

**Pencitraan Resonansi Magnet (PRM) molekul
menggunakan senyawa pengontras terarah
(*Targeted Contrast Agent*)**

Karya Tulis Ilmiah

**Oleh:
Rustaman**



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PADJADJARAN
JUNI 2008**

**Pencitraan Resonansi Magnet (PRM) molekul menggunakan
senyawa pengontras terarah (*Targeted Contrast Agent*)**

Karya Tulis Ilmiah

**Oleh:
Rustaman**

Mengetahui/Menyetujui:
Ketua Jurusan Kimia FMIPA Unpad,

Dr. Unang Supratman, MS.
NIP. 131 929 830

Daftar Isi

Daftar Isi	i
1. Pendahuluan	1
2. Pengelompokan senyawa pengontras.....	2
3. Visualisasi molekul target dengan PRM.....	4
4. Metodologi	7
5. Kesimpulan	10
Daftar Pustaka	10

1. Pendahuluan

Kelompok senyawa pengontras PRM yang paling banyak digunakan adalah senyawa yang berbasis kelat gadolinium yang merupakan senyawa ekstrasel dengan bobot molekul (BM) rendah dan relaksifitas T_1 yang tinggi seperti Magnevist[®]. Senyawa pengontras yang spesifik terhadap hati (*liver*), simpul-simpul getah bening (*lymph nodes*), dan plak aterosklerosis (*atherosclerotic plaques*) atau yang terakumulasi di dalam sel-sel sistem retikuloendotelial (*Rethiculoendothelial system*, RES) juga dikembangkan saat ini [Weinmann *et al.*, 2003]. Beberapa kelompok peneliti telah melaporkan akumulasi selektif dari metaloforfin pada sel tumor [Vincente, 2001]. Mekanisme yang menggambarkan akumulasi selektif dari SP yang spesifik jaringan ini, meliputi fagositosis atau endositosis dari SP oleh RES, hati, atau sel-sel limpa dan oleh monosit serta *macrophages* dalam plak aterosklerosis. Akumulasi selektif SP berbasis porfirin dalam tumor, mungkin disebabkan oleh afinitas yang tinggi dari senyawa ini terhadap jaringan nekrotik [Ni *et al.*, 1996]. SP intravaskular dan aliran darah (*blood pool*) dapat dipertimbangkan sebagai kelompok lain dari kelas SP yang spesifik jaringan dan kelompok ini di samping sebagai senyawa dengan BM tinggi dan waktu sirkulasi dalam darah yang lama, juga merupakan kelat Gd yang terikat ke serum albumin [Schmiedl *et al.*, 1987; Bhujwalla *et al.*, 2000]. Saat ini untuk ulasan lengkap mengenai SP spesifik jaringan dapat dilihat pada Weinmann *et al.*, 2003.

Kebanyakan dari SP spesifik jaringan memperlihatkan sifat relaksasi yang besar, dan sebagian darinya saat ini sudah dilakukan uji klinis di Eropa dan Amerika, tetapi senyawa-senyawa ini tidak dirancang untuk mengenal secara spesifik penanda molekul (*molecular markers*) sel yang memungkinkan mencitra jaringan dengan jumlah sel yang relatif kecil untuk mengungkap penanda ini. Dalam ulasan saat ini, perhatian akan dipusatkan pada perkembangan terkini dalam perancangan dan aplikasi kelas SP spesifik yang diarahkan pada molekul epitop unik di permukaan sel. Pengenalan target yang sangat spesifik dan untuk pelekatan (*binding*) dari SP ini diberikan oleh MAb atau fragmen antibodi.

2. Pengelompokan senyawa pengontras

Dua kelompok utama senyawa pengontras PRM adalah SP paramagnetik, biasanya berbasis kelat Gd yang menghasilkan peningkatan sinyal positif T_1 , dan SP super-paramagnetik yang menggunakan mono- dan polikristal oksida besi untuk menghasilkan kontras negatif T_2 yang kuat pada citra PRM. Untuk meningkatkan sifat-sifat relaksasi dari SP yang berbasis Gd, telah dirancang beberapa makromolekul pembawa yang dapat membawa sejumlah besar gugus Gd per molekulnya. Platform berbasis protein antara lain konjugat albumin-Gd yang merupakan prototif klasik untuk senyawa pencitra intravaskular [Schmiedl *et al.*, 1987; Bhujwala *et al.*, 2000], poli-L-lisin [Bogdanov *et al.*, 1993; Gohr-Rosenthal *et al.*, 1993], avidin [Artemov *et al.*, 2003a], juga konjugat MAb-Gd [Matsumura *et al.*, 1994; Shahbazi-Gahrouei *et al.*, 2001]. Dendrimer poliamidoamin (PAMAM) dari beberapa generasi digunakan sebagai pembawa gugus multi Gd [Bryant *et al.*, 1999; Kobayashi *et al.*, 2001]. Liposom ikat-silang dapat diikatkan dengan konsentrasi molar Gd yang cukup besar yang memberikan relaksifitas T_1 yang sangat besar dari kelas nanopartikel ini [Sipkins *et al.*, 1998; Anderson *et al.*, 2000]. BM dan ukuran polimer kelat Gd bervariasi dari sekitar 80 kD untuk senyawa yang berbasis albumin dan avidin sampai beberapa juta Dalton untuk liposom terpolimerisasi dengan diameter molekul 200 nm. Relaksifitas dari kompleks ini bergantung pada medan magnet B_0 yang digunakan untuk PRM dan pada imobilisasi (*immobilization*) kompleks oleh *specific binding* pada reseptor target.

SP yang berbasis oksida besi biasanya terdiri atas inti magnet monokristalin (MION) dan polikristalin (SPIO) dengan diameter 5 sampai 30 nm yang dilekatkan dalam pelapis polimer (seperti dextran atau polisakarida lainnya) dengan diameter partikel total 17-50 nm. Jenis utama platform pencitra dengan BM tinggi ini cocok untuk PRM terarah yang diringkaskan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Sifat-sifat umum platform senyawa pengontras terarah (SPT) untuk penggunaan PRM [Artemov D., 2003].

Class	Representative compound	Number of metal atoms	Molecular diameter (nm)	Molecular weight (Da)
Low molecular weight	GdDTPA Magnevist®	1 [Gd ³⁺]	—	743
Protein carriers	Albumin	30 [Gd ³⁺]	8	~80,000
	Poly-L-Lysin	65 [Gd ³⁺]	—	~52,000
Dendrimers	PAMAM generation 4	64 [Gd ³⁺]	6–8	~60,000
	Gadomer-17	24 [Gd ³⁺]	5–6	17,500 (35,000 apparent size)
Iron oxide nanoparticles	MION-46	2,064 [Fe] 4.6 nm iron core	34	~775,000
	SPIO Feridex®	~6.5 nm Fe ₃ O ₄ core	70–140	Megadalton range
Liposomes	Gd-perfluorocarbon nanoparticles	~50,000 [Gd ³⁺]	200	Megadalton range

Biasanya sifat relaksasi dari SP ini bergantung pada ukuran molekul pembawa. Semakin besar ukuran molekul maka semakin tinggi relaksifitasnya. Oleh karena itu, untuk meningkatkan sensitifitas deteksi, cukup layak untuk menggunakan SP dengan ukuran molekul besar dan efisien pada daerah dengan *target binding* yang terbatas per selnya. Di pihak lain, ukuran molekul yang besar dapat mencegah *effective extravasation* molekul SP dari *vasculature* dan menurunkan difusi SP melalui *interstitium*. Tidak demikian halnya untuk pencitraan *vascular endothelium* [Sipkins *et al.*, 1998; Anderson *et al.*, 2000] dan pada perluasan tertentu, kurang penting untuk tumor dengan *permeable vasculature* yang tinggi [Brigger *et al.*, 2002]. Efisiensi deliveri SP pada target sel biasanya bergantung pada laju *vascular extravasation* dan farmakokinetik SP dalam plasma. SP dengan waktu sirkulasi yang lebih lama dapat memperlihatkan kinetika yang lebih baik pada daerah target. Berdasarkan ukuran molekul dan karakteristik permukaan, berbagai mekanisme pembersihan (*clearance*) SP bersifat aktif *in vivo* [Brigger *et al.*, 2002]. Beberapa strategi untuk memperpanjang waktu hidup dalam plasma telah diusulkan. Partikel oksida besi yang lama bersirkulasi (LCDIO) dibuat dari inti besi yang dilapis dengan dextran [Moore *et al.*, 2000]; pelapisan nanopartikel dengan polimer hidrofilik seperti polietilenglikol (PEG) biasanya membantu menurunkan binding protein plasma dan *clearance* oleh *macrophages* [Oussoren and Storm, 1997]. Modifikasi anionik gugus permukaan dendrimer dapat menurunkan *clearance* dan sitotoksisitas dendrimer *in vivo* [Malik *et al.*, 2000]. Saat ini nampak bahwa deliveri SP dengan BM tinggi pada daerah target merupakan masalah penting untuk PRM terarah. Pertimbangan yang hati-hati dari aspek deliveri SP merupakan kunci keberhasilan untuk penerapan *in vivo*. Masalah serius lainnya adalah biodegradasi dari

kompleks Gd yang dapat menghasilkan Gd yang bersifat racun [Runge *et al.*, 2002]. Anhidrida siklik dietilentriaminpentaasetat yang biasanya digunakan untuk modifikasi protein tidak dapat memberikan kestabilan kelat yang cukup jika SP diinternalisasi oleh sel target. Strategi penkonyugasian secara kimia yang lebih kompleks dengan cara derivatisasi DTPA dan atau 1,4,7,10-*tetraazacyclododecane-N,N0,N00,N000-tetraacetic acid* dibutuhkan untuk mengembangkan konyugat Gd-polimer yang stabil yang dapat bertahan terhadap pemrosesan dan internalisasi SP oleh sel target [Liu and Edwards, 2001].

3. Visualisasi molekul target dengan PRM

Beberapa usaha PRM *in vivo* dan PRM sel yang telah berhasil dari berbagai target molekul dengan senyawa PRM spesifik telah dilaporkan. Pendekatan yang paling terkait dengan protokol pencitraan inti standar yaitu yang menggunakan pelabelan monoklonal antibodi dengan GdDTPA. Salah satu penelitian terdahulu yang menggunakan pendekatan ini dilakukan oleh Matsumura *et al.* menggunakan MAb terhadap sel glioma 9L [Matsumura *et al.*, 1994]. Peningkatan kontras pada tumor telah terdeteksi meskipun tidak dilakukan eksperimen kontrol dengan GdDTPA yang dikonyugasikan pada protein. Shahbazi-Gahrouei *et al.* telah melaporkan *postmortem relaxometry* dari xenograf melanoma MM-138 manusia pada tikus bulat (*nude mice*) yang diprobe *in vivo* dengan antimelanoma konyugat MAb-GdDTPA [Shahbazi-Gahrouei *et al.*, 2001]. Retensi selektif dari SP dalam tumor dideteksi selama 24 jam setelah dimasukkan. Pada penelitian ini, rasio Gd terhadap MAb dilaporkan kira-kira 37 dan pada rasio ini sangat mungkin terjadi penurunan yang signifikan pada *immunoreactivity* MAb. Strategi yang berbeda diusulkan untuk PRM dengan integrin $\alpha_v\beta_3$ yang merupakan penanda molekul *angiogenic endothelium*. Aksesibilitasnya yang besar dari penanda ini memungkinkan penggunaan yang besar dari kompleks nano untuk aliran darah, seperti polimer-liposome paramagnetik [Sipkins *et al.*, 1998] atau nanopartikel Gd-fluorokarbon yang dapat mengandung beberapa ribu ion Gd per partikelnya [Anderson *et al.*, 2000]. Nanopartikel ini diarahkan pada reseptor oleh MAb yang dilekatkan pada penghubung (*linkers*) biotin-avidin. Konsentrasi

yang tinggi dari Gd memberikan kontras positif T_1 in vivo yang tinggi, akan tetapi ukuran molekul yang besar dari SP ini dapat mencegah penggunaannya untuk mencitrakan permukaan sel yang mengekspresikan sel tumor dalam tumor padat karena *extravasation* dan difusi yang sangat lambat dalam *interstitial compartment*. Pengkonyugasian MAb terhadap penanda di permukaan sel tumor dengan makromolekul pembawa Gd telah dilaporkan untuk pencitraan protein mirip mucin yang dinyatakan dalam banyak jenis *gastrointestinal carcinomas* [Gohr-Rosenthal *et al.*, 1993]. MAb dikonyugasikan pada poli-L-lisin-GdDTPA dengan rasio pelabelan 65 ion Gd per molekul. Berat molekul konyugat kira-kira 200 kD. Konda *et al.*, melaporkan perkembangan dendrimer yang dikonyugasikan dengan folat yang dikomplekskan dengan GdDTPA [Konda *et al.*, 2000]. PAMAM generasi ke-4 digunakan sebagai platform pencitra untuk PRM terarah dan hasil awal yang diperoleh untuk reseptor folat manusia memperlihatkan xenograf tumor ovarium yang tumbuh pada tikus bulat (*nude mice*) [Konda *et al.*, 2000]. Kanker payudara yang mengekspresikan reseptor HER-2/neu dicitra dengan protokol pelabelan dua-tahap menggunakan Herceptin MAb yang dibiotinilasi dan konyugat avidin-GdDTPA [Artemov *et al.*, 2003a]. Jumlah atom Gd maksimum per reseptor diperkirakan merupakan produk dari jumlah Gd per molekul avidin (12,5) dan jumlah biotin per MAb.

Pengkonyugasian partikel superparamagnetik oksida besi dengan MAb atau fragmen MAb merupakan pendekatan lain untuk reseptor pencitra yang diekspresikan pada permukaan sel dari sel target. Pendekatan ini digunakan untuk pencitraan leukosit dengan MAb terhadap antigen leukosit yang dikonyugasikan pada partikel SPIO [Bulte *et al.*, 1992]. *E-selectin* yang diekspresikan pada sel endothelial manusia dicitrakan menggunakan fragmen *anti-human* $F(ab)_2$ yang dikonyugasikan pada nanopartikel CLIO [Kang *et al.*, 2002]. Metode yang sama digunakan untuk mencitrakan reseptor Her-2/neu pada permukaan sel kanker payudara *malignant* menggunakan kompleks Herceptin MAb dan SPIO [Artemov *et al.*, 2003b]. Kemajuan yang signifikan dari SP yang berbasis oksida besi bahwa relaksifitas T_2 -nya yang tinggi menghasilkan kontras T_2 negatif yang kuat pada konsentrasi nanomolar dari SP. Namun, sebagian besar dari penelitian ini dilakukan dengan sel immobil. Penerapan in vivo-nya bermasalah karena ukuran

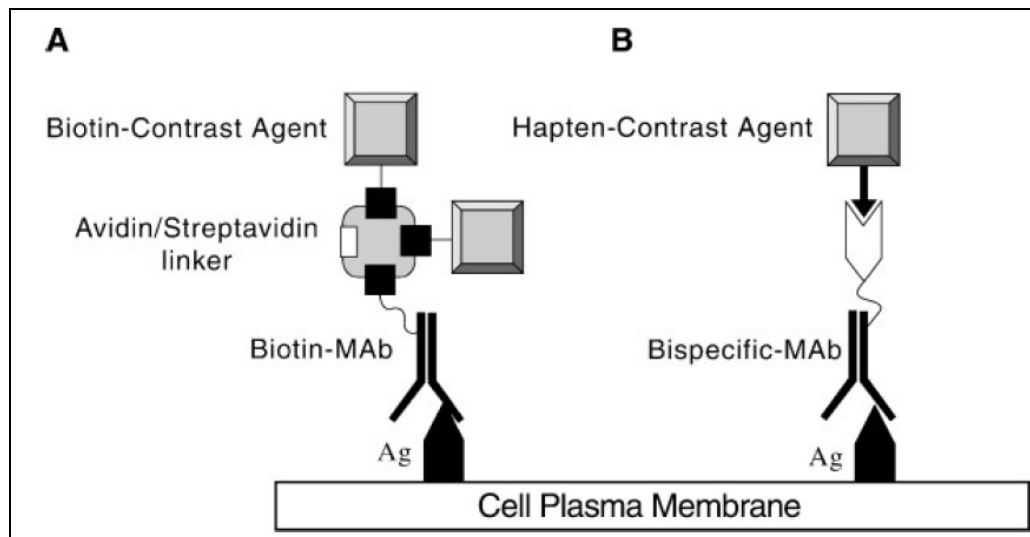
molekul konyugat yang besar dapat mencegah deliveri efektif pada daerah target. Dua contoh penerapan in vivo SP oksida besi terarah yang berhasil, meliputi pencitraan daerah inflamasi dengan *human polyclonal IgG* yang dilekatkan pada partikel MION [Weissleder *et al.*, 2000], dan pencitraan apoptosis pada model tumor padat EL4 pada media kemoterapi [Zhao *et al.*, 2001]. Pada penelitian oleh Zhao *et al.*, partikel SPIO dikonyugasikan pada domain C2 pada protein sinaptotagmin yang melekat pada posfatidilserin yang ada di bagian luar dari leaflet membran plasma dalam sel apoptotik. Deliveri yang efisien dari SP pada daerah ini dapat dijelaskan dengan meningkatnya secara signifikan dari permeabilitas vascular pada daerah inflamasi atau pada tumor yang diberi perlakuan.

Konsep penting untuk pencitraan molekul adalah pembesaran dari label. Ini dapat dilakukan dalam *extraculullar compartment*, contohnya menggunakan sistem biotin-avidin [Goldenberg *et al.*, 2003] atau *me-loading* sel dengan SP menggunakan transpor aktif melalui promoter spesifik. Konsep ini telah berhasil ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Weissleder *et al.*, dimana sel glioma 9L mengekspresikan reseptor pentransfer (ETR) dicitrakan dalam in vivo menggunakan nanopartile MION yang dikonyugasikan pada *human holo-transferrin* [Weissleder *et al.*, 2000]. ETR mengekspresikan sel yang menginternalisasi SP dan menghasilkan kontras T₂ negatif yang dideteksi in vivo dengan PRM gradien echo pembobot T₂. Radius hidrodinamik dari partikel MION yang digunakan pada penelitian ini adalah sekitar 17 nm, yang terkait dengan ukuran protein dengan massa 775 kD. Kontras efektif yang diberikan oleh tumor yang paling mungkin adalah hasil dari waktu sirkulasi yang lama dari SP dan pembesaran efisien dari label dengan internalisasi sel.

Kelompok lain dari SP cerdas (*Smart CA*) ini, meliputi senyawa SP yang dapat diaktivasi atau dideaktivasi dengan transformasi biologi tertentu. Proses aktivasi dengan β -galaktosidase, protease, dan DNA-*cleavage* atau hibridisasi dapat dipelajari [Bremer and Weissleder, 2001; Perez *et al.*, 2002]. Meskipun SP ini dapat diarahkan pada reaksi kimia tertentu, sifat perancangan dan aplikasinya tidak dibicarakan dalam *review* ini.

4. Metodologi

Seperti telah disebutkan sebelumnya, deliveri SP pada daerah target merupakan salah satu isu yang paling penting dalam mengembangkan PRM molekul. Meskipun beberapa penelitian menyarankan suatu deliveri yang efisien dari partikel SP yang relatif besar (diamter sekitar 20 nm) pada tumor, secara umum hambatan *extravasation* dan difusi untuk nanokompleks ini dapat secara signifikan menurunkan kegunaannya pada tumor padat [Brigger *et al.*, 2002]. Memang, banyak penelitian yang memperlihatkan bahwa tumor secara umum dikarakterisasi oleh *permeable vasculature*. Akan tetapi, pola vascularisasi dari tumor padat adalah berbeda-beda (*heterogeneous*). Daerah dengan permeabilitas vascular yang besar seringkali dalam ruang tiga dimensi berbeda dengan daerah dengan volume vascular yang tinggi [Bhujwala *et al.*, 2000]. Tumor biasanya memiliki daerah dengan vascularisasi dan perfusi darah yang menurun, akibatnya deliveri pencitraan dan atau terapi dari senyawa SP dengan BM tinggi pada daerah ini dapat menurun secara signifikan. Salah satu cara untuk mengatasi keterbatasan ini adalah menggunakan pelabelan multistahap atau dengan konsep *pretargeting* yang disarikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Disain skema pelabelan spesifik dengan pretargeting. A: Pelabelan tiga-tahap dengan antibodi yang telah dibiotinilasi, linker streptavidin/avidin, biotinylated probe(s). B: Pelabelan dua-tahap dengan antibodi bispesifik dan konyugat hapten/probe [Goldenberg *et al.*, 2003].

Prelabeling digunakan pada pencitraan nuklir untuk meningkatkan rasio antara target dengan latar belakang untuk menyesuaikan farmakokinetik radionuklida terhadap waktu paruhnya [Paganelli *et al.*, 1999]. Metode *pretargeting* yang biasa dilakukan meliputi sistem avidin/streptavidin--biotin yang menggabungkan *binding affinity* yang tinggi dengan multiplikasi sinyal dengan melekatkan empat biotin per molekul protein. Namun, avidin dan streptavidin adalah protein asing sehingga dapat menginduksi *host immune response*. Ini secara signifikan membatasi kegunaan teknik *in vivo* terutama ketika diperlukan *repetitive imaging*. Untuk PRM terarah, *prelabeling* dapat memberikan keuntungan tambahan dengan cara pemecahan SP yang besar menjadi komponen-komponen yang lebih kecil dengan sifat *delivery* yang meningkat. Pendekatan ini digunakan untuk PRM *in vivo* dari reseptor HER-2/neu [Artemov *et al.*, 2003a] di mana dua tahap pelabelan dengan *biotinylated* MAb dan avidin yang dilabeli GdDTPA menghasilkan kontras yang dapat diukur pada xenograf tumor kanker payudara yang mengekspresikan reseptor HER-2/neu. Berat molekul dari komponen SP yang terbesar, MAb, adalah 160 kD yang dapat memberikan *delivery* yang efektif dari SP terhadap tumor. Perbaikan lebih lanjut dari metode yang sudah ada, beberapa masalah kunci perlu ditangani. Pertama, perlu *bispesific probes* yang sangat efisien. Probe-probe ini yang dapat merupakan fragmen MAb, minibodi, atau diabodi sebaiknya ukuran dan berat molekulnya relatif rendah tetapi mampu memberikan *binding affinity* yang tinggi, baik terhadap molekul target maupun terhadap komponen SP yang menghasilkan kontras. Eksperimen yang banyak menggunakan SP albumin-GdDTPA memperlihatkan bahwa SP untuk aliran darah ini (berat molekul sekitar 80 kD) dapat secara efisien melakukan *ekstravasate* ke dalam tumor interstitium pada beberapa model tumor manusia [Bhujwalla *et al.*, 2000]. Berdasarkan pertimbangan ini, berat molekul dari komponen pencitra dari SP, harus berada pada rentang 50-100 kD. Ukuran ini persis di bawah ukuran SP berbasis oksida besi, sehingga perlu menggunakan SP yang berbasis kompleks paramagnetik Gd. Konsentrasi Gd *in vivo* yang dapat dideteksi, persis di bawah rentang milimolar dan sejumlah besar ion Gd harus langsung diarahkan ke target molekul untuk menghasilkan kontras MR yang dapat dideteksi. Platform yang paling menjanjikan untuk SP berbasis Gd ini adalah

dendrimer yang berbentuk speris dan polimer linier seperti polilisin [Bogdanov *et al.*, 1993]. Ligan yang digunakan untuk pengkompleksan Gd harus memberikan kestabilan kinetik dan termodinamik dan memungkinkan modifikasi langsung dari polimer pembawa menggunakan gugus fungsi yang ada di permukaan [Liu and Edwards, 2001]. Contoh-contoh yang baik adalah 1B4M yang merupakan turunan GdDTPA [Kobayashi *et al.*, 2001] dan DOTA [Bryant *et al.*, 1999] yang menggunakan *linker* yang dilekatkan pada tulang punggung karbon dari molekul, yang tidak mempengaruhi kestabilan kompleks. Akibat lain dari sensitifitas yang rendah dari PRM ini adalah kebanyakan dari target molekul yang ada harus tertutupi oleh SP untuk memberikan kontras yang dapat dideteksi. Jika targetnya adalah reseptor permukaan sel yang memiliki gugus fungsi, kemudian menghalanginya dengan molekul SP dapat mengganggu pensinyalan sel dan menghasilkan perubahan fisiologi yang signifikan. Contoh yang menggunakan Herceptin sebagai senyawa pengarah untuk pencitraan HER-2/neu dapat memiliki efek terapi untuk tumor yang mengekspresikan HER-2/neu.

Agar memungkinkan PRM yang efektif, protokol MR yang telah dioptimasi perlu dilakukan. Pada umumnya, keuntungan yang signifikan dari SP yang berbasis Gd adalah peningkatan sinyal T_1 positif *in vivo* biasanya lebih disukai dibandingkan dengan penurunan sinyal yang dihasilkan SP T_2 yang berbasis oksida besi. Penelitian terkini yang menggunakan pembobot T_1 , dan peningkatan sinyal pada daerah target (seperti tumor) diukur terhadap sinyal jaringan pengontrol (seperti otot). Pendekatan ini secara eksperimen sederhana, tidak perlu menghasilkan sensitifitas optimum. Sulit untuk mengoptimasi parameter ini tanpa pengetahuan sebelumnya tentang sifat relaksasi SP. Juga protokol pelabelan biasanya sangat lama (dapat mencapai 24 jam) dan subjek harus dihilangkan dari magnet antara pemeriksaan *pre-* dan *post-contrast*. Hal ini menyulitkan koregistrasi *pre-* dan *post-images*. Pencitraan kuantitatif T_1 menawarkan kesempatan untuk menyederhanakan masalah registrasi dan memungkinkan pemeriksaan yang lebih objektif dari efisiensi peningkatan kontras. Eksperimen PRM dengan SP terarah tidak perlu resolusi yang sangat tinggi, sehingga peningkatan waktu akuisisi antara pencitraan kuantitatif T_1 dengan protokol pembobot T_1 tidak diperlukan lagi. Sehingga teknik pencitraan

cepat dari PRM memungkinkan akuisisi pemetaan T_1 kuantitatif yang cepat dengan waktu eksperimen yang relatif pendek [Nekolla *et al.*, 1992; Bhujwalla *et al.*, 2000].

5. Kesimpulan

Pencitraan resonansi magnet (PRM) dapat menghasilkan gambar tiga dimensi dengan resolusi tinggi yang menggambarkan ciri-ciri morfologi suatu spesimen. Perbedaan kontras pada jaringan lunak bergantung pada perbedaan kandungan air *endogenous*, waktu relaksasi dan atau karakter difusi dari jaringan yang diamati. Kespesifikan PRM dapat lebih ditingkatkan dengan menambahkan senyawa pengontras (SP) seperti kelat gadolinium yang dapat mencitrakan parameter-parameter hemodinamik yang meliputi *blood perfusion* dan permeabilitas pembuluh darah (*vascular permeability*). Pengembangan senyawa pengontras terarah (SPT) untuk PRM yang diarahkan pada entitas molekul tertentu dapat secara dramatis memperluas rentang penggunaan PRM dengan menggabungkan teknik PRM resolusi tinggi *non-invasif* dengan lokalisasi target molekul yang spesifik. Akan tetapi, karena sensitifitas PRM yang rendah (dibandingkan dengan pencitraan nuklir), maka diperlukan/disyaratkan konsentrasi lokal yang tinggi dari SP pada daerah target untuk menghasilkan kontras PRM yang dapat terdeteksi. Untuk memenuhi syarat ini, SPT harus mengenal sel target dengan afinitas dan kespesifikan yang tinggi. Selain itu, SPT harus memiliki karakter relaksifitas yang tinggi, yang mana untuk kebanyakan SP, hal ini bergantung pada jumlah gugus fungsi penghasil kontras per molekul SP.

Daftar Pustaka

- Anderson SA, Rader RK, Westlin WF, Null C, Jackson D, Lanza GM, Wickline SA, Kotyk JJ. 2000. Magnetic resonance contrast enhancement of neovasculature with alpha(v)beta(3)-targeted nanoparticles. *Magn Reson Med* 44:433–439.
- Artemov D, Mori N, Ravi R, Bhujwalla ZM. 2003. A Magnetic resonance molecular imaging of the Her-2/neu receptor. *Cancer Res* 63:2723–2727.

- Artemov D, Mori N, Okollie B, Bhujwala ZM. 2003b. MR molecular imaging of the Her-2/neu receptor in breast cancer cells using targeted iron oxide nanoparticles. *Magn Reson Med* 49:403–408.
- Bhujwala ZM, Artemov D, Natarajan K, Ackerstaff E, Solaiyappan M. 2000. Vascular differences detected by MRI for metastatic versus nonmetastatic breast and prostate cancer xenografts. *Neoplasia* 3:1–11.
- Bogdanov AA, Jr., Weissleder R, Frank HW, Bogdanova AV, Nossif N, Schaffer BK, Tsai E, Papisov MI, Brady TJ. 1993. A new macromolecule as a contrast agent for MR angiography: Preparation, properties, and animal studies. *Radiology* 187:701–706.
- Bremer C, Weissleder R. 2001. In vivo imaging of gene expression. *Acad Radiol* 8:15–23.
- Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. 2002. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev* 54: 631–651.
- Bryant LH, Jr., Brechbiel MW, Wu C, Bulte JW, Herynek V, Frank JA. 1999. Synthesis and relaxometry of highgeneration (G⁴/₅, 7, 9, and 10) PAMAM dendrimer- DOTA-gadolinium chelates. *J Magn Reson Imaging* 9: 348–352.
- Bulte JW, Hoekstra Y, Kamman RL, Magin RL, Webb AG, Briggs RW, Go KG, Hulstaert CE, Miltenyi S, The TH. 1992. Specific MR imaging of human lymphocytes by monoclonal antibody-guided dextran-magnetite particles. *Magn Reson Med* 25:148–157.
- Gohr-Rosenthal S, Schmitt-Willich H, Ebert W, Conrad J. 1993. The demonstration of human tumors on nude mice using gadolinium-labelled monoclonal antibodies for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 28:789–795.
- Goldenberg DM, Chang CH, Sharkey RM, Rossi EA, Karacay H, McBride W, Hansen HJ, Chatal JF, Barbet J. 2003. Radioimmunotherapy: Is avidin-biotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:777–780.
- Kang HW, Josephson L, Petrovsky A, Weissleder R, Bogdanov A, Jr., 2002. Magnetic resonance imaging of inducible E-selectin expression in human endothelial cell culture. *Bioconjug Chem* 13:122–127.
- Kobayashi H, Sato N, Hiraga A, Saga T, Nakamoto Y, Ueda H, Konishi J, Togashi K, Brechbiel MW. 2001. 3D-micro- MR angiography of mice using macromolecular MR contrast agents with polyamidoamine dendrimer core with reference to their pharmacokinetic properties. *Magn Reson Med* 45:454–460.

- Konda SD, Aref M, Brechbiel M, Wiener EC. 2000. Development of a tumor-targeting MR contrast agent using the high-affinity folate receptor: Work in progress. *Invest Radiol* 35:50–57.
- Liu S, Edwards DS. 2001. Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals. *Bioconjug Chem* 12:7–34.
- Malik N, Wiwattanapatapee R, Klopsch R, Lorenz K, Frey H, Weener JW, Meijer EW, Paulus W, Duncan R. 2000. Dendrimers: Relationship between structure and biocompatibility in vitro, and preliminary studies on the biodistribution of ¹²⁵I-labelled polyamidoamine dendrimers in vivo. *J Control Release* 65:133–148.
- Matsumura A, Shibata Y, Nakagawa K, Nose T. 1994 MRI contrast enhancement by Gd-DTPA-mono-clonal antibody in 9L glioma rats. *Acta Neurochir Suppl* 60:356–358.
- Moore A, Marecos E, Bogdanov A, Jr., Weissleder R. 2000. Tumoral distribution of long-circulating dextran-coated iron oxide nanoparticles in a rodent model. *Radiology* 214:568–574.
- Nekolla S, Gneiting T, Syha J, Deichmann R, Haase A. 1992. T1 maps by K-space reduced snapshot-FLASH MRI. *J Comput Assist Tomogr* 16:327–332.
- Ni Y, Marchal G, Herijgers P, Flameng W, Petre C, Ebert W, Hilger CS, Pfefferer D, Semmler W, Baert AL. 1996. Paramagnetic metalloporphyrins: From enhancers of malignant tumors to markers of myocardial infarcts. *Acad Radiol* 3(Suppl 2):S395–S397.
- Oussoren C, Storm G. 1997. Lymphatic uptake and biodistribution of liposomes after subcutaneous injection: III. Influence of surface modification with poly(ethyleneglycol). *Pharm Res* 14:1479–1484.
- Paganelli G, Grana C, Chinol M, Cremonesi M, De Cicco C, De Braud F, Robertson C, Zurrida S, Casadio C, Zoboli S, Siccardi AG, Veronesi U. 1999. Antibody-guided threestep therapy for high grade glioma with yttrium-90 biotin. *Eur J Nucl Med* 26:348–357.
- Perez JM, O'Loughin T, Simeone FJ, Weissleder R, Josephson L. 2002. DNA-based magnetic nanoparticle assembly acts as a magnetic relaxation nanoswitch allowing screening of DNA-cleaving agents. *J Am Chem Soc* 124:2856–2857.
- Runge VM, Dickey KM, Williams NM, Peng X. 2002. Local tissue toxicity in response to extravascular extravasation of magnetic resonance contrast media. *Invest Radiol* 37:393–398.

- Schmiedl U, Ogan M, Paajanen H, Marotti M, Crooks LE, Brito AC, Brasch RC. 1987. Albumin labeled with Gd-DTPA as an intravascular, blood pool-enhancing agent for MR imaging: Biodistribution and imaging studies. *Radiology* 162:205–210.
- Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Rizvi S, Allen BJ. 2001. In vivo studies of Gd-DTPA-monoclonal antibody and gd-porphyrins: Potential magnetic resonance imaging contrast agents for melanoma. *J Magn Reson Imaging* 14:169–174.
- Sipkins DA, Cheresch DA, Kazemi MR, Nevin LM, Bednarski MD, Li KC. 1998. Detection of tumor angiogenesis in vivo by alphaVbeta3-targeted magnetic resonance imaging. *Nat Med* 4:623–626.
- Vicente MG. 2001. Porphyrin-based sensitizers in the detection and treatment of cancer: Recent progress. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 1:175–194.
- Weinmann HJ, Ebert W, Misselwitz B, Schmitt-Willich H. 2003. Tissue-specific MR contrast agents. *Eur J Radiol* 46:33–44.
- Weissleder R, Moore A, Mahmood U, Bhorade R, Benveniste H, Chiocca EA, Basilion JP. 2000. In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression. *Nat Med* 6:351–355.
- Zhao M, Beauregard DA, Loizou L, Davletov B, Brindle KM. 2001. Non-invasive detection of apoptosis using magnetic resonance imaging and a targeted contrast agent. *Nat Med* 7:1241–1244.