



IMAGING MOLECOLARE E DIAGNOSTICA DI PRECISIONE

La diagnostica di precisione integra imaging molecolare, biologia e analisi computazionale per caratterizzare la malattia a livello subcellulare. I radiotraccianti, progettati bilanciando proprietà chimiche e biologiche, consentono la quantificazione in vivo dei processi patologici. Le applicazioni cliniche spaziano da oncologia a neurologia e cardiologia.

Introduzione

La diagnostica di precisione sta ridefinendo la medicina contemporanea, spostando il focus dalla media di popolazione alla caratterizzazione biologica del singolo paziente. Tale evoluzione è resa possibile dalla convergenza tra biologia molecolare, imaging multimodale e analisi computazionale, che consente di identificare fenotipi patologici a livello cellulare e subcellulare. In questo scenario, l'imaging molecolare rappresenta una tecnologia cardine, poiché permette di visualizzare e quantificare *in vivo*, processi biologici non accessibili con l'imaging anatomico convenzionale, quali, ad esempio, metabolismo del glucosio, espressione recettoriale e attivazione immunitaria. Una rappresentazione dei principali meccanismi di imaging molecolare è riportata in Fig. 1. L'imaging medico

è intrinsecamente multimodale: TC e RM offrono elevata risoluzione spaziale e contesto anatomico, PET e SPECT garantiscono elevata sensibilità per i processi molecolari, mentre ecografia e imaging ottico apportano rispettivamente informazione in tempo reale nel compartimento vascolare e altissima sensibilità, sebbene con limitata profondità di penetrazione. La complementarità tra queste tecniche ha favorito la diffusione di sistemi ibridi, come PET/TC e PET/RM, che integrano informazione funzionale e anatomica in un singolo quadro diagnostico, migliorando accuratezza diagnostica e valore decisionale clinico [1].

Gli agenti per l'imaging molecolare

Lo sviluppo di agenti per imaging molecolare è un processo intrinsecamente interdisciplinare, collocato all'interfaccia tra chimica organica, radiochimica, biologia molecolare e medicina traslazionale. La tipologia di prodotti che in clinica meglio si adatta al paradigma dell'imaging molecolare è quella dei radiotraccianti. Un radiotracciante è una molecola marcata con un radionuclide che emette radiazioni rilevabili dall'esterno. Dopo somministrazione, si distribuisce nell'organismo in base a specifici processi biologici o bersagli molecolari. Il segnale emesso viene acquisito con tecniche come PET o SPECT, permettendo di visualizzare e quantificare tali processi *in vivo*. Dal punto di vista chimico, un agente per l'imaging molecolare deve garantire elevata affinità per il target biologico, stabilità metabolica, farmacocinetica compatibile con l'emivita del radionuclide e resa di radiomarcatura elevata in condizioni blan-

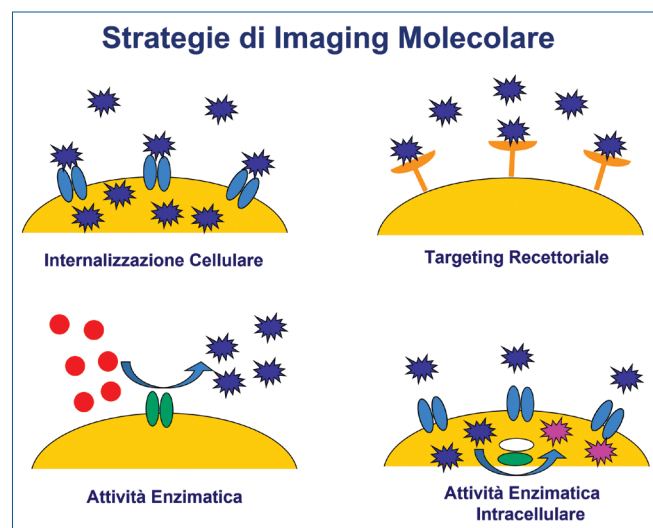


Fig. 1 - I principali meccanismi dell'imaging molecolare



I Bersagli Molecolari: Guida ai Recettori per i Radioligandi

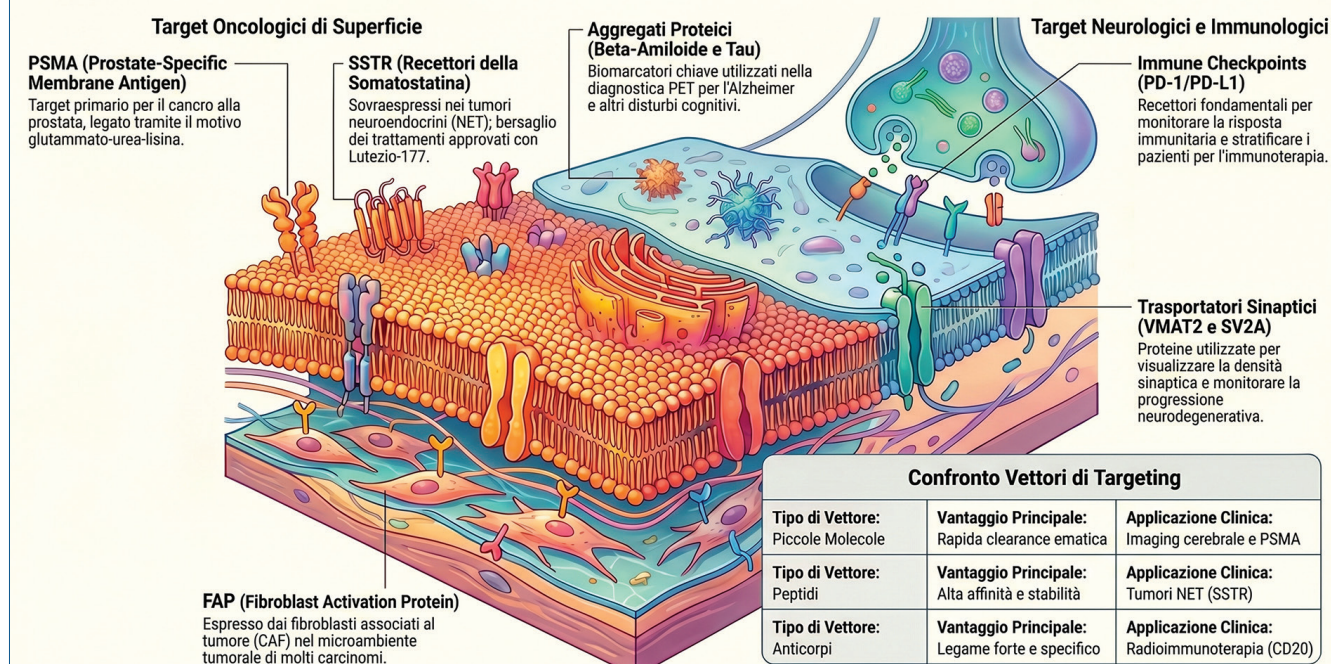


Fig. 2 - Bersagli molecolari e vettori di targeting

de. Tali requisiti sono particolarmente stringenti nei radiofarmaci PET, in cui isotopi come ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{89}Zr impongono vincoli specifici di accessibilità sintetica. Più recentemente, lo sviluppo delle reazioni click bioortogonali ha enormemente migliorato la modularità e la riproducibilità dei processi di radiomarcatura favorendo l'esplorazione di strutture molecolari a complessità crescente, ampliando lo spazio chimico accessibile per la generazione di nuovi radiotraccianti con proprietà molecolari ottimizzate [2].

Nei radiotraccianti destinati a PET e SPECT, l'obiettivo non è soltanto garantire un'elevata selettività di legame verso il bersaglio biologico, ma tradurre tale riconoscimento molecolare in un segnale fisico stabile, quantitativamente interpretabile e riproducibile *in vivo*.

Negli ultimi anni, la progettazione si è quindi evoluta da un approccio *ligand-driven* verso una strategia integrata, nella quale architettura molecolare, proprietà di trasporto e microambiente tissutale sono determinanti critici della *performance*. In questo contesto, piccole molecole favoriscono una rapida penetrazione tissutale e una *clearance* veloce, risultando compatibili con radionuclidi

a breve emivita, mentre vettori macromolecolari, come frammenti anticorpali o anticorpi interi, richiedono isotopi a vita più lunga per mantenere coerenza tra cinetica biologica e decadimento radioattivo. Al variare delle dimensioni molecolari del radiotracciante si aggiunge anche la complessità di prevedere gli effetti dei fenomeni di trasporto, in particolare per l'imaging dei tumori solidi dove perfusione, permeabilità vascolare, composizione della matrice extracellulare e pressione interstiziale possono determinare una distribuzione non uniforme e non prevedibile del tracciante con conseguente effetto sulla qualità della stima della densità del target biologico di riferimento. Nonostante queste complessità, le strategie più recenti sviluppatesi nel contesto dell'imaging molecolare oncologico, si stanno orientando verso bersagli del microambiente tumorale, come *immune checkpoints*, FAP (Fibroblast Activation Protein) e ipossia. Una rappresentazione sintetica dei bersagli molecolari di maggior impatto clinico è riportata in Fig. 2. Un paradigma distinto ma estremamente interessante è rappresentato dagli agenti di contrasto ecografico basati su microbolle, nei quali il segnale deriva da oscillazioni acustiche non lineari piuttosto

sto che da decadimento radioattivo. Sistemi come BR55, microbolle lipidiche funzionalizzate per VEGFR2, consentono un targeting intravascolare diretto dell'endotelio angiogenico. La loro dimensione micrometrica impedisce l'extravasazione e riduce l'influenza dei fenomeni di trasporto tissutale, permettendo una valutazione più diretta della densità recettoriale endoteliale [3].

Il culmine della diagnostica molecolare è rappresentato dalla Radioteranostica, un concetto che fonde diagnosi e terapia utilizzando la stessa molecola. In questo scenario, un radioisotopo emettitore di positroni (per la PET) o di raggi gamma (per la SPECT) viene inizialmente utilizzato per visualizzare la lesione; successivamente, viene sostituito con un radionuclide terapeutico emettitore di particelle β (^{90}Y , ^{177}Lu , ^{131}I) per distruggere le cellule tumorali tramite danni irreparabili al DNA [4].

Le particelle α (^{225}Ac) sono particolarmente promettenti grazie al loro elevato trasferimento lineare di energia (LET) e al raggio d'azione ridotto, che minimizza i danni ai tessuti sani circostanti. Questa precisione permette di trattare micrometastasi che non rispondono alle terapie convenzionali.

Applicazioni cliniche dell'imaging molecolare

L'impiego degli agenti di imaging molecolare va interpretato in relazione alla modalità fisica di rilevazione del segnale e al quesito clinico. In medicina nucleare, PET e SPECT offrono elevata sensibilità e una solida base quantitativa, consentendo di correlare il segnale alla concentrazione del radiotracciante e, in molti casi, di derivare parametri cinetici biologicamente interpretabili. La risonanza magnetica fornisce un'eccellente risoluzione spaziale e un dettagliato contesto anatomico, ma si basa su meccanismi di contrasto indiretti ed è meno sensibile ai processi molecolari. L'ecografia, con microbolle mirate, permette una visualizzazione dinamica del compartimento vascolare, mentre l'imaging ottico garantisce elevata sensibilità ma limitata penetrazione tissutale. L'integrazione di queste tecniche in sistemi ibridi, come PET/TC e PET/RM, consente una caratterizzazione più completa della malattia, combinando informazione anatomica e funzionale in una singola piattaforma diagnostica [1].

In questo contesto, la diagnostica di precisione si configura come un framework clinico operativo

che supporta diagnosi, stratificazione prognostica, selezione terapeutica e monitoraggio longitudinale. Il nucleo di questo paradigma è rappresentato dall'imaging molecolare basato su radiotraccianti e, spesso, da approcci teranostici nei quali un medesimo bersaglio biologico è utilizzato sia per l'identificazione sia per il trattamento della malattia. Il valore clinico risiede nella capacità di allineare la biologia del tracciante con la domanda clinica, minimizzando il deposito *off-target* e ottimizzando sicurezza ed efficacia. Inoltre, i requisiti cinetici divergono tra diagnostica e terapia: i traccianti diagnostici devono mostrare rapida distribuzione e *clearance*, mentre quelli terapeutici devono permanere a lungo nella lesione per erogare una dose efficace. Questa distinzione rende evidente che la diagnostica di precisione non coincide con la mera acquisizione di immagini migliori, ma con la costruzione di un sistema decisionale fondato sulla biologia del bersaglio, sulla farmacocinetica del radiofarmaco e sulle caratteristiche individuali della malattia [5].

L'oncologia rappresenta il principale ambito applicativo, grazie all'elevata eterogeneità molecolare dei tumori e alla disponibilità di bersagli recettoriali ben caratterizzati. In questo contesto, la PET con PSMA ha modificato la gestione del carcinoma prostatico, migliorando la rilevazione di lesioni primarie e metastatiche e influenzando le decisioni terapeutiche. Nei *workflow* teranostici, l'imaging consente di confermare l'espressione del bersaglio, stimarne la distribuzione e selezionare i pazienti candidabili a terapie con radiofarmaci [6].

In neurologia, l'imaging molecolare riveste un ruolo crescente, in quanto molte patologie del sistema nervoso centrale sono caratterizzate da alterazioni biologiche precoci non rilevabili con tecniche strutturali. L'imaging di amiloide e tau nell'Alzheimer consente la valutazione *in vivo* del deposito proteico e supporta la diagnosi differenziale, mentre nei disordini parkinsoniani traccianti dopaminergici permettono di investigare la funzionalità nigro-striatale. In neuro-oncologia, i traccianti aminoacidici migliorano la definizione delle lesioni e la distinzione tra recidiva tumorale e modificazioni post-terapia. In questo senso, l'imaging molecolare colma il divario tra fenotipo clinico e substrato biologico.



Un Framework Multiscala e Multimodale L'integrazione di dati complessi a diversi livelli biologici.

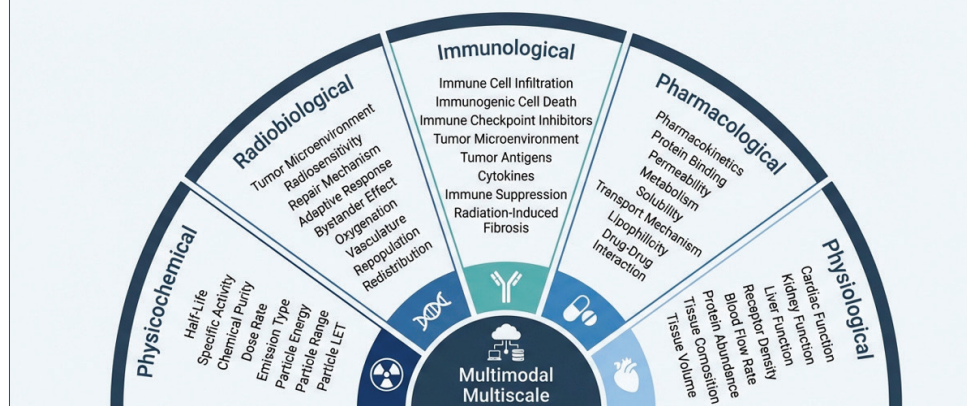


Fig. 3 - Ottimizzazione attraverso l'integrazione di dati chimici, biologici e fisiologici

In ambito cardiovascolare, sebbene l'utilizzo sia quantitativamente inferiore, l'impatto clinico è crescente. La PET consente di studiare perfusione miocardica, flusso coronarico, infiammazione e infezione, permettendo di identificare processi patologici in fase precoce. Applicazioni rilevanti includono l'attività infiammatoria della placca aterosclerotica, la sarcoidosi cardiaca e le infezioni valvolari o associate a dispositivi.

Infine, l'integrazione tra radiomica e intelligenza artificiale sta ampliando in modo sostanziale il contenuto informativo delle immagini, trasformando i dati di imaging in una sorgente quantitativa ad alta dimensionalità. In questo contesto, l'estrazione automatizzata di caratteristiche radiomiche consente di catturare eterogeneità intratumorale, organizzazione tissutale e pattern fenotipici non apprezzabili con l'analisi visiva convenzionale, mentre gli algoritmi di machine learning rendono possibile l'elaborazione predittiva di tali segnali in relazione a diagnosi, prognosi e risposta terapeutica [7]. Lo scenario complessivo è quello di un framework operativo multimodale e multiscala, come quello rappresentato in Fig. 3 all'interno del quale sono da ricercare le soluzioni teranostiche personalizzate più promettenti in termini di impatto sulla qualità della vita dei pazienti.

Conclusioni

Nonostante i progressi, l'imaging molecolare non ha ancora espresso pienamente il proprio potenziale per criticità traslazionali, metodologiche, logistiche

ed economiche. L'eterogeneità biologica del bersaglio e le barriere di trasporto nel microambiente tissutale possono determinare distribuzioni disomogenee del tracciante. Inoltre, l'assenza di standardizzazione nei protocolli di acquisizione e analisi riduce la comparabilità dei dati. Sul piano logistico, l'emivita dei radionuclidi condiziona fattibilità e distribuzione: isotopi a breve emivita richiedono infrastrutture locali e workflow coordinati,

mentre quelli a vita più lunga offrono maggiore flessibilità ma introducono vincoli di stabilità chimica e gestione dosimetrica. In prospettiva, lo sviluppo di nuove sonde dovrà integrare robustezza chimica, producibilità scalabile, standardizzazione e supporto computazionale, rendendo l'imaging molecolare una piattaforma clinicamente integrata.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Kjaer, *Cancer Imaging*, 2014, **14**, O32.
- [2] X. Zhong, J. Yan et al., *Bioconjugate Chem.*, 2023, **34**, 457.
- [3] J.K. Willmann, L. Bonomo et al., *J. Clin. Oncol.*, 2017, **35**, 2133.
- [4] S. Zhang, X. Wang et al., *Sig. Transduct. Target Ther.*, 2025, **10**, 1.
- [5] H. Hricak, M.E. Mayerhoefer et al., *Lancet Oncol*, 2025, **26**, e34.
- [6] R. Seifert, I.L. Alberts et al., *PET Clin.*, 2021, **16**, 391.
- [7] K. Miles, *Br. J. Cancer*, 2020, **122**, 929.

Molecular Imaging and Precision Diagnostics

Precision diagnostics integrates molecular imaging, biology, and computational analysis to characterize disease at the subcellular level. Radiotracers, engineered through a careful balance of chemical and biological properties, enable *in vivo* quantification of pathological processes. Clinical applications span oncology, neurology, and cardiology.