

Review Sintha

by Sintha Nur

Submission date: 09-Jul-2019 09:39AM (UTC+0700)

Submission ID: 1150349075

File name: 260110160081_Sintha_Nur_Fitriani_Review_Jurnal_Turnitin.docx (979.69K)

Word count: 2417

Character count: 15955

PENGGUNAAN HEAT SHOCK PROTEIN 90 (HSP90) DENGAN RADIONUKLIDA ^{18}F , ^{68}Ga ATAU ^{89}Zr UNTUK KANKER PAYUDARA

3 Sintha Nur Fitriani, Danni Ramdhani
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang KM 21, Jatinangor, Sumedang, Jawa Barat 45363
E-mail: sintha16001@mail.unpad.ac.id

Abstrak

Heat shock protein 90 (HSP90) adalah protein pendamping molekul yang tergantung pada ATP yang fungsinya sangat penting untuk mempertahankan beberapa protein utama yang terlibat dalam kelangsungan hidup dan proliferasi sel kanker. Pada sel-sel kanker terjadi peningkatan aktivitas HSP90 terutama pada kanker payudara yang mana HSP90 memiliki peran dalam meregulasi onkogen, apoptosis dan resistensi kemoterapi. Pencitraan molekular menggunakan isotop berumur pendek seperti galium 68 atau flourin 18 (Galium 68, $t_{1/2} = 68$ menit; Flourin 18, $t_{1/2} = 110$ menit) dan zirkonium 89 ($t_{1/2} = 78,41$ jam). Tujuan dilakukannya review ini adalah untuk memberikan informasi kepada masyarakat terkait HSP90 yang digunakan baik sebagai molekular target atau HSP90 inhibitor yang dilabeli dengan radioisotop Ga-68, F-18 dan Zr-89 untuk terapi kanker payudara. HSP90 inhibitor dapat diberikan terlebih dahulu untuk menurunkan overekspresi protein lalu dilakukan pencitraan molekular menggunakan radionuklida ^{68}Ga , ^{18}F atau ^{89}Zr atau dapat juga dengan dilabeli secara langsung HSP90 inhibitor (Ganetespib) pada radionuklida dan dilihat serapan yang paling banyak pada sel kanker payudara.

Kata Kunci : Heat Shock Protein (HSP90), Galium 68, Flourin 18, Zirkonium 89, Kanker Payudara

Abstract

8 Heat shock protein 90 (HSP90) is a molecular companion protein that depends on ATP whose function is very important to maintain some of the main proteins involved in the survival and proliferation of cancer cells. In cancer cells there is an increase in HSP90 activity especially in breast cancer where HSP90 has a role in regulating oncogenes, apoptosis and resistance to chemotherapy. 4 Molecular imaging using short-lived isotopes such as 6 Gallium 68 or flourin 18 (Gallium 68, $t_{1/2} = 68$ minutes; Flourine 18, $t_{1/2} = 110$ minutes) and zirconium 89 ($t_{1/2} = 78.41$ hours). The purpose of this review is to provide information to the public regarding HSP90 which is used both as molecular targets or hsp90 inhibitors labeled with radioisotopes Ga-68, F-18 and Zr-89 for the treatment of breast cancer. HSP90 inhibitors can be given first to reduce protein overexpression and molecular imaging using radionuclides ^{68}Ga , ^{18}F or ^{89}Zr or can be labeled directly HSP90 inhibitors (Ganetespib) on radionuclides and see the most uptake in breast cancer cells.

Keywords : Heat Shock Protein (HSP90), Gallium 68, Flourine 18, Zirconium 89, Breast Cancer

Pendahuluan

Heat shock protein 90 (HSP90) adalah 90kDa molekul chaperone ATP-dependen yang menginduksi perubahan konformasi protein klien dengan berasosiasi dengan co-chaperone lainnya (Trepel, Mollapour, Giaccone, & Neckers, 2010). HSP90 meregulasi berbagai proses onkogenik, termasuk apoptosis,

angiogenesis, invasi, dan pertumbuhan tumor, menstabilkan dan mengaktivasi beberapa protein klien onkogenik seperti HIF-1 α , Akt, Her2, dan EGFR, yang terlibat dalam berbagai sinyal jalur transduksi pada kanker (Schopf, Biebl, & Buchner, 2017).

HSP90 secara konstitutif diekspresikan chaperone dalam sebagian besar jaringan sel normal dan merupakan 1-

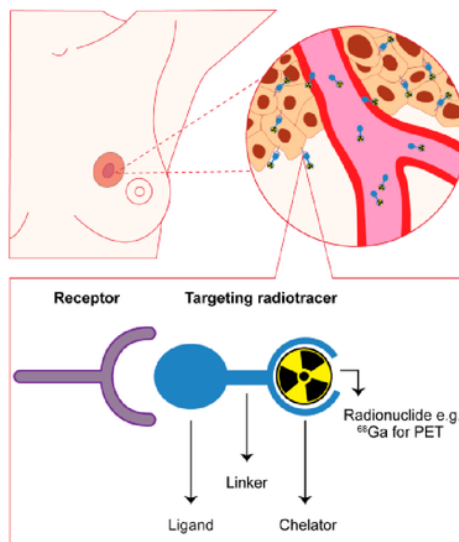
2% dari semua protein seluler. Namun, rangsangan spesifik seperti fosforilasi, ikatan ligan, dimerisasi, stres oksidatif, dan hipoksia menghasilkan peningkatan level HSP90 sekitar dua kali lipat yang ditemukan penting untuk transformasi onkogenik (Whitesell & Lindquist, 2004).

Sejak penemuan geldanamycin sebagai HSP90 inhibitor, beberapa HSP90 inhibitor dikembangkan dan dimasukkan dalam percobaan klinis (Gewirth, 2016). HSP90 inhibitor yang termasuk ke dalam turunan geldanamycin, yaitu SNX-5422, NVP-AUY922, BIIB02 dan PU-H71 (Taldone, Sun, & Chiosis, 2009). HSP90 inhibitor dini, termasuk senyawa berbasis ansanamycin seperti 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) (Neckers, Schulte, & Mimnaugh, 1999) dan 17-di-methylamino ethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG) (Schulte & Neckers, 1998), dan senyawa berbasis purin seperti CNF2024/BIIB021 dan MPC-0767, menunjukkan aktivitas antikanker (Zhang, Neely, Lundgren, & al., 2010).

Kanker payudara adalah penyebab utama kematian pada wanita dimana deteksi dini dan respon assesment terapi yang akurat dapat meningkatkan hasil klinis. Pencitraan molekular terutama *positron emission tomography* (PET) mempunyai potensi untuk menambah pemahaman tentang kanker payudara dan efek obat

selama fase pra-klinis dan klinis dari pengembangan obat. Dalam pengobatan nuklir menggunakan ekspresi molekular dari tumor untuk penargetan. Molekul seperti reseptor, transporter dan enzim overekspresi pada sel kanker dapat ditargetkan dengan ligan target disintesis seperti analog peptid, antibodi, affibodi, dan nanobodi berikatan ke target dengan afinitas dan spesifisitas yang tinggi (Gambar 1) (Dalm, Verzijlbergen, & Jong, 2017).

Pada kanker payudara terjadi peningkatan aktivitas HSP90 (Soudry, Stern, Hardy, Morgenstern, Hadar, & Feinmesser, 2017) sehingga berbagai metode dikembangkan untuk menekan aktivitas HSP90 baik dengan melihat respon HSP90 yang menjadi molekul target atau dengan melabeli HSP90 inhibitor secara langsung dengan radioisotop pada terapi kanker payudara. Radioisotop yang dipilih untuk kanker payudara adalah Gallium 68, Flourin 18 atau Zirkonium 89 karena memiliki waktu paruh yang pendek dimana galium 68 memiliki waktu paruh 68 menit, flourin 18 dengan waktu paruh 110 menit. (Sandström, et al., 2016) dan juga Zirkonium 89 ($t_{1/2}=78,41$ jam) (Deri, Zeglis, Francesconi, & Lewis, 2013). Oleh karena itu, tinjauan ini lebih difokuskan untuk yang menggunakan HSP90 dengan radionuklida ^{68}Ga , ^{18}F atau ^{89}Zr untuk kanker payudara.



Gambar 1 Contoh Gambaran skematis pencitraan nuklir yang ditargetkan reseptor. Ligan dapat berikatan dengan targetnya dimana sel kanker payudara overekspresi digabungkan ke chelator melalui linker. Chelator dapat dilabeli dengan radionuklida seperti ^{68}Ga untuk tujuan pencitraan. Gambar diadaptasi dari (Dalm, Verzijlbergen, & Jong, 2017).

Pokok Bahasan

Dari hasil studi literatur, didapatkan beberapa radiotracer yang digunakan untuk terapi kanker payudara dengan menargetkan HSP90.

Tabel 1 Radiotracer menargetkan HSP90 untuk Kanker Payudara

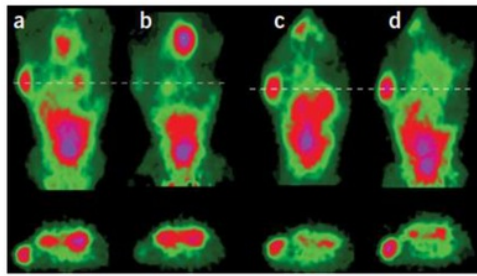
Radiotracer	HSP90	Modalitas Pencitraan	Referensi
^{68}Ga -DOTA-F(Ab') ₂ -Trastuzumab	17 AAG	PET/CT	(Smith-Jones, Solit, Akhurst, Afroze, Rosen, & Larson, 2004); (Beylertgil, et al., 2013)
^{89}Zr -trastuzumab	NVP-AUY922	PET	(Oude Munnink, et al., 2009)
^{89}Zr -DFO-trastuzumab	PU-H71	PET	(Holland, et al., 2010)
^{18}F -FBEM-Z _{HER2:342}	17DMAG	PET	(Kramer-Marek, Kiesewetter, & Capala, 2009)
^{18}F -PTP-Ganetespib	Ganetespib	PET	(Kang, Lee, Tas, More, Kim, & Hoon-Park, 2018)

PTP (5-resorcinolic triazolone derivative); FBEM (fluorobenzamido-ethyl-maleimide); 17DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin); DFO (desferrioxamine B); DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid); 17AAG (17-allylamino 17-demethoxygeldanamycin); PET (Positron Emission Tomography); CT (Computed Tomography)

Dari kelima radiotracer diatas, respon terapi yang menargetkan Heat Shock Protein 90 (HSP90) dapat menghambat aktivitas HSP90 dengan menghambat protein klien HER2 atau protein lain yang berhubungan dengan kanker atau dengan menghambat pelipatan co-chaperone yang bergantung dengan HSP90. Ada dua tipe yang digunakan untuk kanker payudara, pertama menggunakan radiotracer dengan agen bifungsional dan antibodi yang menargetkan HSP90 kemudian dilihat respon HSP90 atau yang kedua radionuklida dilabeli secara langsung HSP90 untuk secara langsung menghambat aktivitas HSP90.

^{68}Ga -DOTA-F(Ab')₂-Trastuzumab; ^{89}Zr -trastuzumab; dan ^{89}Zr -DFO-trastuzumab merupakan radiotracer yang menggunakan antibodi trastuzumab dengan melihat respon HSP90 inhibitor. Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal yang menargetkan HER2 untuk intervensi terapeutik. Trastuzumab dapat digunakan sebagai agen terapi dan radiotracer. Pada penelitian (Smith-Jones, Solit, Akhurst, Afroze, Rosen, & Larson, 2004) pencitraan PET HER2 dengan ^{68}Ga -

DOTA-F(Ab')₂-Trastuzumab atau ^{68}Ga -1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA)-F(Ab')₂-Trastuzumab secara preklinik menunjukkan dapat memonitor *downregulation* HER2 setelah pemberian HSP90 inhibitor 17AAG dengan pengurangan maksimal 80% ekspresi HER2 dalam xenograf kanker payudara. Penggunaan fragmen F(ab') trastuzumab mempunyai waktu paruh yang lebih pendek dibandingkan dengan trastuzumab utuh. Penggunaan ^{68}Ga lebih disukai daripada isotop PET lainnya karena memiliki waktu paruh yang pendek, 68 menit dan banyak positron (89%) sehingga awal, kualitas gambar tinggi dapat dikumpulkan ketika pasien menerima dosis radiasi lebih rendah. Selain itu, penggunaan ^{68}Ga dan fragmen F(ab') memungkinkan untuk pencitraan ulang setelah 24 jam karena pembersihan darah cepat dari F(ab') dan peluruhan cepat ^{68}Ga .



Gambar 2 Gambar microPET (potongan koronal dan transverse melalui tumor dan ginjal) pada dua mencit berbeda dengan tumor BT-474. (a) mencit setelah 3 jam injeksi $^{68}\text{Ga-DOTA-F(ab')}_2\text{-trastuzumab}$ dan sebelum pemberian 17AAG. (b) mencit yang sama setelah menerima $3 \times 50 \text{ mg/kg}$ 17AAG dan discan lagi setelah 24 jam. (c,d) gambar pembanding dari mencit kontrol setelah 3 jam dosis pertama $^{68}\text{Ga-DOTA-F(ab')}_2\text{-trastuzumab}$ (c) dan setelah dosis kedua 24 jam (d) (Smith-Jones, Solit, Akhurst, Afroze, Rosen, & Larson, 2004).

Setelah diuji klinik pada pasien wanita yang menderita kanker payudara, $^{68}\text{Ga-DOTA-F(ab')}_2\text{-Trastuzumab}$ ditoleransi dengan baik dan memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) $\sim 3,6 \pm 0,9$ jam; profil farmakokinetik dapat dilihat pada tabel 2. organ kritisnya adalah ginjal, dengan rata-rata dosis $0,383 \text{ cGy/37 MBq}$; dan penargetan tumor dapat dilihat dalam 4/8 pasien dengan penyakit HER2-positif (Beylergil, et al., 2013).

Tabel 2. Profil Farmakokinetik $^{68}\text{Ga-DOTA-F(ab')}_2\text{-Trastuzumab}$

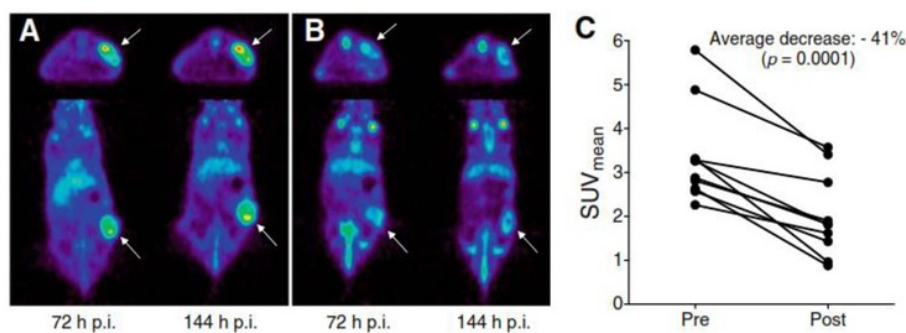
Parameter	Nilai (n=14)
C_0 (%ID/l)	$27,2 \pm 8,6$
$T_{1/2}$ (h)	$3,6 \pm 0,9$
AUC 0-t (%ID x h/l)	$60,4 \pm 18,1$
AUC 0-inf (%ID x h/l)	$143,9 \pm 59,2$
Klirens (l/h)	$0,82 \pm 0,38$
Volume Distribusi (l)	$4,09 \pm 1,51$

*AUC, Area Under the Curve; C_0 , konsentrasi pada waktu 0. (Beylergil, et al., 2013).

Meskipun serapan tumor antibodi radiolabeled minimal atau tidak ada terlihat dalam banyak kasus, pemilihan pasien, imunoreaktivitas, dan massa antibodi mungkin suboptimal. Untuk menentukan kegunaan $^{68}\text{Ga-DOTA-F(ab')}_2\text{-Trastuzumab}$ ke situs gambar penyakit, studi masa depan yang ideal yang melibatkan pasien positif HER2 yang naif untuk trastuzumab, jumlah massa yang dikelola lebih besar dengan fraksi imunoreaktivitas tinggi $^{68}\text{Ga-DOTA-F(ab')}_2\text{-Trastuzumab}$, dan korelasi histologis positif HER2 dalam jaringan dan positif PET diperlukan (Beylergil, et al., 2013).

Berbeda dengan sebelumnya, (Oude Munnink, et al., 2009) menggunakan trastuzumab lengkap dilabeli dengan isotop PET yang memiliki waktu paruh yang panjang yaitu ^{89}Zr untuk mengukur penurunan HER2 secara noninvasif oleh HSP90 inhibitor NVP-AUY922 pada model xenograft HER2 positif. Konsentrasi isomolar NVP-AUY922 dan 17AAG dari 30 dan 100 nM menghasilkan penurunan HER2 yang lebih jelas setelah pemberian NVP-AUY922 dibandingkan dengan 17AAG dan pada konsentrasi 500 nM 17AAG menghasilkan penurunan HER2 sama dengan 100 nM NVP-AUY922.

Analisis visual pencitraan PET menunjukkan akumulasi tergantung waktu $^{89}\text{Zr-Trastuzumab}$ dalam tumor. Penurunan serapan tumor $^{89}\text{Zr-Trastuzumab}$ setelah pemberian NVP-AUY922 adalah $34 \pm 23\%$ ($p = 0,0009$) dan $41 \pm 17\%$ ($p = 0,0001$) masing-masing pada 72 dan 144 jam pasca injeksi, masing-masing, menghasilkan SUV pasca perawatan. masing-masing $1,9 \pm 0,8$ dan $2,0 \pm 0,9$ pada 72 dan 144 jam setelah injeksi. Lihat pada gambar 3. (Oude Munnink, et al., 2009).



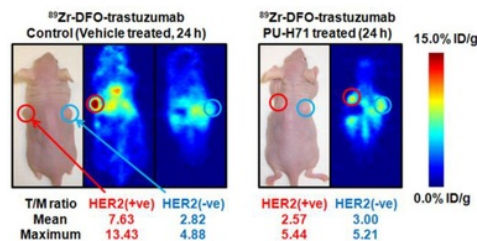
Gambar 3 Pencitraan PET transversal dan koronal tikus yang representatif dipindai dengan ^{89}Zr -Trastuzumab sebelum (A) dan setelah (B) dengan pengobatan NVP-AUY922. Panah menunjukkan tumor. Kuantifikasi serapan tumor ^{89}Zr -Trastuzumab PET pada 144 jam pasca injeksi ditunjukkan dalam C (Oude Munnink, et al., 2009)

Karena kinetik Immunoglobulin (IgG), penelitian awal menggunakan trastuzumab, isotop yang digunakan dengan waktu paruh panjang seperti ^{89}Zr untuk mengambil keuntungan sensitivitas dan resolusi PET tinggi. Meskipun radiotracer ini menunjukkan hasil yang menjanjikan, waktu paruh yang panjang membuat pencitraan dilakukan pada 3-5 hari setelah pemberian tracer termasuk dosimetri, availabilitas radionuklida dan masalah kenyamanan pasien menjadi kelemahan radiotracer ini.

Selanjutnya pada penelitian (Holland, et al., 2010), trastuzumab difungsionalisasi dengan heksadentat, trihidroksamat kelat, desferrioxamine B (DFO) untuk melihat serapan pada BT-474 (HER2 positif) dan MDA-MB-468 (HER2 negatif) pada model xenograft dengan pemberian HSP90 inhibitor PU-H71. Biodistribusi dan immunoPET menunjukkan bahwa ^{89}Zr -DFO-trastuzumab menunjukkan potensi yang baik sebagai radiotracer untuk pencitraan noninvasif yang spesifik terhadap HER2 positif kanker payudara secara in vivo. Tidak seperti konstruksi trastuzumab lainnya yang diberi radilabel dengan nuklida berumur pendek, ^{89}Zr -DFO-trastuzumab dapat digunakan untuk mengukur efek farmakodinamika jangka panjang dan melihat respon pasien terhadap pengobatan menggunakan HSP90 inhibitor PU-H71.

Gambar ImmunoPET (Gambar 4) menunjukkan bahwa pada PU-H71 yang diberikan pada mencit, tidak ada perbedaan yang terlihat pada mean atau rasio maximum T/M antara BT-474 dan MDA-MB-468, seperti terlihat di gambar, pada 24

jam setelah diberikan ^{89}Zr -DFO-trastuzumab mean yang terukur 2,57 dan 3,00 pada BT-474 dan MDA-MB-468 secara berurutan. Namun, PU-H71 menampilkan profil farmakodinamik yang diperpanjang untuk penghambatan HSP90 pada titik waktu >24 jam, dan aktivitas ini sangat ideal untuk pencitraan immunoPET dengan radioimunokonjugat.



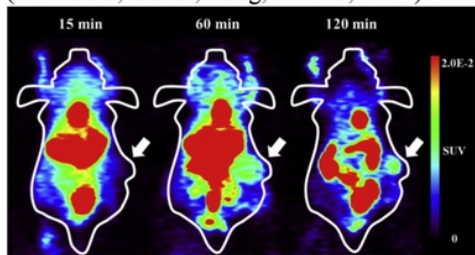
Gambar 4 Pencitraan immunoPET secara koronal dengan kontrol (kiri) dan PU-H71 (kanan) yang diberi pada mencit secara subkutan BT-474 dan MDA-MB-468 dilihat pada 24 jam setelah diberikan secara intravena ^{89}Zr -DFO-trastuzumab (Holland, et al., 2010).

Berbeda dengan ketiga radiotracer diatas yang menggunakan antibodi trastuzumab, radiotracer ini menggunakan molekul afibodi yaitu protein kecil dan kuat yang direkayasa untuk mengikat sejumlah besar protein target atau peptida dengan afinitas yang tinggi, yang mana molekul afibodi ini dilabeli dengan ^{18}F untuk memonitor ekspresi HER2 dengan PET. ^{18}F -FBEM- $\text{Z}_{\text{HER2}:342}$ molekul afibodi akan memungkinkan penilaian kuantitatif penurunan regulasi HER2 setelah terapi anti HER2 dengan HSP90 inhibitor 17DMAG (Kramer-Marek, Kiesewetter, & Capala, 2009).

Keuntungan karakteristik molekul ini sebagai agen penargetan HER2, terutama

untuk diagnosa. Dengan pelabelan molekul afibodi yang mengandung terminal C sistein ($Z_{HER2.342-Cys}$) dengan ^{18}F merupakan *tracer* baru. Afibodi ^{18}F -FBEM- $Z_{HER2.342}$ cepat terakumulasi pada tumor HER2 positif dan dieliminasi segera dari darah dan jaringan normal, dengan rasio tumor-darah dan tumor-otot sesegera 20 menit setelah injeksi. Kontras image tinggi antara jaringan normal dan tumor dicatat untuk BT474 dan MCF7/klone 18 tumor rendah tapi masih terdeteksi untuk tumor MCF7, dan tidak ada untuk MDA-MB-468. Level ekspresi HER2 diestimasi setelah perawatan dengan PET menurunkan 71% ($p < 4 \times 10^{-6}$) dan 33% ($p < 0,002$), masing-masing untuk mencit BT474 dan MCF7/klone 18 tumor. ^{18}F -FBEM- $Z_{HER2.342}$ molekul afibodi dapat digunakan untuk menilai ekspresi HER2 *in vivo* dengan PET dan monitor kemungkinan perubahan ekspresi reseptor dalam respon intervensi terapeutik (Kramer-Marek, Kiesewetter, & Capala, 2009).

Selanjutnya, radiotracer yang dilabeli secara langsung HSP90 inhibitor Ganetespi di pada ^{18}F . ^{18}F -PTP-Ganetespi berdasarkan HSP90 inhibitor dikembangkan sebagai agen PET baru untuk kanker. Ganetespi dengan 5-resorcinolic triazolone mempunyai afinitas yang tinggi untuk HSP90 dan menunjukkan serapan yang tinggi ke tumor dibandingkan organ lain pada percobaan klinis sehingga ganetespi dapat dijadikan ligan potensial untuk pengembangan PET untuk kanker dan juga HSP90 dapat menjadi target potensial untuk terapi kanker (Jhaveri & Modi, 2015). Pada percobaan preklinis, ganetespi menunjukkan efek antikanker yang kuat pada spektrum luas sub tipe kanker payudara, termasuk triple negative breast cancer (TNBC) dan HER2 negatif seperti MDA-MB-31 dan MCF-7 (Friedland, Smith, Sang, & et al, 2014).



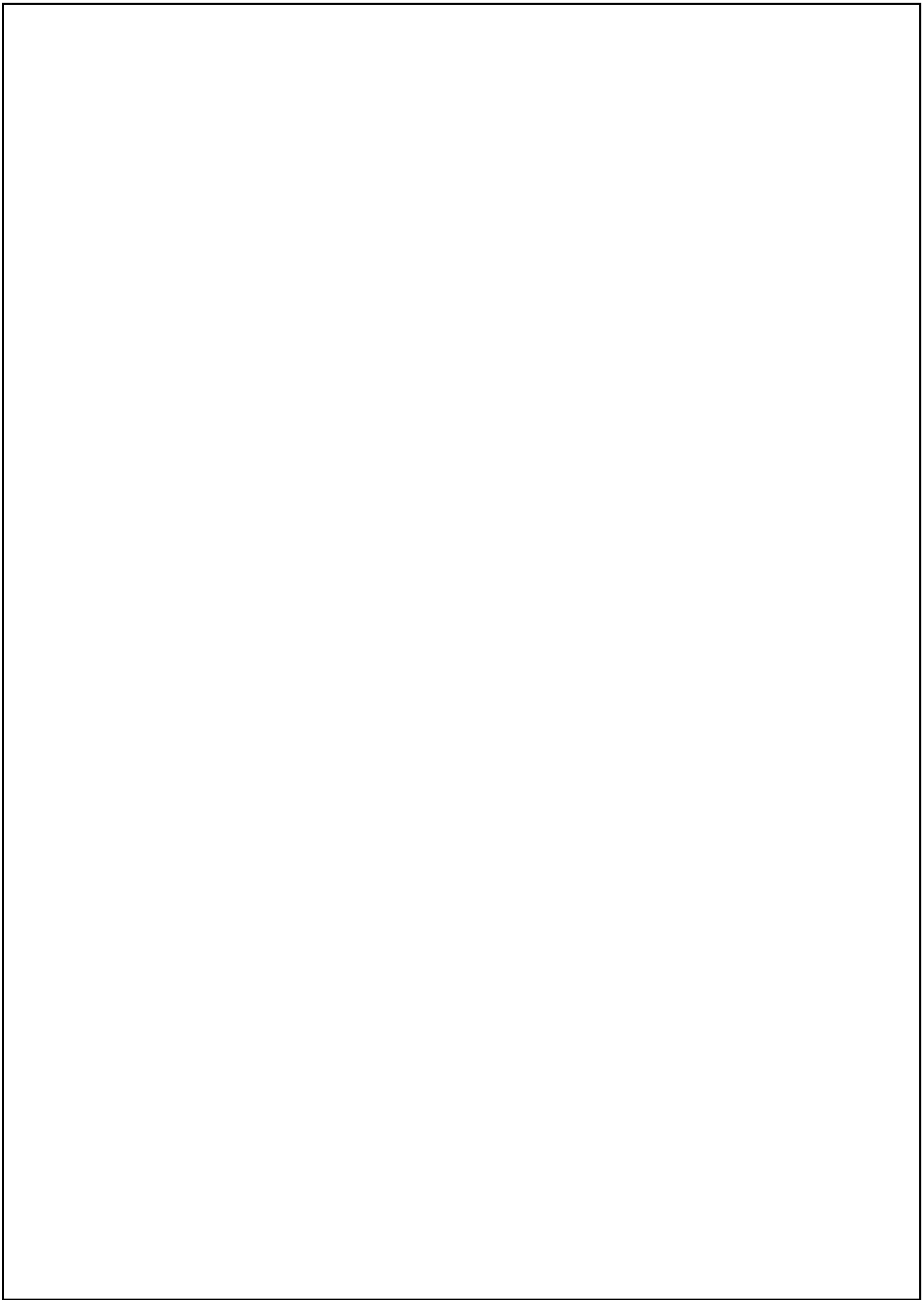
Gambar 5 Pencitraan microPET ^{18}F -PTP-Ganetespi dalam xenograft TNBC ortotopik yang mengandung tumor MDA-MB-231 pada 15, 60 dan

120 menit setelah injeksi. Panah putih menunjukkan tumor (Kang, Lee, Tas, More, Kim, & Hoon-Park, 2018)

Studi MicroPET dilakukan untuk mengevaluasi distribusi ^{18}F -PTP-Ganetespi di seluruh tubuh hewan, dan untuk menyelidiki pengambilan tumor spesifik dalam xenografts TNBC ortotopik yang mengandung tumor MDA-MB-231 (Gambar 5). Pencitraan dilakukan pada interval 15, 60 dan 120 menit. Pada interval pertama 15 menit p.i, serapan tinggi terutama terdeteksi di daerah toraks dan perut seperti paru-paru, hati, usus, dan ginjal. Sinyal dari tumor juga terdeteksi tetapi relatif lemah dibandingkan dengan jaringan latar belakang. Dari Gambar 5, menunjukkan bahwa ^{18}F -PTP-Ganetespi dipertahankan lebih lama dan diekskresikan lebih lambat dalam tumor daripada daerah toraks dan perut meskipun menunjukkan akumulasi yang sangat rendah ke dalam tumor. Karena tidak menunjukkan akumulasi yang cukup, ^{18}F -PTP-Ganetespi dianggap sebagai kandidat yang buruk untuk pencitraan HSP90 dan juga menunjukkan ekskresi relatif lebih lambat dari tumor dibandingkan organ lain dalam xenograft TNBC ortotopik. Oleh karena itu, ^{18}F -PTP-Ganetespi tidak cukup untuk pengembangan lebih lanjut sebagai agen pencitraan PET spesifik tumor dengan sendirinya tetapi dapat menjadi dasar untuk mengembangkan agen pencitraan PET baru berdasarkan HSP90 inhibitor.

Simpulan

Heat shock protein 90 inhibitor dapat digunakan dengan radiotracer untuk terapi kanker payudara. HSP90 inhibitor dapat diberikan terlebih dahulu untuk menurunkan overekspresi protein lalu dilakukan pencitraan molekular menggunakan radionuklida ^{68}Ga , ^{18}F atau ^{89}Zr atau dapat juga dilabeli HSP90 inhibitor secara langsung pada radionuklida dan dilihat serapan yang paling banyak pada sel kanker payudara.



Review Sintha

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

3%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

- | | | |
|---|--|-----|
| 1 | Weibo Cai. "Multimodality imaging of the HER-kinase axis in cancer", European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 01/2008
Publication | 1% |
| 2 | ejhi.springeropen.com
Internet Source | 1% |
| 3 | Submitted to Padjadjaran University
Student Paper | 1% |
| 4 | Kelly E. Henry, Gary A. Ulaner, Jason S. Lewis. "Clinical Potential of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 Imaging in Breast Cancer", PET Clinics, 2018
Publication | 1% |
| 5 | T Smirnova. "Interaction of Gd(III) MRI contrast agents with membranes: a review of recent EPR studies", Magnetic Resonance Materials in Biology, Physics, and Medicine, 1999
Publication | <1% |
-

6

dergipark.gov.tr

Internet Source

<1%

7

m.ndsl.kr

Internet Source

<1%

8

Submitted to Upstate Medical University, SUNY

Student Paper

<1%

9

www.sigmaaldrich.com

Internet Source

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On