci sia ancora una piena ripresa delle attività dei laboratori, per effetto di alcune prescrizioni imposte dal Governo necessarie per impedire la diffusione del virus.

INDIVIDUATO IL GRUPPO DI MOLECOLE PER IL MESOTELIOMA PLEURICO



Gianluigi de Gennaro, docente del dipartimento di Biologia dell'Università di Bari fa il punto sulla ricerca pubblicata sulla rivista internazionale *Cancers*

Il CerBA e i risultati della ricerca

“Nel respiro dei pazienti sottoposti a campionamento, la ricerca ha permesso di individuare un gruppo di dieci composti organici volatili, i cosiddetti VOCs, tra chetoni, alcani e idrocarburi metilati, in grado di discriminare tra pazienti con mesotelioma pleurico maligno (MPM) e persone sane”, spiega Gianluigi de Gennaro, presidente del CerBA, professore del Dipartimento di Biologia dell'Università degli studi di Bari, già attore del progetto “INSide the Breath”, cofinanziato dalla Regione Puglia, che ha portato allo sviluppo del campionario Mistral.

Il dispositivo della società Predict, è in grado di raccogliere in pochi minuti, campioni di respiro da analizzare in laboratorio. Il prof e i colleghi del Centro Regionale di Breath Analysis hanno cercato e trovato composti organici volatili che, rilevati in specifiche frequenze, sono collegabili al mesotelioma pleurico maligno.

Il centro regionale di Breath

Analysis è il risultato del protocollo d'intesa siglato il 29 aprile 2019 fra Università degli studi di Bari Aldo Moro, Agenzia Regionale Strategica per la Salute e il Sociale (AReSS Puglia) e Istituto Tumori “Giovanni Paolo II” (dove il centro ha sede). Nell'arco di poco più di un anno, il CerBA è diventato il fulcro della ricerca made in Puglia, apprezzata in tutto il mondo, come testimonia la pubblicazione su *Cancers* dello scorso mese di maggio.

I composti organici volatili sentinelle delle patologie tumorali

“L'analisi dei composti organici volatili per noi è preziosa fonte di informazioni strategiche che hanno il valore di sentinelle delle patologie tumorali”, spiega de Gennaro. Tutto parte dal respiro. Non è fantascienza, ma realtà autentica coltivata in Puglia, grazie ai finanziamenti della Regione Puglia. “Siamo impegnati nella ricerca continua di metaboliti gas-

sosi che, fino ad ora, erano rimasti in ombra, e che invece potrebbero assumere importanza fondamentale nella diagnosi precoce, affidabile e non invasiva, oltre che rapida per forme di tumore per le quali non si dispone di test di screening”.

I risultati della ricerca partita dall'analisi del respiro sono stati ritenuti promettenti rispetto alla diagnosi della patologia tumorale responsabile in Italia di 1.800 casi in un anno: la pubblicazione è relativa allo studio sulle neoplasie della pleura e del polmone ed è stato condotto presso la SSD di Oncologia toracica dell'istituto tumori Giovanni Paolo II.

Analisi del respiro tecnica promettente per lo screening dell'MPM

“Un totale di 39 soggetti adulti di età compresa tra 49 e 82 anni sono stati reclutati dall'unità di oncologia toracica dopo una tomografia computerizzata (TC) o una radiografia del torace a conferma di condizioni di salute per tutti i volontari e prima di iniziare il trattamento farmacologico per pazienti MPM avanzati”, prosegue il presidente del Centro regionale di Breath Analysis. Si tratta di pazienti volontari che hanno dato il consenso informato scritto prima dell'inclusione nello studio: tutti si sono astenuti dal mangiare, bere e fumare per almeno 12 ore prima del campionamento del respiro. “Tenendo conto del fatto che il mesotelioma pleurico è una neoplasia rara e aggressiva e che il reclutamento di pazienti MPM è molto difficile a causa della diagnosi tardiva, questo studio ha riportato un promettente approccio di data mining sviluppato e validato per discriminare tra pazienti MPM e controlli sani, anche se non sono disponibili dati sulla popolazione ampia”, si legge nelle conclusioni della ricerca.

“Sono stati applicati tre diversi classificatori statistici con un approccio di convalida incrociata univoco per testare e validare l'attività di classificazione, ottenendo risultati all'avanguardia. Dieci VOCs (chetoni, alcani e idrocarburi metilati) sono stati in grado di discriminare tra pazienti con MPM e controlli sani.

Per ognuno di essi che ha dimostrato di essere diagnostico per la MPM, è stata analizzata e studiata una potenziale via metabolica al fine di collegare i VOCs alla neoplasia studiata”, è scritto nella pubblicazione. “Inoltre, cinque campioni di espirato di ex soggetti esposti all'amianto (AEx) asintomatici sono stati analizzati esplorativamente ed elaborati come campioni in cieco al fine di valutare le prestazioni del modello per il riconoscimento precoce dei pazienti affetti da MPM tra i soggetti esposti all'amianto”.

“Sebbene l'approccio statistico in questo studio sia stato sviluppato e validato su un piccolo campione di dati, i nostri risultati concordano con la piccola ricerca precedente condotta su MPM e con la maggior parte dei risultati riportati in letteratura per il carcinoma polmonare”, spiega de Gennaro. “I marcatori comuni rilevati nei campioni di espirato umano raccolti da pazienti LC e MPM indicano che questi VOCs provengono da stress ossidativo nello stroma infiammato e quindi si trovano in MPM, come in altri tumori come il cancro ai polmoni. Inoltre, i risultati ottenuti suggeriscono che l'analisi del respiro è una tecnica promettente per lo screening e la diagnosi precoce dell'MPM grazie alla sua affidabilità e utilità, nonché alle sue caratteristiche non invasive e di facile utilizzo.

La ricerca continua: anche il Moscati di Taranto nella rete di campionamento

La sperimentazione, attraverso un nuovo campionamento, coinvolge anche l'ospedale Moscati di Taranto, entrato a far parte della rete della ricerca pubblica del Centro regionale di Breath Analysis nel quale l'approccio resta laico rispetto alla metodologia di analisi.

“Siamo e restiamo aperti all'implementazione di tutte le metodiche disponibili in letteratura”, sottolinea il presidente del centro pugliese. Approccio diverso rispetto ai due centri europei sulla breath analysis: uno si trova a Cambridge e l'altro a Tel Aviv entrambi privati e impegnati a sviluppare la tecnologia che hanno sviluppato.

La ricerca andrà avanti con i finanziamenti della Re-

gione Puglia, pari a centomila euro l'anno. Al momento, c'è una copertura tale da garantire la prosecuzione del lavoro sino a giugno 2021. "Apprezziamo lo sforzo della Regione nel settore della sperimentazione sanitaria pura", dice de Gennaro. "Non ci fossilizzeremo su un ambito di azione e su una metodica: la ricerca deve essere estesa ad altre patologie che in alcune zone del territorio italiano sono importanti". Dopo il protocollo approvato per la sperimentazione finalizzata alla ricerca nella diagnosi del mesotelioma pleurico, è stato approvato quello per il tumore al colon retto con campionamenti partiti presso il Policlinico e l'Oncologico di Bari. In via di definizione, infine, il protocollo Covid finalizzato allo svolgimento della ricerca per stabilire se e in che modo il metabolismo abbia subito trasformazioni in seguito all'infezione da Coronavirus.

"Come Università di Bari non abbiamo grandi risorse, questo è vero, ma siamo impegnati nell'attività di intercettazione di finanziamenti per la ricerca, in modo da coinvolgere i cervelli che sono rimasti in Puglia", aggiunge de Gennaro. "Sono pochi rispetto alle professionalità andate via e se i cervelli rimasti non vengono coltivati in maniera adeguata, c'è il concreto rischio di scivolare nella demotivazione: chi ha scelto di non andare via dal nostro territorio, va stimolato

e supportato sia in termini diretti, che di riconoscimento per il coraggio dimostrato. È necessario agire così come si agisce nei casi in cui ci si trova di fronte a un'emorragia: bisogna fermare il sangue, impedire che fuoriesca e non pensare a quello che si è perso"

IL PROCESSO



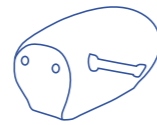
1

IL PAZIENTE SI RECA PRESSO IL PUNTO DI CAMPIONAMENTO PER SOTTOPORSI ALL'ESAME.



2

IL PAZIENTE ESPIRA ALL'INTERNO DEL BOCCAGLIO MONOUSO.



3

MISTRAL COLLEZIONA IL CAMPIONE DI ESPIRATO ALL'INTERNO DI UNA CARTUCCIA.



4

I CAMPIONI VENGONO INVIATI AD UN LABORATORIO SPECIALISTICO PER ANALISI.



5

IL REFERTO VIENE TRASMESSO AL PUNTO DI CAMPIONAMENTO.

IL MOSCATI DI TARANTO ENTRA NELLA RETE DI RICERCA SULLA BREATH ANALYSIS

LA RETE DELLA RICERCA PUGLIESE PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI, ATTRAVERSO IL RESPIRO, SI ALLARGA PER ASCOLTARE LE ESIGENZE DI UN'ALTRA PORZIONE DEL TERRITORIO SOFFERENTE A CAUSA DELLA MORTALITÀ CONSEGUENTE A MALATTIE CANCEROGENE: L'OSPEDALE SAN GIUSEPPE MOSCATI DI TARANTO È ENTRATO A FAR PARTE DEL TEAM DI STUDI CONDOTTI DAL CENTRO REGIONALE DI BREATH ANALYSIS (CERBA), NATO POCO PIÙ DI UN ANNO FA, PER EFFETTO DELL'INTESA FRA L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI ALDO MORO, L'AGENZIA REGIONALE STRATEGIA PER LA SALUTE E IL SOCIALE (ARESS PUGLIA) E L'ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II DI BARI.



Domenico Galetta, oncologo dell'istituto Giovanni Paolo II, relatore alla conferenza mondiale di Barcellona: "Dati preliminari incoraggianti"

La nuova frontiera della ricerca e la conferenza mondiale a Barcellona

"L'esperto è una frontiera di ricerca sulla quale stiamo lavorando nella convinzione che il respiro può dirci e darci tanto. Sembrava fantasia allo stato puro, invece così non è, stando ai dati preliminari degli studi: sono risultati che ad oggi possono essere definiti incoraggianti e per questo vanno portati avanti, con sostegni adeguati sia in termini di menti eccelse che in Puglia non mancano, che di finanziamenti", dice il dott. Domenico Galetta, oncologo e coordinatore della squadra di ricerca dell'istituto Giovanni Paolo II, l'unico centro in Puglia

dotato di una SSD di oncologia medica per la patologia toracica a cui si rivolge un quinto dei pazienti della regione.

I risultati del lavoro di ricerca sono stati apprezzati dalla comunità scientifica in occasione della conferenza mondiale sui tumori al polmone che si è svolta a Barcellona dal 7 al 10 settembre 2019: Galetta è stato uno dei relatori. Quel giorno il salone era pieno, come documentano le foto che si riferiscono all'appuntamento, a conferma dell'interesse su scala internazionale. Interesse ulteriormente avvalorato dalla pubblicazione sulla rivista *Cancers*, specializzata in campo oncologico, dei primi risultati della sperimentazione del CerBA.

Cancers ha offerto ospitalità alle conclusioni preliminari sul mesotelioma pleurico maligno (MPM). Il lavoro è stato presentato anche a Molecules, rivista scientifica che si concentra sugli aspetti della sintesi chimica organica e naturale (si è in attesa di pubblicazione). "La scienza ha il dovere di lavorare con i piedi per terra e fatta questa premessa, possiamo affermare che stiamo camminando lungo un percorso virtuoso che stimola i ricercatori a dare il massimo per la diagnosi precoce dei tumori attraverso lo studio del respiro", dice Galetta. "Lo fanno i cani quando seguono le tracce, i composti organici volatili. Noi, attraverso uno strumento molto innovativo come il campionatore Mistral cerchiamo di raccogliere campioni del respiro per avere la fotografia della malattia in un determinato momento, prima che la stessa diventi ingovernabile. Cerchiamo un'impronta che ci dica se la persona è a rischio di malattia oppure no: è un'informazione preliminare preziosa che dovrà poi essere confermata", spiega. "L'obiettivo è consentire la diagnosi precoce attraverso una serie di informazioni attendibili e in questa direzione sono stati condotti gli studi oltre che sul mesotelioma pleurico, sul tumore al colon retto".

Diagnosi precoce del tumore al polmone e inserimento del Moscati nella rete di ricerca

"Il prossimo obiettivo da centrare, sempre attraverso l'analisi dell'esperto, è legato alla diagnosi precoce del tumore al polmone che ha, purtroppo, un notevole impatto in termini di mortalità", prosegue l'oncologo dell'istituto Giovanni Paolo II di Bari. "In questo cammino siamo supportati dagli oncologi dell'ospedale Moscati di Taranto, coordinati dal dott. Salvatore Pisconti. Si tratta di un allargamento importante della rete di ricerca, dopo il periodo di fermo necessario per l'emergenza sanitaria legata al Covid che proprio nel respiro ha il suo veicolo di contagio".

Taranto e il suo territorio sono in continua sofferenza a causa del numero di morti per patologie tumorali, anche in età infantile. Il grido di dolore emerge dagli ultimi dati raccolti nel rapporto Sentieri, lo studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio di inquinamento, promosso e finanziato dal Ministero della Salute.

"Il centro di ricerca di Breath Analysis della Puglia può contare su menti eccelse, come quella di Gianluigi de Gennaro, presidente del CerBA, persona che ho incrociato per caso". De Gennaro è professore del Dipartimento di Biologia dell'Università degli studi di Bari ed è stato uno degli attori principali del progetto "INSide the Breath", cofinanziato dalla Regione Puglia, che ha portato allo sviluppo del campionatore Mistral. "Vogliamo proseguire e siamo contenti che AReSS abbia fatto proprio questo lavoro di ricerca attraverso il riconoscimento di una buona tranche di finanziamenti che sono in grado di coprire i costi per un paio di anni".

Mistral e i laboratori itineranti per raggiungere i pazienti

"Il momento è obiettivamente fertile e ci auguriamo di realizzare strutture ambulatoriali anche in forma itinerante", aggiunge Domenico Galetta. "Avendo la disponibilità di macchinette (campionatori, ndr) sempre più compatte, leggere e facilmente trasportabili, è possibile pensare a organizzare ambulatori in grado di raggiungere i pazienti", spiega. Il campionatore Mistral è facile da maneggiare, non è pesante e si presta a spostamenti. "In tal modo, la base dello screening attraverso l'esperto diventerebbe molto più ampia con notevole impatto sanitario e a basso costo. Anche per questo, mi auguro che la nostra ricerca prosegua".

IL RUOLO DEL SETTORE PUBBLICO NELLA RICERCA

PER QUALCUNO, PROBABILMENTE, RIUSCIRE A DIAGNOSTICARE UNA MALATTIA, ANCHE TUMORALE, IN MANIERA PRECOCE E NON INVASIVA ATTRAVERSO L'ANALISI DEL RESPIRO UMANO ERA FANTASCIENZA. ROBA DA FILM. IMPOSSIBILE NELLA REALTÀ, QUELLA "VERA". L'AGENZIA REGIONALE PER LA SALUTE E IL SOCIALE DELLA REGIONE PUGLIA CI HA CREDUTO, HA INVESTITO E VUOLE CONTINUARE A FARLO NELLA CONVINZIONE CHE LA BREATH ANALYSIS SIA LA ROTTA GIUSTA DA SEGUIRE NELLA RICERCA PER GLI SCREENING VELOCI, AFFIDABILI, A IMPAZZO ZERO PER I PAZIENTI E SOSTENIBILI DAL PUNTO DI VISTA ECONOMICO.



Giovanni Gorgoni, direttore generale dell'Agencia Regionale strategica per la Salute e il Sociale: "I risultati preliminari della ricerca confermano che si tratta di una visione concreta e sostenibile"

Il ruolo di AReSS nel CerBa e l'analisi del respiro

"Sono pochi i centri nel mondo che viaggiano lungo questo percorso che si presenta come visionario e che a noi, in Puglia, piace molto perché ha dato risultati incoraggianti e promettenti", dice il Dott. Giovanni Gorgoni, direttore dell'AReSS, in sigla l'Agencia Regionale per la Salute e il Sociale della Regione Puglia. Gorgoni è al timone dell'AReSS dal 26 luglio 2018, data della nomina con decreto del governatore Michele Emiliano, e dopo i primi due anni di navigazione, con la bussola puntata sull'analisi del respiro, si dice ancor più certo della necessità di proseguire. Il vento per

gonfiare le vele c'è.

"Abbiamo recuperato progettualità che, altrimenti, sarebbero rimaste lì, come oggetto da museo delle scienze, da ammirare e basta. Il Centro Regionale di Breath analysis, che noi abbiamo chiamato più semplicemente CerBA, ha individuato nel respiro umano un gruppo di molecole in grado di indicare la presenza di mesotelioma pleurico nei pazienti campione", spiega Gorgoni. AReSS fa parte di questo centro, essendo il braccio operativo della Regione Puglia nel settore della sanità e lavora accanto all'Università degli Studi di Bari Aldo Moro e all'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari, dopo il protocollo d'intesa firmato a Bari poco più di un anno

fa. "Il CerBa è uno dei dieci centri esperti di AReSS Puglia che raggruppa e coordina professionalità di alto livello, esterne all'agenzia, e si pone come collettore dei saperi in maniera sinergica", prosegue il direttore generale dell'Agenzia. "Sì, è vero: è il più fantascientifico, ma la ricerca sul respiro ai fini della diagnosi precoce dei tumori, ha fornito risultati preliminari che lasciano ben sperare e che, nel frattempo, relativamente al mesotelioma pleurico maligno, hanno guadagnato la pubblicazione sulla rivista internazionale Cancers, a disposizione della comunità scientifica di tutto il mondo".

AReSS e la fabbrica di reti oncologiche e per malattie rare

Non solo. "AReSS è anche la fabbrica di reti cliniche, oncologiche e per malattie rare, a conferma della volontà di guardare con occhio più lungo alla ricerca sul respiro, a tutto vantaggio della diagnosi precoce non invasiva per il paziente", sottolinea il Dott. Giovanni Gorgoni.

La rete oncologica in Puglia è stata tenuta a battesimo nel 2017: "Se è vero che si tratta di una realtà molto giovane, è altrettanto vero che è molto dinamica, tenuto conto dei risultati raggiunti, e viva, essendo in grado di adattarsi alle reali esigenze della sanità".

Il futuro del CerBa e della Breath analysis

"Guardando al futuro, non possiamo non continuare con maggiore impegno nella ricerca: il CerBa è un gioiellino che ha dimostrato di saper funzionare e merita di proseguire negli studi intrapresi", prosegue il Dott. Giovanni Gorgoni. "Gli obiettivi sono chiari e sono anche legati al rischio che caratterizza la ricerca e di cui noi, come AReSS, ci siamo già assunti la responsabilità nel momento stesso in cui è iniziato tutto: per il tumore al colon retto e per il mesotelioma è necessario verificare la sovrapposibilità dell'analisi del respiro alle metodologie diagnostiche tradizionali, dalla colonscopia all'esame del sangue occulto nelle feci", spiega. "Per questo,

andremo avanti sostenendo la visione iniziale della Breath Analysis per una diagnosi precoce e non invasiva delle patologie e, allo stesso tempo economica. L'aspetto della sostenibilità dei costi non è da sottovalutare. Anzi. Riducendo le spese, è possibile liberare risorse economiche per ulteriori setting in ambito sanitario. Chiederemo un allungamento di fiducia aggiuntiva della ricerca".

AReSS, quindi, intende continuare a sostenere il progetto di ricerca sull'analisi del respiro, in partnership con realtà pubbliche e private (queste ultime da reperire attraverso evidenza pubblica), anche attraverso finanziamenti europei.

MISTRAL E L'ANALISI DELL'ESPIRATO: LA RICERCA NON SI FERMA

IL PERIODO DI LOCK DOWN, CONSEGUENZA DELLA PANDEMIA DA COVID-19, NON HA FERMATO LA RICERCA PER IL PROGETTO MISTRAL: IL TEAM DI PREDICT HA CONTINUATO A LAVORARE PER MIGLIORARE LA FUNZIONALITÀ DELLA TECNOLOGIA DIAGNOSTICA BASATA SUL RESPIRO (BREATH ANALYSIS), AI FINI DELL'IMPIEGO NELLA PREVENZIONE DI ALCUNE TIPOLOGIE DI TUMORE, COME QUELLO AL COLON RETTO E AL POLMONE. MANIFESTAZIONI DI INTERESSE SONO ARRIVATE DALL'ISTITUTO ONCOLOGICO GIOVANNI PAOLO II, DAL POLICLINICO DEL CAPOLUOGO PUGLIESE E DA STRUTTURE SANITARIE FUORI REGIONE.



Francesca Porcelli, dottoressa di ricerca in Chimica e product manager Mistral fa il punto della situazione sul lavoro del team di ricercatori

Abbiamo chiesto un aggiornamento alla ricercatrice Francesca Porcelli, ultima arrivata nella business unit

"In questo periodo di blocco per gli ambulatori sanitari, abbiamo messo a punto diversi strumenti per rispondere al meglio alle esigenze sia dei medici che dei potenziali pazienti e adesso, con la ripresa delle attività ordinarie, siamo pronti a scendere in campo con una serie di sperimentazioni che vedranno la caratterizzazione della frazione terminale dell'esperto umano", ci spiega Francesca Porcelli, 38 anni, dottoressa di ricerca in chimica e Product manager

di Mistral. Porcelli è originaria di Molfetta (Ba). Dopo aver conseguito la laurea in Scienze e Tecnologie Chimiche con una tesi dal titolo "Studio e caratterizzazione di composti organici volatili nell'esperto umano per la diagnosi di screening di patologie croniche e per la valutazione del contributo della qualità dell'aria", ha conseguito anche il dottorato di ricerca in Scienze Chimiche, con tesi dal titolo "Study and chemical characterization of human breath for clinical diagnosis". Si comprende, quindi, come il tema della breathomics sia la grande passione di Francesca!

Il Centro regionale di ricerca sulla Breath Analysis

"Predict ha deciso di potenziare gli investimenti perché crede fortemente nel device Mistral ed è per questo che l'azienda ha accolto con grande favore la creazione di questo Centro pubblico con sede a Bari, del quale fanno parte il Policlinico, l'Oncologico e l'AReSS (Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale)", ci spiega Porcelli. "L'obiettivo è essere al servizio del territorio per ascoltare le necessità degli utenti finali assieme a quelle dei medici, soprattutto con riferimento alle patologie più gravi per le quali è fondamentale una diagnosi tempestiva. Ma le tecniche diagnostiche sono spesso invasive, basti pensare ad un esame come la colonscopia. Il device Mistral, invece, è assolutamente innocuo".

Nuova frontiera per il monitoraggio diagnostico

Mistral rappresenta una nuova frontiera per il monitoraggio diagnostico, basato sull'analisi dell'esperto: "Il respiro è futuro ed è scoperta perché dice tanto e tanto altro ancora potrà dirci, man mano che la ricerca andrà avanti", sottolinea la ricercatrice. "L'obiettivo è riuscire in futuro a svolgere l'analisi dell'esperto fuori dagli ambienti ospedalieri, perché c'è sempre timore da parte del paziente o quanto meno una ritrosia: non vanno sottovalutati gli aspetti psicologici che frenano molte persone, con il risultato che non tutte si sottopongono agli screening, fondamentali in termini di prevenzione".

Divulgazione scientifica e white paper

"L'obiettivo strategico sul quale stiamo lavorando è di dare un contributo concreto alla deospedalizzazione. A breve avvieremo anche una indagine epidemiologica, attraverso la raccolta di dati e lo studio di una serie di fattori: età, fumo, sostanze inquinanti", spiega la componente del team di ricerca per Predict. "Riteniamo che una corretta

comunicazione e divulgazione delle attività di ricerca che conduciamo è una parte importante del nostro lavoro. In questa direzione, abbiamo già realizzato tre white paper, ossia documenti pensati per i medici o le persone interessate all'argomento, nei quali viene spiegato in maniera molto semplice cos'è Mistral e cos'è l'analisi del respiro, abbinando anche dei video.

Analisi dell'esperto nella storia

I documenti, pubblicati lo scorso mese di marzo, affrontano tre argomenti: "Innanzitutto l'analisi dell'esperto, con una panoramica sulla breathomica, una delle scienze più recenti sviluppate, focalizzata sullo studio di pattern di composti organici volatili (VOCs) presenti nell'esperto". Già Ippocrate, il padre della medicina, ne parlò. Facendo un salto nella storia per arrivare agli inizi del Novecento, Bogen fu il primo a dimostrare che quantificando l'etanolo presente nell'esperto, è possibile monitorarne i livelli nel sangue.

Raccolta dei campioni di esperto

"Altro tema cruciale riguarda la raccolta dei campioni: Mistral consente la raccolta della frazione terminale dell'esperto umano, mediante respiri multipli", spiega. "In tal modo viene garantito al massimo il comfort del paziente e al tempo stesso si ricevono dati di elevata qualità".

"Il funzionamento è estremamente semplice: il paziente si reca al punto di campionamento per sottoporsi all'esame, esperto all'interno del bocchaglio che è monouso e a questo punto il dispositivo colleziona il campione così ricavato all'interno di una cartuccia. La cartuccia viene inviata al laboratorio specialistico per essere analizzata".

Il procedimento è stato sottoposto a validazione, tanto che Mistral ha ottenuto il certificato come dispositivo medico secondo la direttiva Ce 93/42.

Analisi dei composti organici volatili

Il terzo white paper realizzato dal team affronta l'ultimo aspetto legato a Mistral, quello dell'analisi dei campioni: "Attraverso un semplice soffio da parte del paziente, i composti organici volatili contenuti nel respiro vengono immagazzinati su una cartuccia adsorbente e, successivamente, sottoposti ad analisi mediante l'impiego di un gas cromatografo accoppiato con uno spettrometro di massa. Il processo consente di identificare tutti gli analiti che compongono il respiro dell'utente-paziente e ottenere informazioni importanti sullo stato fisio-patologico dell'organismo che possono essere tradotte dal medico".

Le prospettive di questa tecnologia

Guardando al futuro, le caratteristiche di Mistral sono tali per cui è possibile ottenere un vantaggio sociale notevole. "È evidente che potranno esserci molti più pazienti a essere invogliati a fare prevenzione, poiché si tratta di un esame che consiste in un semplice soffio. Se si riesce ad innescare un processo di screening di massa, sarà possibile immaginare una riduzione delle liste d'attesa all'in-

terno delle strutture sanitarie pubbliche", dice la Product manager di Predict.

Nell'immediato, sono pronti a partire i campionamenti in strutture sanitarie della Puglia e non solo: "L'Istituto oncologico ha mostrato interesse per Mistral, ai fini della prevenzione del tumore al polmone, soprattutto con riferimento a quello che si sviluppa come conseguenza dell'esposizione all'amianto". Il mesotelioma pleurico era stato già studiato nella prima fase del progetto di ricerca portato avanti dal Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Bari. "Il Policlinico di Bari intende continuare la fase di studio del cancro al colon retto attraverso l'analisi del soffio anch'essa avviata già prima dello sviluppo di Mistral".

INSIDE THE BREATH

Interviste di
Stefania De Cristofaro

Coordinamento editoriale
Mario Maffei
(comunicazione sanitaria.it)



Mistral
INSIDE THE BREATH

www.mistral-breath.it

Mistral is a product by



PREDICT SRL

Via C.A. Ciasca 9 - 70124 Bari

Pad. 105 - 70132 Bari

Tel. +39 080 9751996 - Fax

+39 080 9752286

www.predictcare.it