

UN “MICROSCOPIO MATEMATICO” PER COMPRENDERE IL CUORE

Si chiama iHeart il progetto del Politecnico di Milano per tradurre in equazioni matematiche il funzionamento dell'organo vitale. Obiettivo: supportare i clinici nella gestione delle patologie cardio-vascolari, dal trattamento agli interventi chirurgici

▼ **Cristina Tognaccini**
AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

Forse qualcuno lo ricorderà per aver realizzato il modello matematico di Alinghi, la barca svizzera che per due volte consecutive ha vinto l'America's Cup, il cui armatore era l'imprenditore Ernesto Bertarelli, ex proprietario della Serono. Alfio Quarteroni, poliedrico matematico italiano, docente presso la Ecole Polytechnique Fédérale di Losanna, però la matematica è riuscito ad applicarla con successo a svariati settori: dallo sport all'aerospazio (ha partecipato alla realizzazione dell'aereo a energia solare Solar Impulse), fino al controllo dell'inquinamento ambientale, al calcolo dell'impatto dei terremoti sulle strutture civili e al biomedicale. Resta uno dei pochi scienziati europei ad aver vinto più di un Advanced Grant conferito dall'European Research Council (ERC). L'ultimo – assegnatogli lo scorso fine marzo – gli consentirà di sviluppare in cinque anni e con una dotazione di 2,35 milioni euro (un finanziamento pari a 50 anni-uomo) un visionario progetto di studio integrato del cuore presso il Politecnico di Milano. L'idea è quella

di tradurre il funzionamento dell'organo vitale in equazioni matematiche che supportino i medici nella gestione delle patologie cardio-vascolari. “Partiremo da un cuore reale – spiega Quarteroni ad AboutPharma – per descriverne le funzioni con le equazioni, caratterizzando così il suo funzionamento. I risultati permetteranno di comprenderne il comportamento fisiologico senza bisogno di ricorrere a esami invasivi e costosi per il paziente. Ma serviranno anche per aiutare il medico a capire come intervenire in caso di patologie e, se ci fosse bisogno di un intervento chirurgico, per suggerire la migliore strategia. Permetterà di realizzare scenari di evoluzione di particolari condizioni cliniche, difficilmente ottenibili con gli strumenti della medicina tradizionale”.

Ogni istante, nel seno nodo atriale del cuore, posizionato nell'atrio destro, sorge un impulso elettrico, comandato in maniera non volontaria dal sistema nervoso (questa è la componente elettrica). Tale impulso genera un potenziale elettrico che si propaga attraverso tutte le fibre del miocardio, il muscolo

del cuore, che si contraggono e dilatano all'unisono (componente meccanica). Si genera così un fenomeno meccanico di deformazione delle pareti del cuore che fa sì che il sangue in esso contenuto venga espulso fuori dall'organo, verso l'aorta, per poi essere convogliato nei diversi distretti dell'organismo (componente fluido-dinamica). iHeart, questo il nome del progetto da “integrated heart” (cuore integrato), consiste nella realizzazione di un modello matematico che per la prima volta cercherà di integrare insieme le tre diverse componenti alla base del funzionamento del cuore: elettrica, meccanica e fluido-dinamica. La differenza rispetto agli altri progetti tuttora in corso è proprio questa. “Un progetto visionario – come lo definisce lo stesso Quarteroni, che a breve tornerà in Italia per guidare il team del Politecnico di Milano – perché il cuore è un organo molto complesso e ha un comportamento intelligente, che rende la sua rappresentazione matematica estremamente difficile. L'idea è molto ambiziosa ma se così non fosse non avrebbe ottenuto il finanziamento:



la competizione è molto alta e ci sono pochissimi progetti finanziati su tantissimi ricercatori europei”.

È la prima volta che si tenta un’impresa simile e se i ricercatori italiani centreranno l’obiettivo avremo a disposizione un cuore virtuale, completamente matematico, che permetterà ai clinici di estrarre una quantità straordinaria di informazioni e misure difficili, se non impossibili, da fare direttamente sul paziente. Da oltre venti anni i gruppi di ricerca nel mondo sono impegnati a studiare il cuore attraverso i numeri ma nessuno sinora è ancora riuscito a mettere insieme tutti i processi in maniera integrata. Il progresso scientifico si sa, si basa su un lavoro collettivo, nel quale ognuno aggiunge un piccolo tassello alla conoscenza fino a raggiungere un traguardo. Non si lavora mai isolati, come racconta Quarteroni, e le scoperte arrivano anche e soprattutto interagendo con gli altri gruppi di ricerca.

Dovesse realizzarsi il progetto iHeart, prosegue Quarteroni, “sarà una piccola rivoluzione: più riesci a integrare i singoli processi più accurata e affidabile

sarà l’analisi. Vogliamo costruire una lente che sia allo stesso tempo un grandangolo e un potente microscopio: un grandangolo perché aspiriamo a vedere più cose rispetto a quanto visto finora; più potente perché vogliamo essere in grado di descrivere i processi fino alla scala delle cellule”.

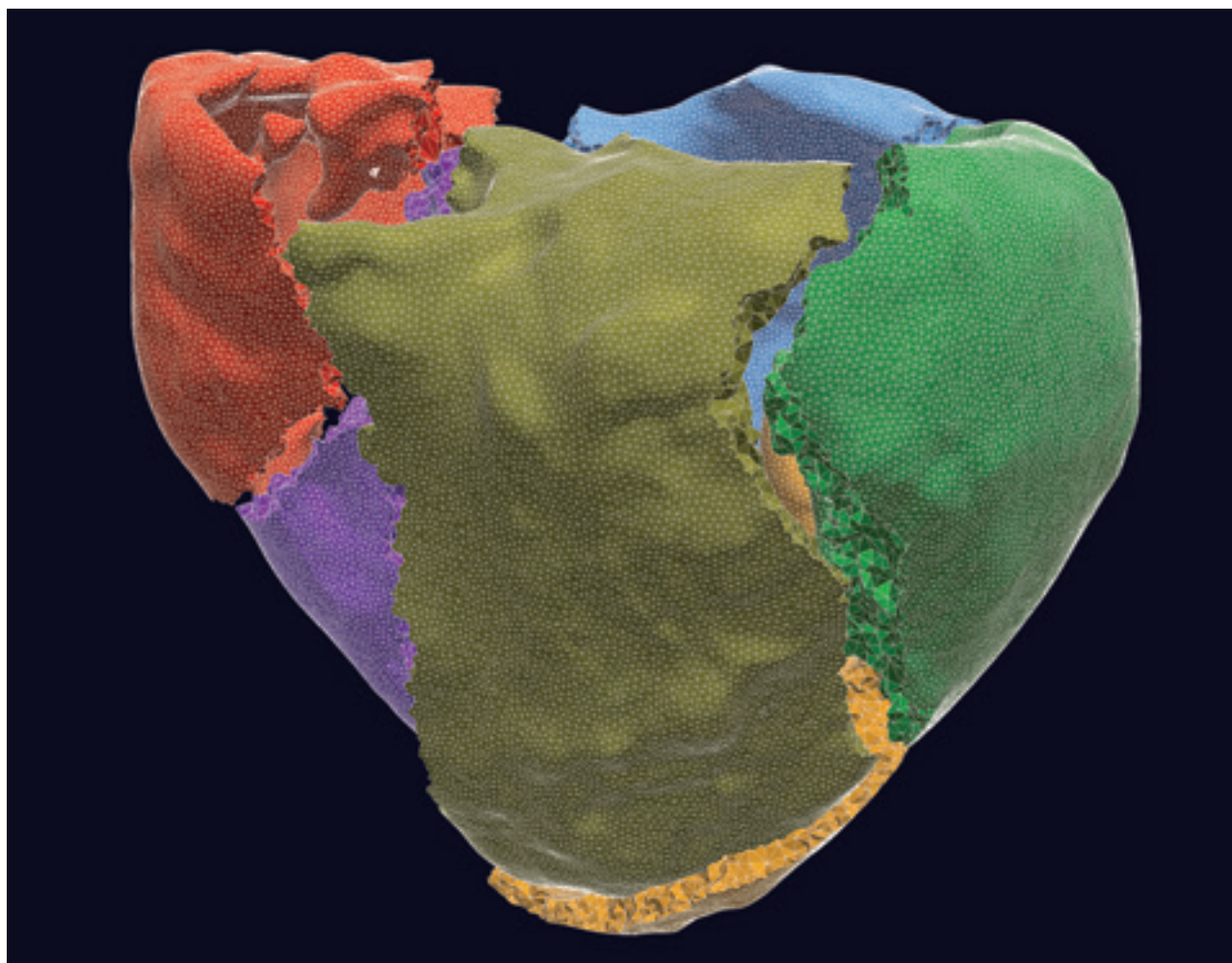
Uno strumento poco invasivo ed economico ma che potrebbe avere un grande impatto se si considera che oggi le malattie cardiovascolari sono responsabili di circa il 45% di tutte le morti naturali e hanno un costo sociale molto grande per la comunità: si stima infatti pesino per il sistema socio-sanitario europeo per oltre 190 miliardi di euro all’anno. Eppure circa l’80% di tali patologie potrebbero essere evitate. Da qui l’interesse a dedicare molte energie e risorse anche alla ricerca in campo medico per meglio prevenirle e curarle: e la matematica, secondo Quarteroni, può giocare un ruolo fondamentale nella comprensione del funzionamento cardiaco e nella cura delle relative patologie.

Certo la matematica non potrà sostituirsi al medico o al cardiologo e il car-

diochirurgo ma potrà aiutarlo a meglio comprendere e definire le strategie di intervento. Il modello infatti potrebbe essere utilizzato come supporto dagli specialisti, nelle fasi di prevenzione, trattamento e chirurgia per le patologie cardiovascolari.

Per avere un’idea della straordinaria quantità di dati che avremmo a disposizione se il progetto andasse in porto, basti pensare che oggi l’imaging è uno degli strumenti diagnostici più avanzati, in grado di dare un’ampia quantità di informazioni. La diagnostica per immagini però fornisce tipicamente una fotografia statica. Il modello matematico invece è dinamico, mostra come si comporta l’organo e può descriverne scenari futuri. Per questo potrebbe essere di aiuto non solo per capire come funziona il cuore ma anche per individuare la strategia terapeutica o chirurgica migliore, in base all’evoluzione di un certo comportamento patologico cardiaco.

“Il modello matematico risolve il funzionamento del cuore nella sua interezza, dandoci informazioni che non si possono ricavare da un’immagine:



come le forze che agiscono sulle valvole, le pressioni, le intensità del campo elettrico, la deformazione del miocardio in tutte le sue parti. È come se avessimo a disposizione una lente molto accurata e potente che permette di vedere quello che la diagnostica per immagini non consente. Ma anche altro. Per esempio può supportare il medico nella scelta della terapia o strategia chirurgica migliore. Mettiamo il caso di un chirurgo che deve decidere se eseguire un'operazione di bypass in caso di ostruzione delle coronarie. Non vi è un solo possibile intervento: si possono scegliere arterie o vene differenti, talvolta diversi tipi di materiali biocompatibili, in casi complicati serve una vera e propria progettazione dell'intervento. Il modello matematico permetterebbe di descrivere le varie alternative e prevederne il risultato, riducendo al minimo i rischi per il

paziente e aumentando l'efficacia. Un altro esempio sono le patologie congenite nei bambini, per curare le quali si ricorre a interventi difficili con tassi di mortalità elevati. Con uno strumento predittivo come quello che stiamo mettendo a punto ci sarà la possibilità di capire qual è la strategia di intervento più opportuna per i piccoli pazienti”.

Il progetto durerà cinque anni ma i primi risultati li vedremo molto prima, probabilmente già a partire dal prossimo anno. Il lavoro dei ricercatori del Politecnico sarà infatti scandito da stazioni temporali semestrali e annuali che ne mostreranno lo stato di avanzamento. Tra cinque anni, Quarteroni spera di avere in mano un “microscopio matematico” che consentirà di andare oltre le conoscenze attuali. Quello però sarà solo il punto di partenza. L'obiettivo finale è tradurre la conoscenza

acquisita in software e dispositivi di supporto per i clinici. “Il primo step è scrivere le equazioni che rappresentano la fisica e la biologia del cuore, ed è un processo puramente matematico” conclude lo scienziato italiano. “Seguirà la costruzione di algoritmi di calcolo efficienti che permetteranno di realizzare le simulazioni. Infine la terza fase prevede di affrontare e risolvere i problemi clinici. Abbiamo già contatti con diverse strutture come l'Ospedale Luigi Sacco di Milano, la clinica universitaria di Losanna, l'Ospedale di Trento e l'Ospedale di Rovereto, l'Ospedale di Leicester nel Regno Unito e altri ancora con cui trattiamo problemi specifici. La collaborazione con i clinici ci permette di essere più efficaci, accurati e anche affidabili, e di fare la differenza rispetto a quanto esiste nella ricerca su scala mondiale”. ▲

DALLA RICERCA ALL'INDUSTRIA PASSANDO PER MOXOFF

Spinoff del Dipartimento di matematica del Politecnico di Milano, dal 2010 si occupa di trasferimento tecnologico sviluppando applicazioni adatte a diversi contesti industriali

Fare ricerca da sola non basta. Per trasferire i risultati all'industria serve altro, come "un ponte". Lo racconta Ottavio Crivaro, Ceo di Moxoff, spinoff del Politecnico di Milano voluto da Alfio Quarteroni (che ne è direttore scientifico e presidente) che da diversi anni si occupa di trasferimento tecnologico per il Dipartimento di matematica. Una vera e propria società in cui lavorano circa venti persone, non accademici ma ingegneri, che utilizzano come punto di partenza i risultati dei progetti sviluppati dai matematici del Politecnico, e attraverso essi realizzano applicazioni e soluzioni in ambito industriale, sociale e anche socio sanitari. "Ora grazie al progetto iHeart si aprono nuove e numerose prospettive per noi – continua Crivaro – tra qualche anno avremo materiali, competenze e software per sviluppare nuovi prodotti da portare sul mercato a partire dai risultati ottenuti. Ma non è la prima volta che lo facciamo, già nel 2008 Quarteroni aveva vinto un Erc Advanced Grant con il progetto Mathcard (Mathematical Modelling and Simulation of the Cardiovascular System), che aveva coinvolto i gruppi di ricerca del Politecnico di Losanna e del Politecnico di Milano. I risultati ci ha permesso di sviluppare aXurge: una piattaforma di supporto allo specialista vascolare nel trattamento dell'aneurisma aortico addominale. Lo strumento permette per esempio di stimare la pressione sulle pareti dei vasi sanguigni e di predirne il rischio di rottura grazie a simulazioni numeriche. Cardiologi e cardiocirurghi in tempo reale possono avere una valutazione "patient specific" del rischio e un'indicazione dei devices da utilizzare in caso di intervento".

Gli ingegneri di Moxoff non saranno di-

rettamente coinvolti nel progetto iHeart ma lavoreranno in parallelo, affiancandoli per trasferire sin da subito i risultati. "Sia per far sì che eventuali necessità di carattere industriale vengano recepite dal mondo della ricerca – aggiunge Crivaro – sia per fare in modo che la conoscenza generata possa trasformarsi in strumenti da utilizzare in ambito industriale".

Le applicazioni che nasceranno del progetto iHeart potranno essere diverse, da dispositivi di supporto al medico durante la diagnosi fino a software predittivi che aiutino a capire come intervenire. Molto però dipenderà dai risultati che otterranno i ricercatori. "Oggi esistono già strumenti che permettono di fare una simulazione di alcune componenti del sistema cardio vascolare – sottolinea il Ceo di Moxoff – il problema però è la loro affidabilità: Quarteroni punta a costruire dei sistemi di altissimo livello in tal senso. Il medico di domani potrebbe essere supportato da dispositivi che si basano su questo modello e lo aiutino a fare previsioni più che attendibili quanto andare a vedere sperimentalmente a cuore aperto sul paziente (cosa non fattibile nella realtà)".

Moxoff però non si rivolge solo ed esclusivamente al mondo sanitario. Come già successo per il progetto precedente, i risultati ottenuti dei matematici del Politecnico potrebbero essere anche applicati in altri ambiti industriali a cui i modelli matematici si adattano perfettamente. È il caso di Mathcard: "Il gruppo guidato da Quarteroni aveva sviluppato una libreria di software per l'analisi della fluido-struttura necessaria per simulare il movimento del sangue all'interno delle coronarie, che hanno una parte flessibile che si deforma al passaggio del sangue" conclude Crivaro. "Quegli stessi strumenti li abbiamo utilizzati per risolvere



un problema di industriale, per le macchine che impiegano per il confezionamento un materiale semi rigido simile al tetrapak. Non essendo né rigido né morbido avevano dei problemi nel chiudere i brick. Per fare le simulazioni e risolvere il problema abbiamo adoperato gli stessi software che il gruppo di Quarteroni aveva sviluppato per applicazioni legate alle coronarie. Spero che anche i risultati del progetto iHeart abbiano le stesse ricadute: ci sono diverse applicazioni industriali dove concordano diverse fisiche, non soltanto all'interno del muscolo del cuore. Noi siamo pronti ad applicare i risultati della ricerca anche in questi diversi contesti". (C.Tog.) ▶

Parole chiave

Cuore, matematica, patologie cardiovascolari, software, modello matematico, ERC Advanced Grant

Aziende/Istituzioni

Ecole Polytechnique Fédérale di Losanna, Politecnico di Milano, European Research Council, Ospedale Luigi Sacco di Milano, Clinica universitaria di Losanna, Ospedale di Trento, Ospedale di Rovereto, Ospedale di Leicester