

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

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

Diserahkan 09/02/2020, diterima 10/02/2020

ABSTRAK

Heat shock protein 90 (HSP90) adalah protein pendamping molekuler 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 molekuler 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 molekuler 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 molekuler 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

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. Molecular imaging using short-lived isotopes such as 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 molekuler chaperone ATP-dependen yang menginduksi perubahan konformasi protein klien dengan berasosiasi dengan co-chaperone

lainnya (Trepel, et al., 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, et al., 2017).

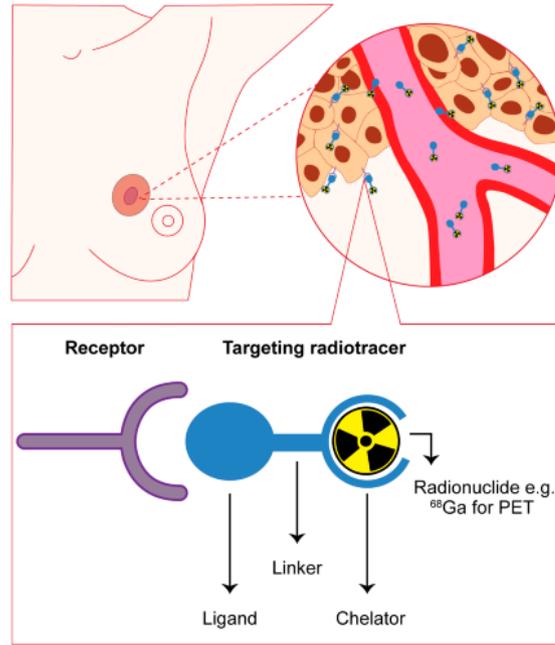
HSP90 secara konstitutif diekspresikan chaperone dalam sebagian besar jaringan sel normal dan merupakan 1-2% dari semua protein seluler. Namun, rangsangan spesifik seperti fosforilasi, ikatan ligan, dimerisasi, stres oksidatif, dan hipoksia menghasilkan peningkatan level HSP90 sekitar dua kali lipat 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, et al., 2009). HSP90 inhibitor ini, termasuk senyawa berbasis ansanamycin seperti 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) (Neckers, et al., 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, et 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, et al., 2017).

Pada kanker payudara terjadi peningkatan aktivitas HSP90 (Soudry, et al., 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, et al., 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, et al., 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, et al., 2004); (Beylergil, 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, et al., 2009)
^{18}F -PTP-Ganetespib	Ganetespib	PET	(Kang, et al., 2018)

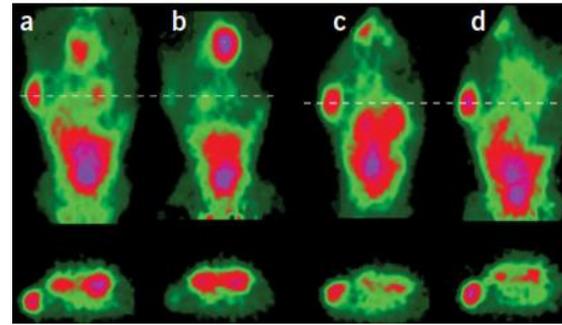
PTP (5-resorcinolic triazolone derivative); FBEM (fluorobenzamido-ethyl-maleimide); 17DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin); DFO (desferrioxamine B); DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid); 17AAG (17-allylamino 17-demethoxygeldanamycin); PET (Positron 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, et al., 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')₂ 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')₂ memungkinkan untuk pencitraan ulang setelah 24 jam karena pembersihan darah cepat dari F(ab')₂ 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}Ga -DOTA-F(ab')₂-trastuzumab dan sebelum pemberian 17AAG. (b) mencit yang sama setelah menerima 3x50 mg/kg 17AAG dan discan lagi setelah 24 jam. (c,d) gambar pembandingan dari mencit kontrol setelah 3 jam dosis pertama ^{68}Ga -DOTA-F(ab')₂-trastuzumab (c) dan setelah dosis kedua 24 jam (d) (Smith-Jones, et al., 2004).

Setelah diuji klinik pada pasien wanita yang menderita kanker payudara, ^{68}Ga -DOTA-F(Ab')₂-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 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}Ga -DOTA - F(Ab')₂-Trastuzumab

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

*AUC, Area Under the Curve; C₀,

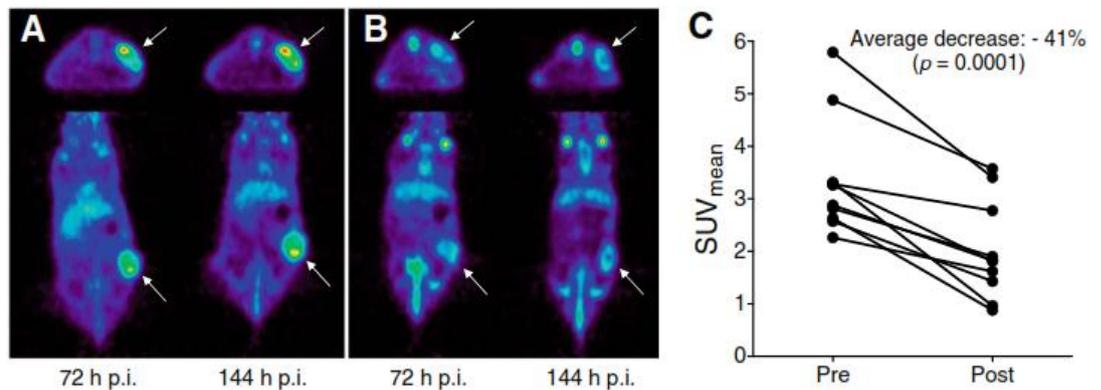
konsentrasi pada waktu 0. (Beylergil, et al., 2013).

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}Ga -DOTA-F(Ab')₂-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}Ga -DOTA -F(Ab')₂-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 trasztuzumab lengkap dilabeli dengan isotop PET yang memiliki waktu paruh yang panjang yaitu ^{89}Zr zirkonium 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}Zr -Trastuzumab dalam tumor. Penurunan serapan tumor ^{89}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)

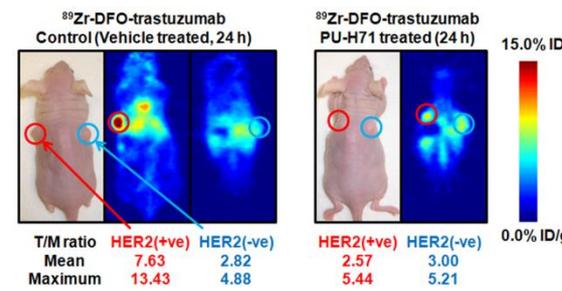
Karena kinetik Immunoglobulin (IgG), penelitian awal menggunakan trastuzumab, isotop yang digunakan dengan waktu paruh panjang seperti ^{89}Zr untuk mengambil keuntungan sensitivitas dan resolusi PET tinggi. Meskipun radiotracer ini menunjukkan hasil yang menjanjikan, waktu paruh yang panjang

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), trasztuzumab 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.



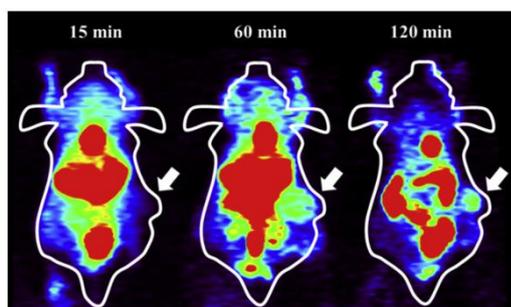
Gambar 4 Pencitraan immunoPET secara koronal dengan kontrol (kiri) dan PU-H71 (kanan) yang diberi pada mencit secara subkutan BT-474 dan MDA-MB-468 dilihat pada 24 jam setelah diberikan secara intravena ^{89}Zr -DFO-trastuzumab (Holland, et al., 2010).

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- $Z_{\text{HER2}:342}$ molekul afibodi akan memungkinkan penilaian kuantitatif penurunan regulasi HER2 setelah terapi anti HER2 dengan HSP90 inhibitor 17DMAG (Kramer-Marek, et al., 2009).

Keuntungan karakteristik molekul ini sebagai agen penargetan HER2, terutama untuk diagnosa. Dengan pelabelan molekul afibodi yang mengandung terminal C sistein ($Z_{\text{HER2}:342}$ -Cys) dengan ^{18}F merupakan tracer baru. Afibodi ^{18}F -FBEM- $Z_{\text{HER2}:342}$ 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% ($p < 4 < 10^{-6}$) dan 33% ($p < 0,002$), masing-masing untuk mencit BT474 dan MCF7/klone 18 tumor. ^{18}F -FBEM- $Z_{\text{HER2}:342}$ molekul afibodi dapat digunakan untuk menilai ekspresi HER2 in vivo dengan PET dan monitor kemungkinan perubahan ekspresi reseptor dalam respon intervensi terapeutik (Kramer-Marek, et al., 2009).

Selanjutnya, radiotracer yang dilabeli secara langsung HSP90 inhibitor Ganetespiib pada ^{18}F . ^{18}F -PTP-Ganetespiib berdasarkan HSP90 inhibitor dikembangkan sebagai agen PET baru untuk kanker. Ganetespiib dengan 5-resorcinolic triazolone mempunyai afinitas yang tinggi untuk HSP90 dan menunjukkan serapan yang tinggi ke tumor dibandingkan organ lain pada percobaan klinis sehingga ganetespiib 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, ganetespiib 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, et al., 2014).



Gambar 5 Pencitraan microPET ^{18}F -PTP-Ganetespiib dalam xenograft TNBC ortotopik yang mengandung tumor

MDA-MB-231 pada 15, 60 dan 120 menit setelah injeksi. Panah putih menunjukkan tumor (Kang, et al., 2018)

Studi MicroPET dilakukan untuk mengevaluasi distribusi ^{18}F -PTP-Ganetespiib 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-Ganetespiib dipertahankan lebih lama dan dieksresikan 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-Ganetespiib dianggap sebagai kandidat yang buruk untuk pencitraan HSP90 dan juga menunjukkan ekskresi relatif lebih lambat dari tumor dibandingkan organ lain dalam xenograf TNBC ortotopik. Oleh karena itu, ^{18}F -PTP-Ganetespiib 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.

Daftar Pustaka

- Beylergil, V. et al., 2013. Pilot study of $(^{68}\text{Ga})\text{-DOTA-F(ab')}_2$ trastuzumab in patients with breast cancer. *Nuclear medicine communications*, p. 34(12): 1157.
- Dalm, S. U., Verzijlbergen, J. F. & Jong, M. D., 2017. Review: Receptor Targeted Nuclear Imaging of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, pp. 18,260:1-18.
- Deri, M. A., Zeglis, B. M., Francesconi, L. C. & Lewis, J. S., 2013. PET Imaging with ^{89}Zr : From Radiochemistry to the Clinic. *Nucl Med Biol.*, pp. 40(1):3-14.
- Friedland, J. C., Smith, D. L., Sang, J. & et al, 2014. Targeted inhibition of Hsp90 by ganetespib is effective across a broad spectrum of breast cancer subtypes. *Invest New Drugs*, pp. 32(1):14-24.
- Gewirth, D. T., 2016. Paralog specific Hsp90 Inhibitors—a brief history and a bright future. *Curr Top Med Chem*, pp. 16(25):2779-2791.
- Holland, J. P. et al., 2010. Measuring the Pharmacodynamic Effects of a Novel Hsp90 Inhibitor on HER2/neu Expression in Mice Using ^{89}Zr -DFO-Trastuzumab. *PLoS one*, pp. 5(1):1-11.
- Jhaveri, K. & Modi, S., 2015. Ganetespib: research and clinical development. *OncoTargets Ther*, pp. 8:1849-1858.
- Kang, J. et al., 2018. Radiosynthesis, biological evaluation and preliminary microPET study of ^{18}F -labeled 5-resorcinolic triazole derivative based on ganetespib targeting HSP90. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, pp. 28 : 3658-3664.
- Kramer-Marek, G., Kieseewetter, D. O. & Capala, J., 2009. HER2 expression changes in breast cancer xenograft following therapeutic intervention can be quantified using PET imaging and ^{18}F -labelled affibody molecules. *Journal of nuclear medicine: official publication, society of nuclear medicine*, p. 50(7):1131.
- Neckers, L., Schulte, T. W. & Mimnaugh, E., 1999. Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity. *Invest New Drugs*, pp. 17(4):361-373.
- Oude Munnink, T. H. et al., 2009. ^{89}Zr -Trastuzumab PET visualises HER2 downregulation by the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in a human tumour xenograft. *European Journal of Cancer*, pp. 46(2010): 678-684.
- Sandström, M. et al., 2016. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 affibody molecule ^{68}Ga -ABY-025 in breast cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*, pp. 57(6): 867-871.
- Schopf, F. H., Biebl, M. M. & Buchner, J., 2017. The HSP90 chaperone machinery. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, pp. 18(6):345-360.
- Schulte, T. W. & Neckers, L. M., 1998. The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin. *Cancer Chemother Pharmacol*, pp. 42(4):273-279.
- Smith-Jones, P. M. et al., 2004. Imaging the pharmacodynamics of HER2 degradation in response to HSP90 inhibitors. *nature biotechnology*, pp. 22(6): 701-706.
- Soudry, E. et al., 2017. Heat shock proteins HSP90, HSP70 and GRP78 expression in medullary thyroid carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology*, pp. 26:52-56.
- Taldone, T., Sun, W. & Chiosis, G., 2009. Discovery and development of heat shock protein 90 inhibitors. *Bioorg Med Chem*, pp. 17 : 2225-2235.

- Trepel, J., Mollapour, M., Giaccone, G. & Neckers, I., 2010. Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer. *Nature Reviews Cancer*, pp. 10(8):537-549.
- Whitesell, I. & Lindquist, S. L., 2004. HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nature Reviews Cancer*, pp. 5(10):761-772.
- Zhang, H., Neely, L., Lundgren, K. & al., e., 2010. BIIB021, a synthetic Hsp90 inhibitor, has broad application against tumors with acquired multidrug resistance. *International Journal Cancer*, pp. 126(5):1226-1234.