Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio **2021**;36:246-249
doi: 10.36166/2531-4920-A084

Meet the Technology in Pneumologia / *Meet the Technology in Pneumology*

Il ruolo del naso elettronico nelle patologie respiratorie

The role of the electronic nose in respiratory diseases

Silvano Dragonieri, Andrea Portacci, Giovanna Elisiana Carpagnano

Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento SBMNOS, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Riassunto

I nasi elettronici (*e-nose*) si basano su *array* di diversi tipi di sensori che rispondono a caratteristiche specifiche di una molecola odorose, principalmente composti organici volatili (VOCs). Diversamente dalla gas-cromatografia e dalla spettrometria di massa (GC-MS), gli *e-nose* possono distinguere lo spettro dei VOCs tramite il riconoscimento del *pattern*. La tecnologia dell'*e-nose* è stata utilizzata con successo in applicazioni commerciali, tra cui l'industria militare, ambientale e alimentare. L'esalato umano contiene una miscela di oltre 3.000 VOCs che potrebbero fornire importanti informazioni dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico. Sulla base dell'ipotesi di cui sopra, un numero crescente di studi ha dimostrato che l'analisi del profilo respiratorio tramite *e-nose* potrebbe avere un ruolo chiave nella diagnosi e/o nello *screening* di varie malattie respiratorie e sistemiche.

Parole chiave: biomarkers nell'espirato, composti organici volatili, e-nose

Summary

Electronic noses (e-noses) are characterized by arrays of differend kind of sensor which react to specific characteristics of an odorant molecule, mainly volatile organic compounds (VOCs). Unlike gas chromatography and mass spectrometry, e-noses discriminate VOCs spectrum by pattern recognition analysis. E-nose technology has been recently applied in commercial applications, army, food industry and environmental monitoring. Human-exhaled breath contains a mixture of more than 3000 VOCs, which may have potential for medical applications. Based on the above hypothesis, several studies have recently shown that breath profiling by e-nose could serve in the diagnosis and/or screening of several respiratory and systemic diseases.

***Key words**: exhaled biomarkers, volatile organic compounds, e-nose*

Ricevuto il 6-12-2021
Accettato il 18-12-2021

Corrispondenza
Silvano Dragonieri
Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento SBMNOS, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"
piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
silvano.dragonieri@uniba.it

Conflitto di interessi
Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Dragonieri S, Portacci A, Carpagnano GE. Il ruolo del naso elettronico nelle patologie respiratorie. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:246-249.https://doi.org/10.36166/2531-4920-A084

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Come funziona?

Annusare l'espirato per diagnosticare le malattie è una pratica che risale alla medicina dell'antichità. I medici del passato sapevano che diverse malattie alterano l'odore del respiro di un paziente, ad esempio diabete, malattie del fegato e malattie renali. All'odore dell'espirato è stato attribuito un valore diagnostico, ma questa pratica oggi è stata abbandonata a causa dell'introduzione delle moderne tecnologie diagnostiche. Al giorno d'oggi è ben noto che l'espirato umano contiene oltre 3.000 composti organici volatili (VOCs) in fase gassosa, che possono essere rilevati mediante gas-cromatografia e spettrometria di massa (GC-MS) [1]. Questi VOCs vengono prodotti durante tutti i processi metabolici, nonché durante i processi patologici nelle vie aeree o in altre parti del corpo. La GC-MS è considerata il test di riferimento per l'analisi dell'espirato poiché consente l'identificazione specifica ad ampio spettro dei VOCs e può contribuire a scoprire nuovi *pathway* fisio-

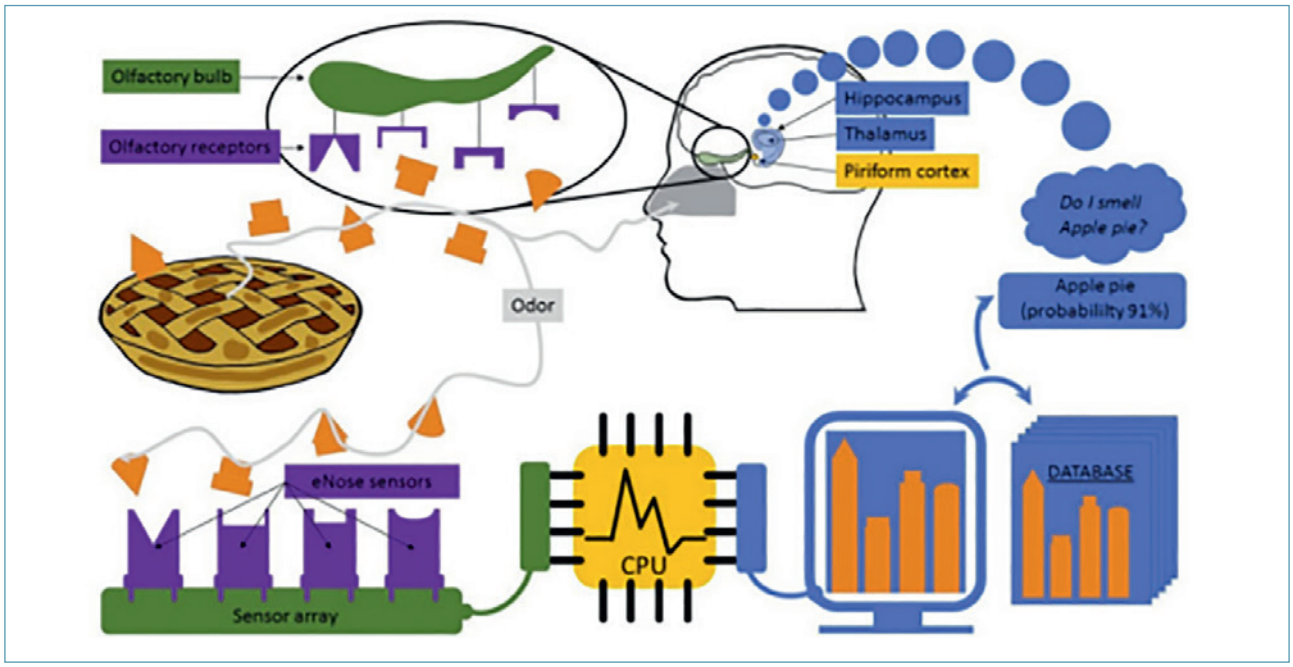

Figura 1. Il sistema olfattivo umano e l'*e-nose* hanno meccanismi di funzionamento simili. Nel dettaglio: Rilevamento VOCs: recettori olfattivi vs. sensori *e-nose*; Processamento del segnale: bulbo olfattivo vs. array sensori *e-nose*; Elaborazione del segnale: corteccia piriforme vs. *software* di elaborazione del segnale; Riconoscimento di *pattern*: memoria associativa olfattiva vs. algoritmi di *learning* e *database*.

patologici. Tuttavia, l'utilizzo di GC-MS nelle applicazioni mediche è stato limitato da una serie di difficoltà tecniche che rendono questo approccio non ottimale per il profilo dei VOCs nell'espirato orientato alle attività diagnostiche. Pertanto, la domanda mondiale di sistemi di misurazione intelligenti, veloci ed economici per la diagnosi clinica è in aumento.

Una delle principali sfide per la medicina moderna è quella di ottenere diagnosi precoci di condizioni fisiopatologiche o di malattia per consentire trattamenti correttivi o curativi rapidi, ma allo stesso tempo limitando l'invasività e i costi dei trattamenti diagnostici. La biologia umana è molto complessa e i dispositivi diagnostici hanno principalmente il compito di catturare bio-marcatori che riguardano lo stato di salute individuale e di tradurli in segnali analiticamente utili in grado di supportare una particolare diagnosi e/o suggerire ulteriori esami più specifici. Per quanto riguarda l'analisi dei gas complessi, gli sviluppi tecnologici negli ultimi decenni hanno fornito dispositivi di rilevamento e identificazione chiamati "nasi elettronici" (*e-nose*). Piuttosto che identificare i singoli costituenti molecolari delle miscele di VOCs, gli *e-nose* forniscono una cosiddetta "impronta olfattiva" in maniera molto simile al sistema olfattivo dei mammiferi (Fig. 1). La maggior parte degli e-nasi esistenti si basa su sensori di gas chimici, sebbene di recente siano stati sfruttati principi di funzionamento innovativi nel tentativo di riprodurre il funzionamento dei recettori bio-olfattivi [2].

Qual è lo stato dell'arte?

Negli ultimi anni, un numero crescente di studi ha dimostrato che l'analisi del profilo respiratorio tramite *e-nose* potrebbe avere un ruolo chiave nella diagnosi e/o nello *screening* di varie malattie respiratorie e sistemiche.

Nel dettaglio, diversi autori hanno fornito prove a sostegno dell'uso dell'*e-nose* come strumento diagnostico nell'asma, non solo nella discriminazione tra asmatici e controlli sani, ma anche nella fenotipizzazione tra eosinofilici e non-eosinofilici, così come nella predizione della risposta agli steroidi negli asmatici in modo più accurato rispetto all'Ossido Nitrico espirato (FeNO) [3-5].

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è associata a un processo infiammatorio delle vie aeree e del parenchima polmonare che persevera anche dopo aver smesso di fumare. È stato ipotizzato che questa infiammazione cronica delle vie aeree determini uno specifico profilo VOC espirato.

In base all'ipotesi di cui sopra, diversi studi hanno dimostrato che utilizzando vari tipi di *e-nose* l'impronta olfattiva della BPCO è stata differenziata da quella di controlli sani [6] e anche di pazienti con neoplasia polmonare [7]. Inoltre,

il profilo dei VOCs nell'espirato è stato utilizzato per subfenotipizzare la BPCO, così come nel riconoscere una riacutizzazione di BPCO [8].
Inoltre, diversi tipi di *e-nose* sono stati utilizzati per testare la possibilità di rilevare la presenza di neoplasia polmonare dall'analisi del profilo dei VOCs espirati, non solo nella discriminazione tra pazienti con tumore e controlli sani [7,9], ma anche nella differenziazione tra *early stages* e stadi più avanzati [10]. Questo suggerisce il potenziale di questa metodica come *screening* non invasivo nelle fasi precoci della patologia.
Infine, numerosi studi *proof-of-concept* hanno dimostrato la presenza di profili VOCs nell'espirato discriminanti per altre condizioni respiratorie, come mesotelioma pleurico maligno, infezioni del tratto respiratorio, fibrosi cistica, sarcoidosi, fibrosi polmonare idiopatica e persino nella sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS) [11,12].

Quali sono le prospettive di utilizzo in futuro?

In considerazione di quanto visto, grazie alla sua non invasività, economicità, rapidità e facilità di esecuzione, l'analisi del profilo dei VOCs nell'espirato tramite *e-nose* ha un potenziale di applicazione su larga scala in diverse malattie dell'apparato respiratorio. Tuttavia, molti studi sono ancora necessari prima che questo obiettivo possa essere raggiunto.
La maggior parte degli studi descritti in letteratura sono i primi passi verso la validazione diagnostica dell'impronta olfattiva del respiro per diverse malattie respiratorie nella pratica medica, mostrando solitamente una buona accuratezza nel discriminare a priori gruppi di pazienti standard. Seguendo rigorosamente le linee guida più recenti per la validazione di nuovi test diagnostici [13], i prossimi passi progressivi dovrebbero essere: a) validazione esterna nei pazienti appena reclutati, b) test del modello con nuovi gruppi di soggetti con fenotipi della patologia *target* difficili da diagnosticare e/o con comorbilità, c) valutazione prospettica in ampi gruppi di pazienti con sospetta malattia (intenzione di diagnosticare).
Inoltre, alcuni limiti metodologici sono ancora oggetto di dibattito. In primo luogo, le questioni metodologiche come le impostazioni del campionamento e la raccolta del respiro espirato devono essere ottimizzate e standardizzate. La presenza di fattori confondenti associati al paziente e/o all'eventuale terapia farmacologica è anche una fonte di variazione tra i diversi studi e deve ancora essere chiarita. In secondo luogo, gli *e-nose* non identificano i VOCs correlati alla malattia, quindi i dati non contribuiscono alla scoperta di percorsi fisiopatologici specifici o *target* per la terapia. Pertanto, l'identificazione simultanea dei singoli VOCs mediante GC-MS rimane ancora obbligatoria. In secondo luogo, negli ultimi anni, molti *e-nose* sono stati costruiti utilizzando principi diversi e questo ha portato a un'incompatibilità tra i dati grezzi dei sensori, anche della stessa marca. Pertanto, scienziati e produttori dovrebbero collaborare per ottenere segnali compatibili che possano essere utilizzati da diversi sistemi di *e-nose*. Questo potrebbe portare ad ottenere "database universali" che potrebbero essere archiviati su server *cloud* e potenzialmente scaricabili da ogni medico in tutto il mondo. Terzo, attualmente, gli *e-nose* disponibili in commercio sono per applicazioni su larga scala, ad es. industria alimentare o militare. Questa è una limitazione implicita per la loro applicazione in campo medico, perché i sensori non sono progettati specificamente per i VOCs esalati dall'uomo. Ulteriori sforzi dovrebbero essere indirizzati alla creazione di *e-nose* su misura per una specifica malattia.
Per concludere, se tutte le sfide chiave di cui sopra verranno superate, gli *e-nose* potrebbero diventare dispositivi convenienti per i medici per rilevare le malattie respiratorie. Il loro uso ideale sarebbe come strumenti di *screening*, con un'elevata sensibilità (cioè un alto valore predittivo negativo) per escludere principalmente la malattia e selezionare il paziente per ulteriori procedure diagnostiche. Dovrebbero essere compiuti sforzi anche per limitare il numero (inevitabile) di falsi positivi che sarebbero sottoposti in modo inappropriato a ulteriori test diagnostici.

Bibliografia

1 Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:2374- 2376. https://doi.org/10.1073/pnas.68.10.2374

2 Röck F, Barsan N, Weimar U. Electronic nose: current status and future trends. Chem Rev 2008;108:705-725. https://doi.org/10.1021/cr068121q

3 Dragonieri S, Schot R, Mertens JA, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. J Allergy Clin Immunol 2007;120:856-862. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.043

4 Schleich FN, Zanella D, Stefanuto PH, et al. Exhaled volatile organic compounds are able to discriminate between neutrophilic and eosinophilic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:444-453. https://doi.org/10.1164/rccm.201811-2210OC

5 van der Schee MP, Palmay R, Cowan JO, et al. Predicting steroid responsiveness in patients with asthma using exhaled breath profiling. Clin Exp Allergy 2013;43:1217-1225. https://doi.org/10.1111/cea.12147

6 Fens N, de Nijs SB, Peters S, et al. Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD. Eur Respir J 2011;38:1301-1309. https://doi.org/10.1183/09031936.00032911

7 Dragonieri S, Annema JT, Schot R, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with lung cancer and COPD. Lung Cancer 2009;64:166-170. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.08.008

8 Shafiek H, Fiorentino F, Merino JL, et al. Using the electronic nose to identify airway infection during COPD exacerbations. PLoS One 2015;10:e0135199. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135199

9 Mazzone PJ, Hammel J, Dweik R, et al. Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array. Thorax 2007;62:565-568. https://doi.org/10.1136/thx.2006.072892

10 Gasparri R, Santonico M, Valentini C, et al. Volatile signature for the early diagnosis of lung cancer. J Breath Res 2016;10:016007. https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/1/016007

11 Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Sterk PJ. Exhaled breath analysis by electronic nose in respiratory diseases. Expert Rev Mol Diagn 2015;15:933-956. https://doi.org/10.1111/cea.12052

12 Dragonieri S, Scioscia G, Quaranta VN, et al. Exhaled volatile organic compounds analysis by e-nose can detect idiopathic pulmonary fibrosis. J Breath Res 2020;14:047101. https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab8c2e

13 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al.; for the STARD group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Clin Biochem 2003;40:357-363. https://doi.org/10.1258/000456303766476986