

## L'imaging molecolare: la nuova frontiera della diagnostica per immagini

Marco SALVATORE\* - Alessandro DEL MASCHIO\*\*

L'inizio del XXI secolo per la Diagnostica per Immagini può essere veramente considerato un punto di svolta, più che per altre discipline mediche.

Nel corso dei precedenti cento anni si sono sviluppate e consolidate le diverse tecniche di formazione di immagini che oggi rappresentano un patrimonio consolidato e un punto di forza del percorso diagnostico e terapeutico nella maggior parte delle malattie.

Situazioni che potevano sembrare anche solo 15-20 anni fa "fantascienza" oggi sono una realtà. Pensiamo alla facilità con cui è possibile la trasmissione a distanza dei dati (telemedicina, teleconsulto) e alla creazione di reti sempre più veloci per la gestione integrata dei dati clinici nell'ambito dell'ospedale e del territorio; con la possibilità di interconnessioni a livello nazionale e internazionale.

La Radiologia digitale è diventata una realtà; le tecniche tomografiche TC e RM hanno raggiunto livelli tecnologici impensabili anche solo 15 anni fa, quanto a velocità di acquisizione e a dettaglio anatomico; il supporto dell'informatica ha reso possibile la diffusione di sistemi di elaborazione integrata di informazioni morfologiche e funzionali, di estrazione di informazioni quantitative e un notevole potenziamento delle attività didattiche.

Ma da un punto di vista "biologico" l'avanzamento più significativo nel settore diagnostico è costituito dalla incorporazione e dalla utilizzazione di approcci innovativi che trovano la loro base nelle conoscenze acquisite in biochimica, fisiopatologia, biologia molecolare con la nascita di un approccio metodologico nuovo che viene definito medicina molecolare. In questo ambito l'imaging molecolare è il settore di punta dello sviluppo della Diagnostica per Immagini.

Scopo della medicina molecolare è la individuazione e il monitoraggio di marcatori biologici di malattia, rivoluzionando l'approccio medico tradizionale.

La medicina molecolare ha diversi settori di sviluppo (diagnostici e terapeutici) che includono:

- la diagnostica precoce (screening) di laboratorio attraverso lo studio di marcatori genici e proteici;
- l'imaging molecolare;
- gli approcci terapeutici molecolari.

Lo scopo finale della medicina molecolare è lo sviluppo di un sistema di cura "tagliato su misura" per il paziente, in particolare per le malattie a carattere degenerativo e neoplastico e su base genetica.

Come in medicina tradizionale la diagnostica per imma-

gini opera sia come strumento diagnostico propriamente detto, sia come strumento di controllo e monitoraggio della malattia, così l'imaging molecolare è destinato a intervenire non solo nella fase che serve per la "caratterizzazione diagnostica" e la scelta della terapia, sia nella fase successiva, per la valutazione degli effetti della terapia.

Se quindi oggi la valutazione dello stato di malattia si basa ancora prevalentemente sul riconoscimento di alterazioni strutturali, è sulla individuazione di modificazioni funzionali che precedono quelle anatomiche che si concentra l'attenzione della medicina molecolare. L'"imaging molecolare" è un approccio diagnostico che ha come scopo la individuazione sempre più precoce delle malattie attraverso il riconoscimento "visivo" delle fini alterazioni molecolari che le caratterizzano.

Quindi essa integra l'approccio diagnostico molecolare di laboratorio permettendo di visualizzare attraverso "immagini funzionali" i processi patologici nella sede anatomica in cui si determinano.

Quali sono le tecniche di "imaging molecolare"? Se ci pensiamo l'imaging molecolare non è in sé una novità assoluta, ma piuttosto un'evoluzione e la continuazione di un percorso cominciato da molto tempo, con lo sviluppo di metodiche di imaging basate sulla caratterizzazione diagnostica attraverso la valutazione di processi funzionali e, in particolare di studi su flusso, vascolarizzazione e attività metaboliche.

In questo ambito, ad esempio, le applicazioni di medicina nucleare possono sicuramente essere considerate un caposaldo dell'imaging basato sull'analisi di funzioni attraverso lo studio di meccanismi di concentrazione dei traccianti radio-marcanti. Ma un ruolo storicamente altrettanto importante è anche quello dei mezzi di contrasto radiologici organo-specifici e tessuto specifici. E, per quanto riguarda la RM, già ora si può definire "molecolare" lo studio dei tempi di rilassamento T1 e T2, della diffusione, del trasferimento di magnetizzazione: parametri condizionati direttamente dalle caratteristiche fisico-chimiche del microambiente in cui è collocata l'acqua corporea.

L'evoluzione delle conoscenze di biologia molecolare ha permesso di affinare le tecniche di imaging funzionale arrivando alla possibilità di studiare direttamente l'espressione genica e la sintesi proteica.

Insieme alle procedure disponibili per lo studio di meccanismi metabolici e di interazioni recettoriali (con tecniche

\*Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali - Università Federico II, Napoli; \*\* Radiologia Diagnostica, Ospedale San Raffaele - Milano.  
Indirizzo per la richiesta di estratti: M. Salvatore - Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali - Policlinico Universitario - Università Federico II - 80100 Napoli - Tel. 081-7462032 - E-mail: marco.salvatore@unina.it —

radioisotopiche) e delle concentrazioni di metaboliti (con tecniche spettroscopiche) è oggi possibile esplorare direttamente i geni.

Uno dei meccanismi utilizzati a questo scopo è quello legato all'espressione del reporter gene, un gene che codifica una proteina che può essere agevolmente identificata in diverse procedure (istologiche, di imaging)

Sono stati finora sperimentati marcatori genici che appartengono a due categorie: quelli che codificano enzimi intracellulari e quelli che codificano l'espressione di proteine di membrana e recettori. L'espressione intracellulare evita il rischio di reazioni immuni, tuttavia il riconoscimento di tali molecole richiede l'internalizzazione del marcatore prescelto, mentre il riconoscimento di proteine di membrana può essere più agevole

La individuazione di un processo funzionale attraverso l'utilizzazione di una molecola che viene intrappolata a livello intracellulare è un approccio tipico della medicina nucleare: anche con il FDG il processo funziona nello stesso modo.

Sul versante recettoriale sono stati messi a punto diversi sistemi che esprimono recettori di trasmettitori peptidici diversi. Una serie di approcci sperimentali oltre che con tecniche radioisotopiche vengono sperimentati anche con tecniche RM, per le cui intrinseche caratteristiche è comunque necessario mettere a punto sistemi di amplificazione dei segnali.

D'altra parte, l'imaging "molecolare", un imaging "funzionale" per definizione, non può prescindere da una stretta integrazione con le tecniche di imaging morfologico che con una crescente accuratezza e con una sempre minore invasività sono in grado di fornire le indispensabili informazioni di supporto alla caratterizzazione funzionale.

Un primo esempio pratico di quanto possa essere ottenuto con approcci integrati viene dallo sviluppo della ricerca sulle malattie neurodegenerative; in questo ambito la RM può fornire informazioni dettagliate sulle alterazioni strutturali, sulla volumetria delle diverse strutture normali e patologiche (attraverso metodi di segmentazione), informazioni funzionali possono essere ottenute da sequenze per lo studio della diffusione e perfusione, mentre informazioni metaboliche e recettoriali possono essere ottenute con le tecniche PET e SPECT e la spettroscopia. Con le sonde radiomarcate le tecniche di imaging molecolare possono oramai spingersi fino a individuare bersagli molecolari come l'amiloide o recettori presenti in quantità nano e picomolari.

Un altro esempio può essere quello delle applicazioni diagnostiche relative allo studio dei processi di angiogenesi che

hanno importanti e opposte implicazioni in ambito oncologico, ma anche nello studio della patologia dell'apparato cardiovascolare; in questi ambiti la caratterizzazione metabolica e recettoriale, ma anche l'imaging delle strutture vascolari, lo studio del flusso ematico, della perfusione tissutale, della permeabilità capillare e della angiogenesi e del danno della parete vasale sono uno spettro di applicazioni cruciali ottenibili con diverse tecniche di imaging (eco-doppler, angio TC, RM, PET, SPECT) che vanno a integrarsi tra loro.

Particolarmente stimolanti sono i nuovi approcci basati su sonde molecolari per individuare specifici eventi e aspetti anche di carattere genetico delle cellule. La capacità di individuare geni transfettati o l'espressione di un particolare gene è lo scopo di molti gruppi di ricerca che oggi operano prevalentemente con tecniche radioisotopiche sfruttandone la elevata sensibilità. Ma proprio nell'imaging dell'espressione genica si stanno facendo strada anche nuove tecniche di imaging, in particolare l'imaging ottico.

Ovviamente l'industria farmaceutica e dei mezzi di contrasto ha sviluppato un notevole interesse per questo settore della ricerca e sempre più strette diventano le forme di coordinamento e di integrazione tra le compagnie che operano in questi settori e quelle interessate alla produzione di apparecchiature di imaging.

Lo sviluppo delle biotecnologie, il crescente ricorso allo studio preclinico di modelli animali di malattie umane con sonde molecolari per la caratterizzazione diagnostica e prognostica ha inoltre dato impulso alla creazione di laboratori di imaging sperimentale e alla costruzione di apparecchiature dedicate allo studio degli animali da laboratorio. Nella gestione di queste attrezzature (ecografiche, TC, RM, PET, SPECT) devono trovare un'opportuna collocazione gli specialisti in Diagnostica per Immagini, anche attraverso l'acquisizione di ulteriori competenze.

Perché ci sia competenza è necessario che ci sia adeguata formazione. E quindi, l'"imaging molecolare" non può essere solo un'evanescente aggregazione di applicazioni metodologiche al servizio di chiunque le voglia utilizzare. Deve diventare una parte importante del percorso formativo dello specialista in Diagnostica per Immagini.

L'imaging molecolare è, infatti, una grande opportunità per rafforzare e stimolare la collaborazione tra specialisti delle diverse aree e settori della Diagnostica per Immagini insieme alle discipline di base (biotecnologiche, chimiche, fisiche, informatiche e ingegneristiche); cosicché si possa assistere alla crescita culturale della Diagnostica per Immagini.