

EFFECTS OF IRRADIATION WITH PHOTONS AND CARBON IONS ON THE ¹⁸F-DOPA UPTAKE BY T98G GLIOBLASTOMA CELL LINE. COMPARISON WITH ¹⁸FET IN VITRO STUDY.

Pasi Francesca¹, Persico Marco Giovanni², Vigorito Martina³, Marengo Manuela⁴, Facoetti Angelica⁵, Hodolič Marina⁶, Nano Rosanna³, Lodola Lorenzo⁴, Aprile Carlo⁵

¹Radiotherapy Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ²University School for Advanced Study, IUSS Pavia, Pavia, Italy. ³Department of Biology and Biotechnology "Lazzaro Spallanzani", University of Pavia, Italy. ⁴Nuclear Medicine Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ⁵CNAO Foundation, Pavia, Italy. ⁶Nuclear Medicine Research Department, IASON, Graz, Austria; Nuclear Medicine Department, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Czech Republic
Correspondence to: Dr. Pasi Francesca (f.pasi@smatteo.pv.it)

Introduzione

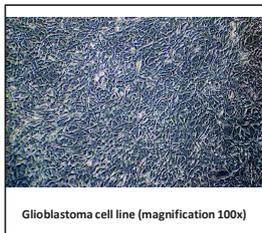
La diagnosi differenziale tra recidiva neoplastica dei tumori cerebrali e neuroinfiammazione precoce o con radionecrosi tardiva rappresenta ancora un problema irrisolto sia con metodica MRI o PET.

Scopo

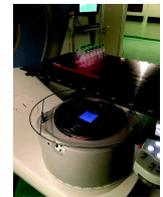
di questo studio è stato di valutare l'effetto dell'irraggiamento sull'uptake della 3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]-fluoro-L-phenylalanine (18F-DOPA) in vitro da parte delle cellule di glioblastoma umano T98G.

Materiali e Metodi

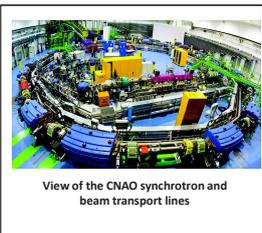
- Cell culture.** Le cellule di glioblastoma umano T98G coltivate in Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM) con 10% siero bovino fetale, 100 U/ml penicillina, 100 mg/ml streptomina e 2 mM L-Glutamina a 37°C in atmosfera umidificata contenente 5% CO₂. All cell culture media and supplements were purchased from Sigma-Aldrich.
- Irradiation treatments.** 2 x 10⁵ cellule per fiasca sono state irradiate a T° ambiente 20 ore dopo la semina. L'irraggiamento è stato eseguito con fotoni alla dose di 2, 10 e 20 Gy impiegando il 6 Mev LINAC, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia al rateo di dose di 3 Gy/min and con Ioni Carbonio (range energetico: 246–312 MeV/u) impiegando il fascio clinico del sincrotrone al Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia alla dose di 2 Gy (physical dose, dose rate of 0.7 Gy/min). Le cellule sono state irradiate in posizione verticale in fiasche T25. Durante l'irraggiamento con ioni carbonio la fiasche erano poste all'interno di un water-phantom posto all'isocentro su un tavolo di trattamento, alla profondità di 15 cm, corrispondente al mid spread-out Bragg peak (SOBP). Il SOBP (ampiezza 6 cm, profondità in acqua da 12 a 18 cm) è stato ottenuto con active beam energy modulation.
- Stima dell'uptake.** L'uptake di [¹⁸F]Fluoro-dopa (18F-DOPA, IASOdopa®) è stato valutato a 36 ore dall'irraggiamento dopo l'aggiunta di 100 kBq a ciascuna fiasca. E' stata calcolata l'attività (%) nelle cellule aderenti, nonchè il n° di cellule sopravvissute e vitali, a vari tempi di incubazione (20, 40, 60, 80 e 120 min). I risultati sono espressi come % dose aggiunta / 2 x 10⁵ cellule, corretti per decadimento e binding non-specifico. Sham-irradiated cells (0 Gy) sono considerati come controllo



Glioblastoma cell line (magnification 100x)



Experimental set-up used for T98G cells irradiations at Radiotherapy Unit, San Matteo, Pavia

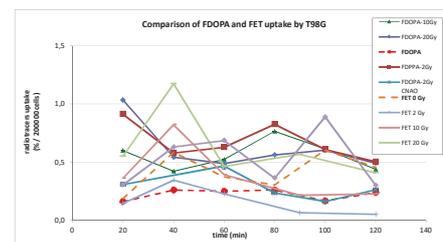
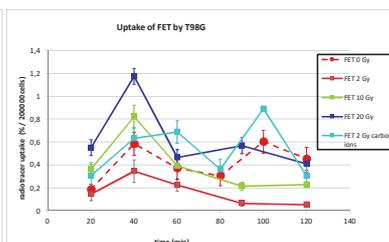
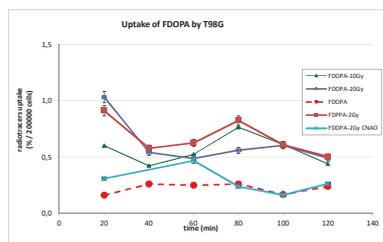


View of the CNAO synchrotron and beam transport lines



Irradiation set up at CNAO. The cell flask is placed inside the motorized water phantom.

Risultati



Risultati espressi come % della dose aggiunta / 2 x 10⁵ cells, corretti per decadimento e binding non-specifico. Sham irradiated cells (0 Gy) considerati come controllo. In condizioni basali le T98G raggiungono l'uptake massimo 40 min dopo l'aggiunta di 18F-DOPA per poi stabilizzarsi a plateau. Nelle cellule irradiate con fotoni la cinetica di uptake si modifica sostanzialmente: [a] l'uptake max della 18F-DOPA incrementa 2-3 volte; [b] l'attività di picco è osservabile a 20 min e non si può escludere un picco più precoce, seguita da un rapido wash-out e da un re-uptake tardivo a 80 min; [c] nelle cellule trattate con Ioni Carbonio assieme a un significativo incremento dell'attività, il picco è osservabile più tardivamente a 40 min, seguito da un progressivo wash-out.

Conclusioni

Come precedentemente descritto, l'uptake della O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (18F-FET, IASOglio®) nelle T98G dopo irraggiamento è incrementato. Molti fattori possono essere implicati in questo effetto paradossale incluso l'espressione della p53mt e/o la selezione di cloni radioresistenti più aggressivi. 18F-FET e 18F-DOPA sono accumulati con il transporter LAT1: 18F-DOPA è incorporata nelle proteine mentre la 18F-FET non è metabolizzata. Per questa ragione la curva attività-tempo (TAC) tende a plateau con 18F-DOPA mentre mostra un rapido wash-out con la 18F-FET. Dopo irraggiamento le TAC della 18F-DOPA mostrano un pattern simile a quello della 18F-FET. Una spiegazione plausibile è che l'effetto delle radiazioni ionizzanti possano disaccoppiare il meccanismo di uptake (preservato ed accentuato) da quello di incorporazione proteica (compromesso).

Ref.

Pasi F, Persico MG, Buroni FE, Aprile C, Hodolic M, Corbella F, Nano R, Facoetti A, Lodola L. Uptake of ¹⁸F-FET and ¹⁸F-FCH in Human Glioblastoma T98G Cell Line after Irradiation with Photons or Carbon Ions. Contrast Media Mol Imaging. 2017 Jan 16;2017:6491674. doi: 10.1155/2017/6491674