

# Il futuro di una disciplina in decadimento

(sul futuro di radioisotopi e radiofarmaci in medicina)

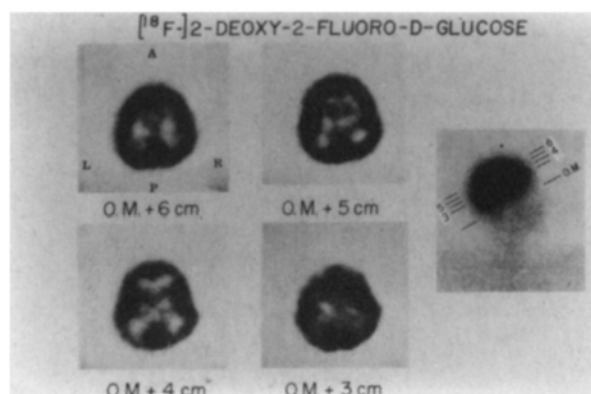
**Giancarlo Pascali**

Dip. di Chimica, Università del Nuovo Galles del Sud, Kensington, NSW, Australia  
Australian Nuclear Science and Technology Organisation, Lucas Heights, NSW, Australia

## I giganti sulle spalle dei quali guardiamo al futuro

Le tecniche di immagine di Medicina Nucleare hanno aperto la strada alla conoscenza approfondita di numerose malattie. Forse uno dei momenti più eclatanti fu attorno al 1976 quando la molecola di  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , prodotta in un laboratorio del Brookhaven National Laboratory [1], venne spedita per aereo alla università di Pennsylvania, dove un recente prototipo di scanner PET permise di vedere, per la prima volta, la distribuzione del glucosio nel cervello di un soggetto sano [2]. Data la bassa resa radiochimica del metodo elettrofilico di sintesi utilizzato, la distanza tra i siti (BNL a Long Island, New York e PennUni a Philadelphia, 1 ora di volo senza spostamenti da e per l'aeroporto), l'emivita del  $^{18}\text{F}$  (110 min), e la bassa sensibilità dello scanner, non oso pensare a quante volte questo esperimento sia stato tentato e sia fallito. I più curiosi lo potrebbero chiedere a Johanna Fowler, insignita dal presidente Obama della National Medal of Science nel 2008, ed ancora oggi al lavoro come professore emerito presso l'Università di Stony Brook (vicino Long Island).

Questo momento storico ha fatto capire come fosse possibile vedere molecole all'interno di un corpo, e dare un significato biochimico alle seppur sfuocate immagini ottenute (Figura 1). L'ov-



**Figura 1:** Immagine tratta da Ref. [3]

vio interesse delle case farmaceutiche e dei vari specialisti medici hanno poi continuato su questa via, e l'utilizzo di radiofarmaci sempre più complessi, l'affinamento delle caratteristiche degli scanner e la costruzione di modelli correlativi fra accumulo radioattivo e funzione d'organo hanno permesso di aumentare il significato e valore diagnostico dell'indagine PET. In parole povere, questa scoperta ha diretto ed ispirato molte delle attività ed innovazioni nel campo della Medicina Nucleare.

La mia domanda è: a quasi 50 anni dopo i risultati eclatanti degli anni '70, abbiamo assistito ad eventi di simile portata, che sono destinati a cambiare il futuro? Nei paragrafi seguenti indicherò la mia personalissima selezione di scoperte ed

innovazioni che hanno suscitato recente interesse e che potrebbero indirizzare rilevanti sviluppi futuri.

## Una (radio)chimica più democratica

Dal punto di vista prettamente chimico, realizzare reazioni di marcatura (cioè, legare un dato radioisotopo in un punto preciso di una molecola) pone diversi problemi, tra i quali:

- a) grosso sbilanciamento stechiometrico tra reagenti ed agente marcante (in forte difetto),
- b) bassa emivita di molti radioisotopi di utilità medica,
- c) necessità di processi ripetibili e robusti,
- d) sicurezza nel maneggiare materiali radioattivi.

Questi aspetti hanno fatto sì che tali processi, e i radiofarmaci così prodotti, siano disponibili solo in siti altamente attrezzati e qualificati.

## Kit di marcatura

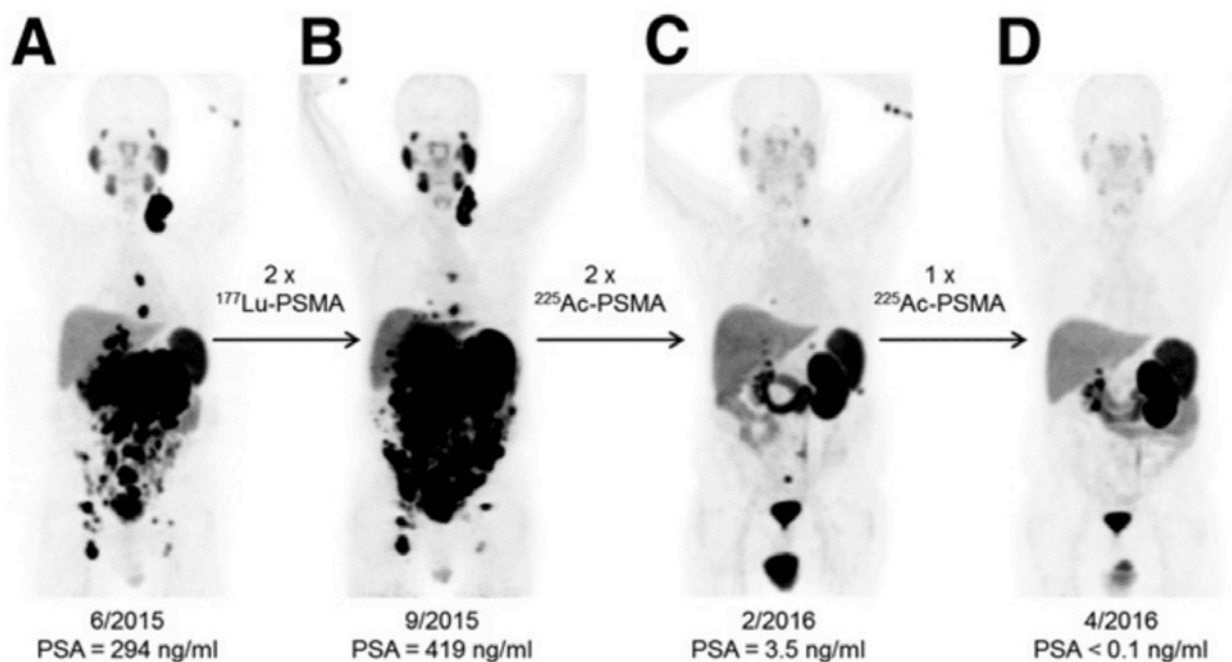
Uno dei principali modi per rendere più abbordabili tali processi è creare *kit* di marcatura che possano essere utilizzati da personale con poca esperienza e richiedano strumentazione minima. In breve, tale approccio richiede che l'operatore aggiunga una soluzione radioattiva standardizzata ad un flacone contenente tutti i reagenti chimici che permettono una marcatura efficiente (previa attesa di un lasso di tempo, o veloce riscaldamento). Nella sua implementazione più comune, l'operatore non dovrà poi effettuare alcuna purificazione, perché la formulazione realizzata è già adatta per somministrazione in paziente. Questo approccio è correntemente utilizzato [4] per la preparazione di prodotti per SPECT a base di  $^{99m}\text{Tc}$ , ed è reso possibile dalla intima comprensione dei parametri cruciali per ottenere una marcatura efficiente. Recentemente, tale possibilità è stata recensita per i prodotti a

base di  $^{68}\text{Ga}$ [5], e si capisce che vari altri radiofarmaci a base di radiometalli raggiungeranno simili livelli di semplicità. La disponibilità di semplici *kit* di marcatura renderà disponibili molti radiofarmaci in maniera capillare ed *on demand*, come attualmente per i tecnezati, previa disponibilità di soluzioni standard di radioisotopi metallici.

## Nuovi radioisotopi metallici

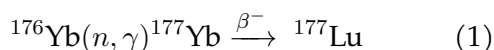
La tavolozza di radioisotopi interessanti si è ingrandita considerevolmente in questi ultimi anni, in seguito all'utilizzo di radiofarmaci contenenti tali elementi per terapia radionuclidica bersagliata. Tale approccio prevede l'utilizzo di molecole vettore note per accumularsi in tessuti tumorali con eccellente specificità; questa conoscenza può derivare dall'aver preventivamente marcato tali molecole con un radioisotopo per *imaging* nucleare (es.  $^{68}\text{Ga}$ ) e registrato questo accumulo preferenziale. Dimostrato ciò, marcare tali strutture con radioisotopi emittenti particelle  $\alpha$  o  $\beta^-$  di energia opportuna ad arrecare danno cellulare, può essere visto come la creazione di proiettili intelligenti per la distruzione di tumori. Ovviamente, tali radiofarmaci non sparano solo quando raggiungono il tessuto tumorale, ma durante tutta la loro vita, ovvero mentre viaggiano nei vari organi prima di raggiungere il tessuto *target*, ed in seguito raggiungendo gli organi atti al metabolismo e all'escrezione. Occorre perciò avere una fine conoscenza del fatto farmacologico di questi agenti per essere sicuri che rechino più benefici che danni. Tuttavia, come mostrato nella Figura 2, studi clinici cominciano a dimostrare l'utilità di tale concetto.

Tuttavia, i radioisotopi metallici utilizzabili in questo paradigma (es.  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ) sono elementi artificiali, creati in reattori nucleari o acceleratori di vario tipo e potenza (es. ciclotroni). In particolare, queste sorgenti producono particelle ad alta energia (tipicamente reattori producono neutroni, acceleratori producono protoni) usate per bombardare elementi isotopicamente arricchiti e indurre la reazione nucleare che porta poi a generare il radioisotopo desiderato. La reazione nucleare non è quantitativa, ovvero non tutto il materiale bersaglio si trasforma in prodotto d'interesse, perciò bisognerà separare



**Figura 2:** Immagine tratta da Ref. [6] evidenzia la differente capacità di uccidere cellule tumorali usando lo stesso veicolo (PSMA), ma un diverso radiometallo.

chimicamente i due (o più) elementi chimici.



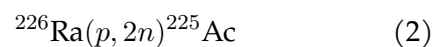
Per esempio, nel processo di produzione per  ${}^{177}\text{Lu}$  [7], indicato sopra dall'equazione (1), un *target* contenente  ${}^{176}\text{Yb}$  (per esempio, ossido) viene bombardato con neutroni ad alta energia per produrre  ${}^{177}\text{Yb}$ , che a sua volta decade nel prodotto desiderato con una emivita di 1.9 ore. Perciò, basterà calare in un reattore nucleare una ampolla contenente qualche grammo di  ${}^{176}\text{Yb}$ , bombardarlo per qualche ora con neutroni, recuperare l'ampolla e, dopo aver atteso un giorno, rompere l'ampolla e recuperare il  ${}^{177}\text{Lu}$  prodotto? Non esattamente.

*In primis*, bisognerà ottenere quantità sufficienti di Yb con grande arricchimento in  ${}^{176}\text{Yb}$ , in quanto ogni isotopo presente nell'ampolla subirà una reazione nucleare con i neutroni, e vogliamo selezionare, quanto più possibile, solo la reazione che portano  ${}^{177}\text{Yb}$ <sup>1</sup>; questo isotopo

<sup>1</sup>Per esempio, l'isotopo con maggiore abbondanza è  ${}^{174}\text{Yb}$  (32%); se ci fosse troppo di questo isotopo nell'ampolla, potremmo creare  ${}^{175}\text{Yb}$  in seguito a bombardamento da  $n$  (se la sezione d'urto fosse simile o maggiore a quella del  ${}^{176}\text{Yb}$ ). Tale prodotto decade, con emivita di 4 giorni, in  ${}^{175}\text{Lu}$  che è un elemento stabile, e non

*target* (stabile) ha una abbondanza naturale di 13%, e perciò sarà relativamente costoso arricchirlo e purificarlo isotopicamente. *In secundis*, dopo il bombardamento, l'ampolla conterrà una miscela di  ${}^{177}\text{Lu}$  e  ${}^{176}\text{Yb}$  (e potenzialmente quantità in tracce di altri metalli), e sarà necessario separare chimicamente questi due elementi; separazione particolarmente complicata data la incredibile similitudine chimica dei due elementi in questione.

Ancora peggiore è il caso per  ${}^{225}\text{Ac}$ , che è stato considerato come isotopo utile solo recentemente, ed è disponibile da sorgenti di  ${}^{229}\text{Th}$ . A parte i comuni problemi di separazione Ac/Th (leggermente meno complicati che per Yb/Lu), tali sorgenti derivano dal decadimento di depositi di  ${}^{233}\text{U}$ , che fu prodotto fino al 1970 (per potenziale uso bellico), e ha perciò disponibilità estremamente limitata. Questo ha creato una specie di carenza mondiale di  ${}^{225}\text{Ac}$ , e perciò alcuni gruppi stanno studiando metodi alternativi di produzione per tale radiometallo [8], per esempio tramite ciclotrone con la via descritta sotto:



Tale promettente metodo di produzione servirebbe allo scopo di sparare ai tessuti tumorali.

vede l'utilizzo di un materiale target radioattivo ( $^{226}\text{Ra}$ ) e, come sempre, separazione del prodotto da tutti gli altri radioisotopi prodotti contestualmente alla reazione nucleare.

Come si capisce da questi esempi, la produzione di tali nuovi radioisotopi metallici ha non pochi problemi di approvvigionamento e chimici. È estremamente probabile perciò che nuove idee verranno studiate nel campo di reazioni nucleari che richiedano materiali *target* più facili da reperire, ma soprattutto, metodi di separazione chimica che siano più selettivi ed efficienti e che permettano di recuperare/riciclare il costoso elemento target in una forma riutilizzabile per un successivo bombardamento. Tali ricerche saranno costose e lunghe; ma vale veramente la pena di spendere tante forze, fondi ed energie in questo?

## Il caso di $^{18}\text{F}$

L'applicazione del concetto di *kit* rasenta l'impossibile quando si voglia applicarlo a radiofarmaci basati su  $^{18}\text{F}$ , che rappresentano la stragrande maggioranza dei traccianti utilizzati in diagnostica PET. Nonostante alcuni tentativi di parziale successo [9], che sfruttano nuclei  $^{18}\text{F}[\text{AlF}]^{+2}$  usando tecniche tradizionali di complessazione di metalli, la formazione di legami covalenti con  $^{18}\text{F}$  richiede condizioni drastiche di reazioni e non è generale o flessibile. In questi casi, il chimico deve modificare la struttura chimica per rendere possibile l'introduzione del  $^{18}\text{F}$  nella posizione desiderata, creando un apposito precursore. Data la breve emivita di questo nuclide, lo scenario ideale prevederebbe che tale radiomarcatura avvenga come ultimo *step* di sintesi; questo richiederebbe che tale reazione possa avvenire in presenza di numerosi gruppi funzionali già installati. Tale eventualità è tipicamente negata dalla necessità di usare condizioni di radiofluorazione tradizionalmente aggressive, che degraderebbero tali gruppi. Perciò, in generale bisognerà marcare precursori con molti gruppi funzionali protetti, effettuare una successiva deprotezione ed infine purificare e formulare il prodotto (dato che la resa non è mai quantitativa, a differenza del caso dei radiometalli). Tale lungo e complesso processo rende la produzione di radiofarmaci con  $^{18}\text{F}$  poco efficiente. Lo studio di

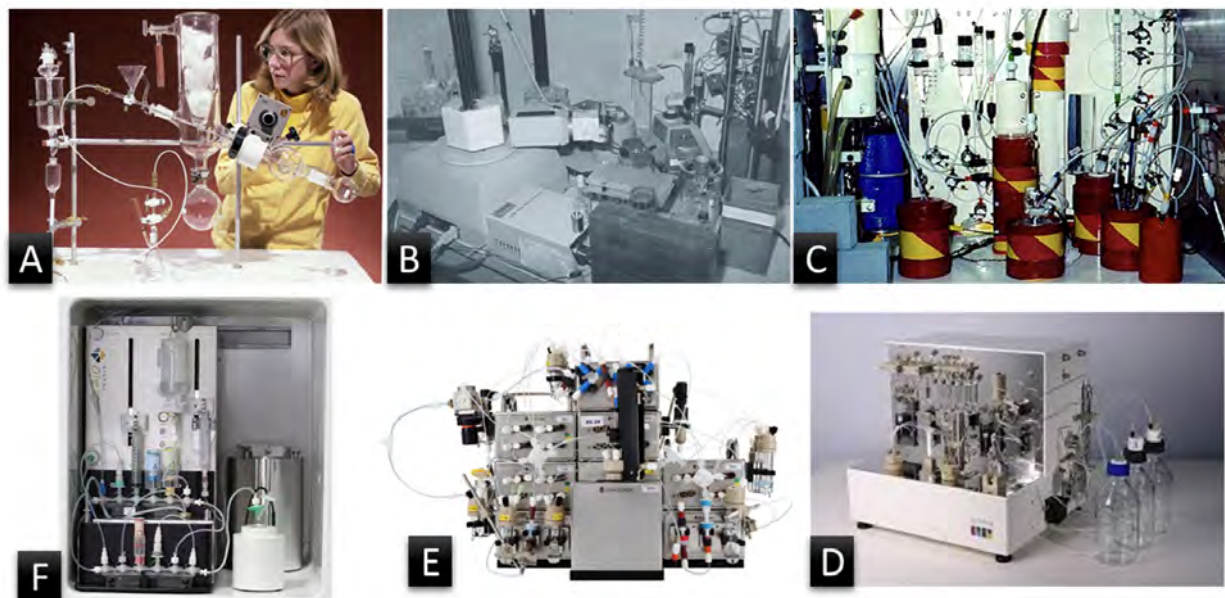
nuovi concetti di radiofluorazione, che siano più selettivi e funzionino in condizioni blande, potrebbe alleviare tale inefficienza.

Da una parte, si potrebbero cominciare ad adottare fonti di radiofluoruro alternative; in ogni caso, tali fonti dovranno inevitabilmente provenire dalla tradizionale soluzione acquosa irradiata nel ciclotrone, ma dovranno essere più facili da impiegare e trasportabili in siti remoti. Un esempio di tali reagenti è il  $^{18}\text{F}[\text{ESF}]$  [10] che, come altri intermedi a base di sulfonilfluoruri [11], è in grado di effettuare radiofluorazioni su precursori standard eliminando alcuni delicati step (distillazione azeotropica) e perciò riducendo la strumentazione necessaria. Rispetto alle altre soluzioni tuttavia,  $^{18}\text{F}[\text{ESF}]$  può essere facilmente contenuto e trasportato in siti lontani dal ciclotrone.

D'altra parte, si potrebbero studiare nuove reazioni di fluorurazione. In questo campo stanno emergendo diversi concetti che mettono in evidenza (nuovamente) come il calore sia una fonte di energia sicuramente facile da attivare, ma molto grossolana come rendimento. Infatti, modificare lo stato red-ox di semplici precursori, in modo da permettere ad un fluoruro di attaccare tale stato attivato, si sta rivelando cruciale nello sviluppo di metodi *photo redox*, che utilizzano l'attivazione di un apposito catalizzatore nell'attivare in maniera accurata e specifica la fluorurazione di precisi siti molecolari [12]. Oltre a questo, altri gruppi stanno cominciando a testare l'uso diretto di potenziali elettrici per creare tali precursori attivati [13]; nonostante ancora poco utilizzato, questo metodo permetterebbe di ottenere risultati simili ai metodi *photo redox* senza l'aggiunta di un reagente aggiuntivo (il catalizzatore), che andrebbe poi rimosso.

Un'ultima possibilità risiede nell'espandere il ventaglio di molecole utilizzabili verso strutture recanti un legame di F con eteroatomi (ovvero elementi non-metallici diversi dal C). Recente interesse ha suscitato la marcatura di gruppi contenenti [14] Si-F, B-F, ed in particolare S-F [15] e P-F [16], per la possibilità di realizzare radiofluorazioni con alte rese, in condizioni blande e con precursori facilmente reperibili.





**Figura 3:** Evoluzione delle apparecchiature per processi radiochimici, da sistemi manuali (A), robotici (B), fluidici custom (C), fluidici commerciali (D), modulari (E), a cassetta (F)

Attualmente non è possibile pronosticare quale di queste strategie avrà più successo nel semplificare la produzione di radiofarmaci con  $^{18}\text{F}$ , ed è molto probabile che tutte queste opzioni (nuove fonti di  $^{18}\text{F}$ , nuovi paradigmi reattivi, nuove molecole fluorurate) avranno un impatto diverso a seconda della necessità diagnostica d'interesse. Tuttavia, quello che sembra certo è che tali processi dovranno essere eseguiti su sistemi automatici di sintesi.

## Automazione di sintesi

Manipolare piccole quantità di reagenti chimici, alcuni dei quali anche radioattivi, per effettuare velocemente reazioni di sintesi e successive purificazioni, richiederebbe delle capacità manuali notevoli; tradizionalmente tali scenari non sono presenti nella educazione chimica accademica e, personalmente, ho dovuto imparare a lavorare in queste condizioni durante il mio progetto di tesi. Questo mi ha fatto capire un aspetto fondante della ricerca e pratica radiochimica: la necessità di utilizzare automazione di sintesi. Questo vuol dire accettare di non manipolare direttamente (es. con pipette, spatole) i reagenti chimici, ma disegnare una struttura connessa di recipienti, tubi e valvole, controllabile in remoto, che implementa tutti gli *step* di processo necessari. Per utilizzare tale approccio, bisogna perciò lascia-

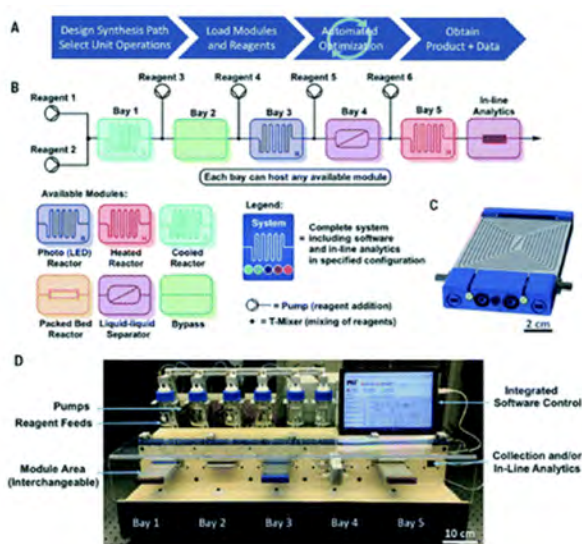
re in sottofondo gli aspetti prettamente chimici del problema, e lavorare con elementi meccanici, elettronici e *software* per ottimizzare l'operatività di tali sistemi, per poi tornare al problema chimico solo in seguito, quando la "macchina non fa sorprese".

Ovviamente, in alcuni casi fortunati di processi estremamente semplici (vedi: *kit*), l'automazione può essere assente o presente in maniera semplificata, ma in casi più generali, l'uso di sistemi automatici è obbligato per ragioni di radioprotezione, sicurezza e ripetibilità. Tali sistemi si sono evoluti fin dagli anni '70 (Figura 3), fino a raggiungere una semplicità di utilizzo estrema, grazie ad approcci *hardware* semplificati (es. a cassetta) e *software* intuitivi nel creare processi diversi.

In questo campo, probabilmente l'approccio più promettente è l'utilizzo di sistemi microfluidici; infatti, tale approccio permette di manipolare con grande precisione quantità minute di reagenti chimici. Tale concetto, in qualche maniera mutuato dai numerosi sistemi già sviluppati per applicazioni biologiche, permette anche di ottenere rese più alte [17] e, in principio, di produrre dosi di radiofarmaci dedicate all'utilizzo per un determinato paziente (es. *Dose on Demand* [18]). Purtroppo, dopo un interesse iniziale, non troppe ditte hanno investito nella commercializzazione di sistemi microfluidici di sintesi. Tut-

tavia, recentemente PMB-Alcen ha cominciato a commercializzare un concetto totale di produzione radiofarmaceutica basato su mini-ciclotrone e micro-chimica [19], e tale concetto si sta rivelando particolarmente interessante, specialmente per siti o laboratori che cominciano ora a lavorare in questo campo.

Un'altra promettente innovazione, che si vedrà sempre di più in futuro, è la creazione di sistemi di sintesi stampati in 3D; in una recente pubblicazione, gli autori hanno persino creato un sistema completo basato su reattori microfluidici [20]. Questa è sicuramente la nuova frontiera nella costruzione di automazione per radiochimica, specialmente perché permetterebbe incredibile flessibilità di disegno, basso utilizzo di fondi, e l'accesso a sistemi usa-e-getta, caratteristica estremamente importante in campo farmaceutico e radiologico (es. eliminazione di cross-contaminazione chimica e radioattiva).



**Figura 4:** Esempio di sistema fluidico per ottimizzazione automatica (da Ref. [22]).

Ma la vera rivoluzione sta avvenendo in questi mesi, ed è legata ad un utilizzo migliorato dei dati di sintesi. Infatti, l'impatto di metodi statistici avanzati per pianificare esperimenti chimici (correlato a concetti di *Machine Learning* ed *Intelligenza Artificiale*) ha cominciato a realizzarsi in campo chimico da qualche anno [21], ed è basato sulla possibilità di creare un ciclo: controllo dell'apparato sintetico, analisi dei prodotti, individuazione algoritmica di parametri di sintesi migliori, aggiornamento del controllo dell'apparato sintetico. Tale ciclo si ripete fino a quando

l'analisi rivela efficienza massima (o desiderata), ed è implementabile in maniera automatica, previa disponibilità dei reagenti partenza e di utili algoritmi di ottimizzazione (Figure 4). In campo radiochimico si sta cominciando a vedere l'utilizzo di "Design of Experiment" [23], ma l'utilizzo di ottimizzatori Bayesiani è già in fase di sviluppo, come anche la raccolta di dati radiofarmaceutici per ottenere Intelligenze Artificiali che possano inventare la miglior struttura e metodo di sintesi (automatizzata), dato un particolare quesito di imaging (es. trovami il tracciante più efficiente per monitorare pazienti di Alzheimer).

## Uno scanner più performante

Un campo che sta vedendo progressi interessanti in questi anni è sicuramente la costruzione di nuovi *scanner*. Oltre alla tradizionale ricerca di sensibilità sempre più spinte, l'innovazione più interessante è stata la creazione di un sistema Total-Body PET; cioè uno *scanner* con un campo di vista lungo 2m, e che perciò permette di effettuare un *imaging* contemporaneo su tutto il paziente [24]. Siccome quasi tutti i fotoni vengono registrati dai rivelatori, tale macchinario permette non solo di usare fino a 40 volte meno radioattività, ma anche di usare la stessa dose di radiofarmaco a bassa emivita, ma di registrare immagini per tempi più lunghi. Inoltre, tale approccio permette di rilevare accumuli radioattivi in qualsiasi zona del corpo; tale capacità è di cruciale importanza quando si voglia studiare nuovi traccianti, per i quali non sono ancora noti accumuli off-target. Tale innovazione ha richiesto un enorme sforzo ingegneristico, per aggiungere e controllare un numero molto più elevato di rivelatori, nonché gestire una enorme quantità di dati; ma la fisica è rimasta la stessa.

Concetti fisici diversi potrebbero guidare la costruzione di nuovi scanner PET, basati sull'imaging di positronio. Infatti, è noto che i positroni emessi dai radiofarmaci interagiscono con gli elettroni della materia circostante; la PET usa il fenomeno di annichilazione, e rivela i due fotoni generati per rilevare la locazione originaria del radiofarmaco. Tuttavia, la coppia elettrone-positrone forma, nel 40% dei casi, uno stato di



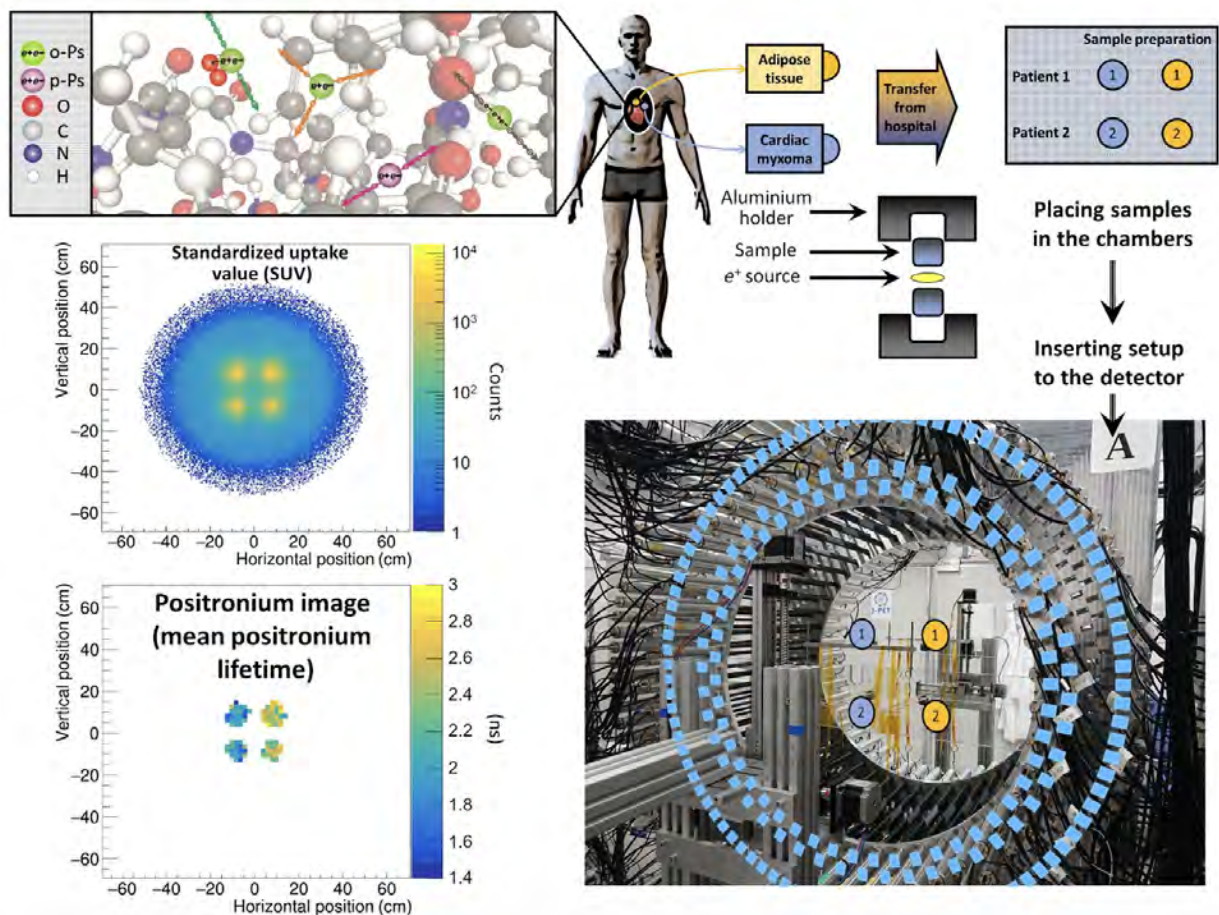


Figura 5: Concetto dell'imaging di positronio (da Ref. [25])

positronio (Ps), che tramuta in parapositronio (p-Ps, 25%) o ortopositronio (o-Ps, 75%); a questo punto p-Ps decade in 2 fotoni e o-Ps decade in 3 fotoni. La cosa interessante è che l'emivita di tali stati è diversa a seconda del tessuto in cui si trovano [25]. Senza andare troppo nei dettagli (che sono ancora in fase di studio), l'imaging di positronio potrebbe permettere di semplificare il sistema di rivelatori, localizzare con più precisione il radiofarmaco, e qualificare caratteristiche locali dei tessuti.

## Onestà futura

Mi preme ora tornare alla domanda precedente, se valga la pena investire tempo e denaro nella ottimizzazione della produzione di nuovi radiometalli terapeutici. Il concetto espresso precedentemente ha un fascino indiscutibile: la creazione di proiettili intelligenti sembrerebbe la panacea nella cura dei tumori. Tuttavia, occorre ricordare che tali molecole distruggono sì i tessuti tumorali

con precisione molecolare, ma non fanno nulla nel modificare i processi biochimici che hanno causato il tumore. Effettivamente, tali approcci possono essere visti più oggettivamente come bisturi molecolari con i quali effettuare precise operazioni di resezione; ma, esattamente come nella chirurgia oncologica tradizionale, ritenere che questi trattamenti curino il cancro è una conclusione molto azzardata. I casi di recidiva sono sempre possibili; inoltre, si stanno evidenziando un numero di condizioni per le quali il target di tali proiettili intelligenti scompare col tempo, realizzando una pseudo resistenza a tali trattamenti. Come succede spesso in casi simili, la promessa curativa è stata ingrandita da numerose ditte farmaceutiche [27], che possono giustificare prezzi estremamente elevati, data la difficile reperibilità e logistica di tali prodotti. Con questo non voglio dire che queste molecole saranno abbandonate: ritengo che avranno un loro posto (probabilmente meno *hyped*) tra gli strumenti disponibili a trattare varie patologie

oncologiche.

La scelta dei campi di ricerca su cui investire è una componente essenziale di sostenibilità; dati gli alti costi dello sviluppo radiofarmaceutico, è importante capire l'impatto a lungo termine, non solo nei paesi sviluppati, ma anche in quelli in via di sviluppo. Detto questo, è importante ricordare come la popolazione mondiale stia diventando sempre più vecchia, e molti futuristi pensano che l'uomo raggiungerà molto più spesso età oltre i 100 anni [28], possibilmente con meno acciacchi di vecchiaia. Infine, stiamo assistendo ad una pandemia silente di fenomeni depressivi e psichiatrici che colpiscono al cuore la parte più produttiva della società presente e futura: gli adolescenti ed i giovani adulti [29].

Le metodiche di *imaging* nucleare permettono di comprendere in dettaglio i meccanismi biochimici alla base di molte patologie, e per questo potrebbero essere uno strumento cruciale nel creare terapie adatte. A mio parere, particolare importanza rivestiranno in futuro lo studio di malattie infettive e meccanismi immunologici [30], di metodi per allungare una sana e funzionale vita [31], e come modificare i delicati equilibri neurorecettoriali per contrastare patologie depressive e psichiatriche [32]. Per fare ciò, occorrerà una interazione molto stretta tra i vari campi della conoscenza medica, la chimica e l'ingegneria.

Tuttavia, dal mio punto di vista prettamente (radio)chimico, supportare tali ricerche ed innovazioni, richiederà di essere in grado di sintetizzare e radiomarcare qualsiasi molecola d'interesse, quasi come si volesse creare una stampante molecolare 3D, ed il fatto che tali concetti comincino già ad emergere è un buon segno [33].



- [1] T. Ido et al. : *Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. <sup>18</sup>F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and <sup>14</sup>C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose*, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 14 (1978) 175.
- [2] S. Hess, P. F. Høilund-Carlsen, A. Alavi: *Interesting Images Historic Images in Nuclear Medicine 1976 The First Issue of Clinical Nuclear Medicine and the First Human FDG Study*, Clinical Nuclear Medicine, 39 (2014) 701.
- [3] M Reivich et al. : *The [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man*, PubMed, 44 (1979) 127.
- [4] International Atomic Energy Agency: *Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits Technical Report Series N. 466*, Vienna (2008). [TRS466\(iaea.org\)](https://www.iaea.org/RS466)
- [5] N. Lepareur: *Cold Kit Labeling: The Future of <sup>68</sup>Ga Radiopharmaceuticals?*, Frontiers in Medicine, 9 (2012) 812050.
- [6] Clemens Kratochwil et al. : *<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, Journal of Nuclear Medicine, 57 (2016) 1941.
- [7] A. Dash, M. R. A. Pillai, F. F. Knapp Jr.: *Production of <sup>177</sup>Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options*, Nucl. Med. Mol. Imaging, 49 (2015) 85.
- [8] A. K. Henderson-Robertson, C. F. Ramogida, P. Schaffer, V. Radchenko: *Development of <sup>225</sup>Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences*, Curr. Radiopharm., 11 (2018) 156.
- [9] S. J. Archibald, L. Allott: *The aluminium- [<sup>18</sup>F]fluoride revolution: simple radiochemistry with a big impact for radiolabelled biomolecules*, EJNMMI radiopharm. chem., 6 (2021) 30.
- [10] B. Zhang et al. : *[<sup>18</sup>F]Ethenesulfonyl Fluoride as a Practical Radiofluoride Relay Reagent*, Chemistry A European Journal, 25 (2019) 7163.
- [11] D. Zhou et al. : *[<sup>18</sup>F]Tosyl fluoride as a versatile [<sup>18</sup>F]fluoride source for the preparation of <sup>18</sup>F-labeled radiopharmaceuticals*, Scientific Reports, 13 (2023) 3182.
- [12] W. Chen et al. : *Direct arene C-H fluorination with <sup>18</sup>F - via organic photoredox catalysis*, Science, 364 (2019) 1170.
- [13] D. Hernández-Valdés, S. Sadeghi: *Electrochemical Radiofluorination of Small Molecules: New Advances*, The Chemical Record, 21 (2021) 2397.
- [14] K. R. Scroggie, M. V. Perkins, J. M. Chalker: *Reaction of [<sup>18</sup>F]Fluoride at Heteroatoms and Metals for Imaging of Peptides and Proteins by Positron Emission Tomography*, Front. Chem., 23 (2021) 687678.
- [15] G. Pascali et al. : *Sulfur - fluorine bond in PET radiochemistry*, EJNMMI radiopharm. chem., 2 (2017) 9.
- [16] H. Hong et al. : *Rapid one-step <sup>18</sup>F - radiolabeling of biomolecules in aqueous media by organophosphine fluoride acceptors*, Nature Commun., 10 (2019) 989.
- [17] G. Pascali, P. Watts, P. A. Salvatori: *Microfluidics in radiopharmaceutical chemistry*, Nuclear Medicine and Biology, 40 (2013) 776.
- [18] G. Pascali et al.: *Microfluidic approach for fast labeling optimization and dose-on-demand implementation*, Nuclear Medicine and Biology, 37 (2010) 547.
- [19] <https://www.imagine.com/en/products/imagine>
- [20] F. Menzel et al.: *FOMSy: 3D-printed flexible open-source microfluidic system and flow synthesis of PET-tracer*, J. Flow Chem., (2023) . <https://doi.org/10.1007/s41981-023-00267-z>



- [21] C. Mateos, M. J. Nieves-Remacha, J. A. Rincón: *Automated platforms for reaction self-optimization in flow*, *Reaction Chemistry & Engineering*, 4 (2019) 1536.
- [22] A.-C. Bédard et al.: *Reconfigurable system for automated optimization of diverse chemical reactions*, *Science*, 361 (2018) 1220.
- [23] G. D. Bowden, N. Chailanggar, B. J. Pichler, A. Maurer: *Scalable  $^{18}\text{F}$  processing conditions for copper-mediated radiofluorination chemistry facilitate DoE optimization studies and afford an improved synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]olaparib*, *Org. Biomol. Chem.*, 19 (2021) 6995.
- [24] S. Cherry et al.: *Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care*, *J. Nucl. Med.*, 59 (2018) 3.
- [25] P. Moskal et al.: *Positronium imaging with the novel multiphoton PET scanner*, *Science Advances*, 7 (2021) eabh4394.
- [26] E. Sayar et al.: *Reversible epigenetic alterations mediate PSMA expression heterogeneity in advanced metastatic prostate cancer*, *JCI Insight*, 8 (2023) e162907.
- [27] K. Jensen: *Novartis wins FDA OK for radiopharmaceutical drug, cashing in on Endocyte deal*, <https://www.biopharmadive.com/news/novartis-fda-approval-pluvicto-prostate-cancer-endocyte/620973/>
- [28] Emily Willingham: *Humans Could Live up to 150 Years, New Research Suggests*, *Scientific American*, May 25 (2021) <https://www.scientificamerican.com/article/humans-could-live-up-to-150-years-new-research-suggests/#>
- [29] J. Pasman et al.: *Epidemiological overview of major depressive disorder in Scandinavia using nationwide registers*, *The LANCET Regional Health. Europe*, (March 27, 2023) [https://www.thelancet.com/journals/lanepa/article/PIIS2666-7762\(23\)00039-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepa/article/PIIS2666-7762(23)00039-X/fulltext)
- [30] W. Wei et al.: *ImmunoPET: Concept, Design, and Applications*, *Chem. Rev.*, 120 (2020) 3787.
- [31] J. M. Coughlin et al.:  *$^{18}\text{F}$ -XTRA PET for Enhanced Imaging of the Extrathalamic  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor*, *Journal of Nuclear Medicine*, 59 (2018) 1603.
- [32] M. V. Vargas: *Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT<sub>2A</sub> receptors*, *Science*, 379 (2023) 700.
- [33] D. Blair et al.: *Automated iterative Csp<sup>3</sup>-C bond formation*, *Nature*, 604 (2022) 92.

una tesi sul  $^{18}\text{F}$  e da allora ha svolto attività di ricerca nel campo della radiochimica PET. Dopo aver conseguito il dottorato di ricerca sotto la supervisione di P.A. Salvadori (IFC-CNR, Italia) e W.C. Eckelman (NIH, USA), ha lavorato sia in ambito di ricerca che commerciale, in diversi paesi europei, concentrandosi sempre sullo sviluppo di nuovi radiofarmaci PET. È entrato in ANSTO (Sydney, Australia) come leader del team di radiochimica nel 2013; mentre ancora parte di ANSTO, ha assunto la posizione di Principal Radiopharmaceutical Scientist presso il Prince of Wales Hospital e di Professore Associato Conjoint presso la School of Chemistry (UNSW), al fine di aumentare ulteriormente l'efficienza dei percorsi traslazionali. È inoltre membro attivo e componente del consiglio di amministrazione di diverse associazioni professionali nel campo della chimica, dei radiofarmaci e dell'imaging molecolare. L'esperienza di Giancarlo spazia dai metodi di radiomarcatura, alla progettazione e ottimizzazione di radiofarmaci, alle tecniche di imaging, alle normative di produzione (GMP) e agli approcci di automazione. In quest'ultimo campo rappresenta uno dei pionieri nell'utilizzo di sistemi microfluidici nei processi radiochimici e tuttora studia questo campo. I suoi interessi attuali sono diretti a migliorare l'accesso di una migliore diagnostica e terapia radioattiva ad una popolazione più ampia, studiando nuove molecole, inventando nuovi metodi e ideando nuovi nuovi strumenti.

---

**Giancarlo Pascali:** è un leader di fama internazionale nelle scienze radiofarmaceutiche, in particolare, nella ricerca e sviluppo di nuovi traccianti, metodi radiochimici e strategie di automazione. Il Dott. Giancarlo Pascali si è laureato presso l'Università di Pisa (Italia) nel 2001 con

