

## JPH203 as a potential L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT 1) inhibitor in the development of cancer theragnostic compounds

### Potensi JPH203 sebagai inhibitor *L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1)* dalam pengembangan senyawa teranostik kanker

Yolanda Pertiwi<sup>1</sup>, Driyanti Rahayu<sup>1</sup>, Maula Eka Sriyani<sup>2</sup>, Raden Bayu Indradi<sup>3</sup>, Holis Abdul Holik<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Analysis and Medical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup> Center for Applied Nuclear Science and Technology (PSTNT) Batan, Bandung

<sup>3</sup> Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran

\* Corresponding author: [holis@unpad.ac.id](mailto:holis@unpad.ac.id)

---

#### Abstract

**Background:** Cancer has become a major cause of global health problems. Latest research currently focuses on an approach to cancer therapy that involves specific target molecules and theragnostic (therapy and diagnostic) agents. Among the specific target molecules in cancer therapy is LAT1, which is over expressed in cancer cells but under expressed in normal cells. Therefore, LAT1 inhibition can become an alternative to cancer therapy. A number of studies have shown that JPH203 specifically inhibits LAT1, thus reducing amino acid absorption into cancer cells and inhibiting cancer cell growth.

**Objective:** The main objective of this literature study was to determine the potential of JPH203 as a LAT1 inhibitor to be developed into a novel theragnostic agent for cancer.

**Methods:** Various studies were summarized to outline the development of JPH203 as a therapy targeting LAT1 and potential candidate of theragnostic compounds.

**Results:** The results of the literature study showed that JPH203 as a selective LAT1 inhibitor was able to efficiently suppress the growth of cancer cells with a low IC<sub>50</sub> value.

**Conclusion:** The activity of LAT1 as an amino acid transporter of cancer cells could be selectively inhibited by JPH203, thereby allowing JPH203 to be reconsidered as a potential therapy in the development of theragnostic compounds against cancer.

**Keywords:** JPH203, theragnostic, LAT1 inhibitor

#### Intisari

**Latar belakang:** Kanker telah menjadi penyebab masalah kesehatan utama di dunia. Saat ini penelitian terbaru berfokus pada pendekatan terapi kanker yang melibatkan molekul target yang spesifik dan menggunakan senyawa teranostik (terapi dan diagnostik). Salah satu molekul target spesifik dalam terapi kanker adalah LAT1 yang terekspresi berlebih pada sel kanker, namun sedikit pada sel normal. Oleh karena itu, inhibisi LAT1 dapat menjadi alternatif terapi kanker. Beberapa penelitian menunjukkan inhibitor yang secara spesifik menghambat LAT1 adalah JPH203, sehingga penyerapan asam amino ke dalam sel kanker dapat berkurang dan menghambat pertumbuhan sel kanker.

**Tujuan:** Tujuan utama dari studi literatur ini adalah untuk mengetahui potensi JPH203 yang merupakan inhibitor LAT1 dalam perannya sebagai senyawa teranostik baru terhadap penyakit kanker.

**Metode:** Berbagai penelitian dirangkum mengenai pengembangan JPH203 sebagai terapi pentarget-LAT1 dan potensinya sebagai kandidat senyawa teranostik.

**Hasil:** Hasil studi literatur yang dilakukan menunjukkan bahwa JPH203 sebagai inhibitor selektif LAT1 mampu menekan pertumbuhan sel kanker secara efisien dengan didapatkan hasil IC<sub>50</sub> yang rendah.

**Kesimpulan:** Aktivitas LAT1 sebagai *transporter* asam amino sel kanker dapat dihambat secara selektif oleh JPH203, sehingga dapat dipertimbangkan kembali sebagai target terapi potensial yang dapat digunakan dalam pengembangan senyawa teranostik kanker.

**Kata kunci :** JPH203, teranostik, inhibitor LAT1

---

## 1. Pendahuluan

Penyakit tidak menular (PTM), sekarang ini bertanggung jawab atas sebagian besar kematian global dan kanker menempati peringkat atas sebagai penyebab utamanya. Kanker merupakan penyakit penyebab kematian nomor satu pada populasi yang berusia di bawah 70 tahun hampir di seluruh negara di dunia, dan menjadi salah satu penghalang untuk meningkatkan harapan hidup manusia di setiap negara di dunia sejak abad ke-21 (Bray *et al.*, 2018). Data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) (Globocan, 2019) pada tahun 2018, menunjukkan terjadinya 18,1 juta kasus kanker di seluruh dunia dan lebih dari setengah kasus mengalami kematian. Di Indonesia, prevalensi kanker meningkat dari 1,4 per 100 penduduk pada tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018, dengan kasus terbaru yang paling banyak adalah kanker payudara dan kasus penyebab kematian terbanyak adalah kanker paru (World Health Organization [WHO], 2019). Jumlah kasus serta kematian yang tinggi pada penyakit kanker berhubungan dengan meningkatnya prevalensi faktor risiko seperti kelebihan berat badan, merokok, pertumbuhan populasi yang tinggi serta seiring dengan bertambahnya usia (Ke & Shen, 2017).

Saat ini, pengobatan kanker telah bergerak ke arah *personalized medicine*, dimana dikembangkan berbagai obat pentarget baru secara klinis. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan sebagai terapi kanker. Operasi, terapi dengan radiofarmaka serta kemoterapi menjadi metode utama yang digunakan pada pengobatan kanker saat ini. Namun, hal ini belum sepenuhnya membuat diagnosis serta pengobatan kanker memberikan efek farmakologis sesuai dengan yang diharapkan (Vogenberg *et al.*, 2010). Dalam aspek diagnosis, kanker hampir selalu terdeteksi saat sel kanker sudah membentuk massa yang cukup besar, karena kurangnya kemampuan alat untuk mendeteksi lokasi dan ukuran kanker secara tepat pada fase awal (Khadir & Tiss, 2013). Dalam aspek terapi, belum ditemukan obat yang benar-benar selektif hanya membunuh sel kanker tanpa membunuh sel normal di sekitarnya, seperti jaringan limfosit dan saluran cerna (Dermime, 2014). Kesulitan dalam diagnosis serta terapi kanker disebabkan oleh heterogenitas sel kanker, yang dapat terjadi karena pertumbuhan sel kanker sangat cepat, sehingga saat sel belum matang, sel telah mengalami mitosis (pembelahan sel yang menghasilkan sel identik). Sebagai akibatnya, perkembangan sel kanker akan semakin bervariasi dan menyimpang jauh dari sel asal (Peterson, 2010). Untuk meminimalisir terjadinya heterogenitas tersebut, maka dikembangkanlah pengobatan kanker berdasarkan pada *targeted therapy* yang berperan untuk menghambat proliferasi sel kanker dengan cara mengganggu molekul spesifiknya, terapi ini disebut juga sebagai *molecular targeted*

*therapy*. Terapi tersebut diharapkan memiliki efektivitas dan selektivitas yang tinggi terhadap sel kanker, namun memiliki efek samping yang rendah (Verma, 2012).

Untuk mengefektifkan diagnosis serta terapi kanker, dibutuhkan molekul target yang tepat (Tabel 1). Para peneliti di bidang onkologi telah memberikan atensi lebih kepada molekul target yang saat ini menjadi topik hangat pada diagnosis dan terapi kanker, dikarenakan kemampuan uniknya dalam ekspresi sel kanker. Molekul target ini adalah *L-type amino acid transporter 1* atau biasa disebut LAT1 (SLC7A5)(Bray *et al.*, 2018; Choi *et al.*, 2017).

**Tabel 1.** Terapi pentarget LAT1

Jenis	Senyawa	Mekanisme aksi
Inhibitor LAT1 <i>non-selective</i>	BCH	Bersaing dengan penyerapan substrat LAT1 dengan berikatan pada LAT1 dan diangkut ke dalam sel
Inhibitor LAT1 <i>selective</i>	JPH203	Menghambat LAT1 secara spesifik sehingga proliferasi sel terganggu
<i>mAb Against LAT1</i>	Ab1	Berikatan dengan LAT1 sehingga mengganggu transport asam amino oleh LAT1

Sel kanker membutuhkan nutrisi dan asam amino dalam jumlah yang cukup besar agar dapat tumbuh dengan cepat dan terus berproliferasi. Kebutuhan asam amino ini dipenuhi dengan mengangkut asam amino serta nutrisi yang dibutuhkan ke dalam sel melalui *transporter* yang selektif pada membran plasma, dalam hal ini yaitu LAT1 (Zhao *et al.*, 2015; Maimaiti *et al.*, 2020). LAT1 merupakan *transporter* asam amino yang mempunyai kemampuan dapat terekspresi tinggi dalam sel kanker, namun terdistribusi sedikit pada sel normal (Kaira *et al.*, 2019).

Sebelum mengobati sel kanker, diperlukan diagnosis yang tepat mengenai keberadaan sel kanker dengan menggunakan pencitraan. Salah satu yang digunakan adalah dengan radiodiagnostik. Beberapa komponen untuk melaksanakan radiodiagnostik meliputi: (1) radioisotop atau senyawa penanda yang berfungsi sebagai senyawa penanda agar pencitraan sel kanker dapat terbaca oleh alat pencitraan, Carbon-11 ( $^{11}\text{C}$ ) dan Fluoro-18 ( $^{18}\text{F}$ ) merupakan radioisotop yang umum digunakan dalam radiodiagnostik kanker (Toyoda *et al.*, 2014); (2) senyawa target yang dapat mengekspresikan sel kanker, salah satu contohnya adalah LAT1 (Yun *et al.*, 2014); (3) senyawa pentarget yang berfungsi menuntun radioisotop agar sampai pada senyawa target yang diinginkan, diantaranya yaitu BCH dan JPH203; dan (4) alat pencitraan untuk membaca hasil pencitraan yang dihasilkan, contohnya yaitu *positron emission tomography* (PET) (Huang, 2019).

Salah satu terapi kanker yang umumnya digunakan di Indonesia adalah radiofarmaka. Radiofarmaka merupakan sediaan farmasi yang umumnya diberikan melalui intravena dalam bentuk senyawa kimia yang di dalamnya mengandung radioisotop. Pengobatan penyakit kanker

menggunakan radiofarmaka sudah dimulai sejak setengah abad yang lalu dan berkembang pesat mulai tahun 1980-an (Chaturvedi & Mishra, 2016; Hayashi & Anzai, 2017). Radioisotop yang digunakan dalam diagnosis disebut radiodiagnostik, sedangkan untuk menggunakan terapi disebut radioterapi. Beberapa radiodiagnostik dan radioterapi yang digunakan adalah logam *Carbon-11* ( $^{11}\text{C}$ ), *Fluoro-18* ( $^{18}\text{F}$ ), *Zirconium-89* ( $^{89}\text{Zr}$ ), *Gallium-68* ( $^{68}\text{Ga}$ ) dan *Copper-64* ( $^{64}\text{Cu}$ ) (Glaudemans *et al.*, 2013; Ikotun *et al.*, 2013; Tadashi Watabe *et al.*, 2017).

**Tabel 2.** Level ekspresi LAT1 dalam berbagai penyakit kanker

Referensi	Jenis kanker	Level ekspresi
Uno <i>et al.</i> , 2011	Kanker serviks	Lebih tinggi pada karsinoma sel skuamosa invasif daripada pada neoplasia intraepitel serviks
Kaira <i>et al.</i> , 2010	Kanker paru non-sel kecil (NSCLC)	Lebih tinggi pada pasien dengan kelenjar getah bening dari pada yang tidak
Yun <i>et al.</i> , 2014	Kanker mulut	Tinggi
Oda <i>et al.</i> , 2010	Kanker payudara	Tinggi
Rosilio <i>et al.</i> , 2015	Leukimia	Tinggi
Watabe <i>et al.</i> , 2016	Glioma	Lebih tinggi dalam sel glioma infiltrasi daripada dalam sel yang terletak di pusat tumor
Nobusawa <i>et al.</i> , 2013	Kanker tiroid	Tinggi

Peningkatan ekspresi LAT1 (Tabel 2) merupakan salah satu cara sel kanker memenuhi kebutuhan asam aminonya secara utuh. Semakin banyak asupan asam amino yang didapatkan oleh sel kanker, semakin mudah juga sel kanker berkembang di dalam tubuh. Untuk mencegah hal tersebut, diperlukan senyawa yang secara selektif menginhibisi pemberian asam amino oleh LAT1 kepada sel kanker (Rathore & Gupta, 2010). Beberapa studi klinis dan skrining secara biologis menunjukkan salah satu senyawa yang dapat berikatan dan menginhibisi LAT1 secara selektif yaitu JPH203 (Kaira *et al.*, 2010; D. W. Yun *et al.*, 2014).

JPH203 merupakan inhibitor selektif yang menjadikan LAT1 sebagai targetnya, yang artinya senyawa ini mempunyai aktivitas yang dapat menghambat fungsi LAT1. JPH203 telah dikembangkan untuk terapi antikanker yang dapat menghambat pengangkutan LAT1 sehingga penyerapan asam amino ke dalam sel tumor dapat berkurang (Toyoshima *et al.*, 2013). Pada artikel review ini dirangkum berbagai penelitian mengenai pengembangan JPH203 sebagai terapi pentarget-LAT1 dan potensinya sebagai kandidat senyawa teranostik.

## 2. Metodologi penelitian

Pada penulisan artikel *review* ini, metode yang digunakan adalah metode studi literatur. Tahapan yang dilakukan, yaitu pengumpulan dan karakterisasi data yang diperoleh, analisis data, interpretasi hasil, dan pengkajian penelitian lebih lanjut.

Data dikumpulkan dari *website* yang sudah terverifikasi seperti <https://www.researchgate.net>, <https://www.sciencedirect.com>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, dan <http://www.jpharma.com/> yang memuat berbagai penelitian yang telah dipublikasikan pada jurnal internasional yang sudah terakreditasi mencakup *Journal of Pharmacological Sciences*, *Journal of Pharmaceutical Science*, *Placenta*, dan *Drug Metab. Pharmacokinet*. Kata kunci yang digunakan adalah JPH203; LAT1; *Cancer*; dan *Methionine* dengan waktu pustaka 10 tahun terakhir dalam artikel Bahasa Inggris.

Data yang diperoleh mencakup data kuantitatif dan data kualitatif. Pengolahan data kuantitatif dilakukan dengan mendeskripsikan variabel yang terdapat pada penelitian dari berbagai macam sumber studi dan menarasikannya menjadi bentuk paragraf, sehingga data yang diperoleh dapat dijelaskan. Untuk pengolahan data kualitatif dilakukan melalui proses pemilihan serta simplifikasi data dengan penyajian dalam bentuk naratif deskriptif yang akan ditarik simpulannya secara bertahap. Dari kedua data tersebut didapatkan interpretasi hasil yang dapat digunakan untuk pertimbangan penelitian lebih lanjut.

### 3. Hasil dan pembahasan

Pada kelompok *transporter* asam amino tipe-L (LAT) terdapat 4 tipe pengangkut, yaitu LAT1, LAT2, LAT3 dan LAT4. LAT memiliki fungsi sebagai rute penting untuk masuknya asam amino esensial (AAE) ke dalam sel. Tetapi di antara ke empatnya, yang terekspresi secara berlebih pada sel kanker adalah LAT1 (Wang & Holst, 2015). Ekspresi LAT1 yang meningkat disebabkan karena sel kanker yang membutuhkan AAE secara masif (Salisbury & Arthur, 2018).

Studi dasar dan klinis membuktikan bahwa LAT1 merupakan molekul target yang valid untuk senyawa teranostik kanker. LAT1 dapat mengangkut AAE netral (seperti *leusin*, *phenylalanine*, tirosin dan triptopan) yang sebelumnya berada pada ekstraseluler ke intraseluler kanker dengan cara bergantung pada ion Natrium (Na<sup>+</sup>) di dalam tubuh (Scalise *et al.*, 2018). Selanjutnya LAT1 akan berikatan dengan glikoprotein *heavy chain 4F2 surface antigen* (4F2hc, CD98, SLC3A2) dan akan membentuk kompleks heterodimer. Pembentukan kompleks heterodimer ini bertujuan agar LAT1 dapat meng-*import* AAE netral dalam jumlah yang besar dan menukarnya dengan AAE intraseluler (misalnya, glutamin), sehingga LAT1 dapat mengekspresikan sel kanker (Okubo *et al.*, 2010; Singh & Ecker, 2018). LAT1 menunjukkan afinitas yang lebih tinggi pada AAE intraseluler dibandingkan AAE ekstraseluler, dan mengindikasikan bahwa jumlah asam amino yang diberikan kepada sel kanker bergantung pada konsentrasi substrat intraselulernya (Napolitano *et al.*, 2015). Dalam hal ini, JPH203 menunjukkan inhibisi spesifiknya terhadap LAT1, karena hanya menginhibisi LAT1 tanpa

menginhibisi *transporter* lainnya, seperti LAT2. Sehingga JPH203 diharapkan dapat menjadi senyawa yang potensial baik dalam diagnostik maupun terapi kanker (Toyoda *et al.*, 2014).

LAT1 berperan sebagai pengangkut AAE ke dalam sel kanker, sehingga senyawa ini tidak mempunyai kemampuan sebagai terapi pada sel kanker. Maka dilakukan pengembangan senyawa yang diharapkan memiliki kemampuan terapi pada sel kanker dengan menginhibisi LAT1 (Ikotun *et al.*, 2013). Penghambatan LAT1 direpresentasikan oleh senyawa *2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid* (BCH). Tetapi, BCH tidak memiliki selektivitas yang tinggi terhadap LAT1, karena BCH juga dapat menghambat fungsi LAT2 yang tereksresi pada sel normal. Sehingga pada tahun 2010, Oda *et al.*, memperkenalkan analog tirosin baru dengan selektivitas tinggi terhadap LAT1, yaitu JPH203 yang memiliki potensi aktivitas penghambatan secara selektif kepada LAT1 baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Bodoy *et al.*, 2005). Berdasarkan studi literatur, belum ditemukan rincian dari interaksi antara JPH203 dengan sel kanker, namun studi Choi *et al.*, pada tahun 2017 menunjukkan bahwa JPH203 dapat menghambat pemberian AAE kepada sel kanker dengan menghambat aktivitas LAT1.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa banyak tumor ganas yang mengekspresi LAT1 secara berlebihan diantaranya kasus kanker utama seperti glioma (T. Watabe *et al.*, 2016), Kanker payudara (Furuya *et al.*, 2012), kanker pankreas (Kaira *et al.*, 2010), kanker lidah (Toyoda *et al.*, 2014) kanker hipofaring (Toyoda *et al.*, 2014), kanker hepatoseluler (Namikawa *et al.*, 2015), kanker ovarium (Zhao *et al.*, 2015), karsinoma laring (Nikkuni *et al.*, 2015) kanker esofagus (Honjo *et al.*, 2016). Selanjutnya, dilakukan studi literatur mengenai potensi JPH203 dalam menghambat LAT1 secara selektif dengan metode pengujian *in vitro* maupun *in vivo* (Tabel 3).

Dari berbagai penelitian tersebut, didapatkan hasil bahwa JPH203 menunjukkan aktivitasnya sebagai senyawa inhibitor selektif LAT1 yang menjanjikan sebagai senyawa anti kanker baru dengan metode pengujian baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Tabel 3). Pada beberapa hasil penelitian mengenai penghambatan proliferasi sel kanker oleh JPH203, didapatkan hasil  $IC_{50}$  nya cukup rendah jika dibandingkan dengan hasil  $IC_{50}$  pada senyawa BCH sebagai inhibitor LAT1 yang kurang spesifik. JPH203 merupakan inhibitor selektif yang menjadikan LAT1 sebagai targetnya. Senyawa ini menunjukkan inhibisi yang kuat pada *leusin uptake* dan pertumbuhan sel dengan masing-masing nilai  $IC_{50}$  adalah 0,06  $\mu$ M dan 4,1  $\mu$ M di dalam sel kanker usus (HT-29), sel kanker mulut (YD-38) dan sel leukemia (Ikotun *et al.*, 2013; Yun *et al.*, 2014).

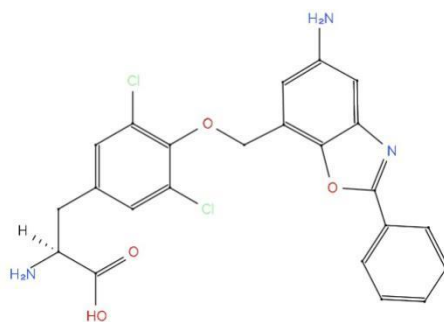
**Tabel 3.** Potensi JPH203 senyawa teranostik beberapa penyakit kanker

Referensi	Penyakit	Metode pengujian	Cell line	IC <sub>50</sub> JPH203 (µM)	IC <sub>50</sub> BCH (µM)	Mekanisme
Yun <i>et al.</i> , 2014	Kanker mulut	Uji <i>in vitro</i>	YD-38	0,79±0,06	92,6±8,9	Induksi apoptosis sel YD-38 menggunakan JPH203 dengan menginduksi penipisan intraseluler AAE netral meningkat sebanyak 16,5%.
Muto <i>et al.</i> , 2019	Kanker usus	Uji <i>in vitro</i>	HT-29 Lovo	30,0±6,4 2,3±0,3		JPH203 mereduksi secara signifikan viabilitas pada kanker usus, dengan <i>cell line</i> Lovo yang paling tinggi efek reduksinya.
Muto <i>et al.</i> , 2019	Kanker lambung	Uji <i>in vitro</i>	MKN1 MKN45	41,7±2,3 4,6±1,0		JPH203 efektif dalam mereduksi sel kanker lambung, terutama pada <i>cell line</i> MKN45.
Choi <i>et al.</i> , 2017	Osteosarkoma	Uji <i>in vitro</i>	Saos2 FOB	1,37±0,27 92,12±10,71	72,17±0,92 167,37±21,86	JPH203 menekan pertumbuhan dan proliferasi sel Saos2 lebih kuat dibandingkan sel FOB, serta meningkatkan apoptosis sel kanker.
Cormerais <i>et al.</i> , 2019	Medulloblastoma (MB)	Uji <i>in vitro</i>	HD-MB03 DAOY			JPH203 menghambat homeostasis asam amino, migrasi dan proliferasi sel dengan toksisitas yang rendah.
Häfliger <i>et al.</i> , 2018	Kanker tiroid anaplastik	Uji <i>in vivo</i>	8505c SW1736  Hth104	2,0 4,4  1,3	112	JPH203 menghambat proliferasi 5 dari 6 <i>cell line</i> pada kanker tiroid anaplastik.
Häfliger <i>et al.</i> , 2018	Kanker tiroid papiler	Uji <i>in vivo</i>	K1 KTC1  TPC1	16,9 6,8  2,0		JPH203 menurunkan rasio pertumbuhan sel kanker serta ukurannya.

Salah satunya, penelitian Yun *et al.*, pada tahun 2014, dilakukan pemeriksaan efek pemberian JPH203 dan BCH pada viabilitas sel YD-38 dan NHOKs. Pada sel YD-38 dan NHOKs ditambahkan JPH203 pada berbagai konsentrasi dan waktu inkubasi dan kemudian dianalisis menggunakan uji MTT dengan pereaksi MTT guna menguji aktivitas sitotoksik pada kedua sel tersebut. Saat sel di uji coba dengan pemberian 0,01-30 mM JPH203 selama 1-4 hari (Tabel 4), dibandingkan aktivitas penghambatan proliferasi sel kanker oleh BCH yang cukup rendah, JPH203 secara signifikan menghambat proliferasi sel YD-38 sejak hari pertama sampai hari ke-empat. Sebaliknya, JPH203 dan BCH hanya menghambat sedikit proliferasi NHOKs yang merupakan keratinosit oral normal, atau sel normal pada rongga mulut manusia.

**Tabel 4.** Efek anti-proliferasi JPH203 terhadap sel YD-38 dan NHOKs (Yun *et al.*, 2014).

Hari ke-	JPH203		BCH	
	IC <sub>50</sub> YD-38 (μM)	IC <sub>50</sub> NHOKs (μM)	IC <sub>50</sub> YD-38 (μM)	IC <sub>50</sub> NHOKs (μM)
1.	3,50 ± 0,42	>30	>30	>30
2.	0,69 ± 0,08	28,3 ± 5,9	13,1 ± 3,1	22,4 ± 5,4
3.	0,19 ± 0,02	15,8 ± 2,9	5,7 ± 0,9	11,9 ± 2,2
4.	0,069 ± 0,007	4,1 ± 0,7	1,8 ± 0,3	3,3 ± 0,5



**Gambar 1.** Struktur kimia JPH203 (Choi *et al.*, 2017)

Sejalan dengan semakin meningkatnya kasus kanker di Indonesia maupun secara global, diperlukan teknologi yang lebih canggih untuk mendeteksi serta mengobati kanker secara efektif dan efisien sejak fase awal. Penggunaan PET dengan senyawa radiolabeling diharapkan memberikan informasi mengenai keberadaan sel kanker di dalam tubuh secara cepat dan akurat, sehingga penanganan kanker dapat dilakukan secara efektif dengan meminimalisir efek samping yang ditimbulkan. Dari hasil studi literatur, didapatkan potensi radiofarmaka sebagai pentarget LAT1 yang ditunjukkan pada Tabel 5.



**Tabel 5.** Potensi senyawa radiofarmaka sebagai pentarget LAT1 menggunakan metode analisis *in vivo* dan *in vitro*

Referensi	Senyawa penanda	Senyawa pentarget	Penyakit	Cell line	SUV tumor (g/mL)	SUV lesi inflamasi (g/mL)	Hasil
Watabe <i>et al.</i> , 2017	<sup>11</sup> C-Met	BCH	Tumor otak (glioma)	HEK293	3,4 ± 0,43	1,6 ± 0,11	Sensitivitas dan spesifisitas pencitraan pada tumor otak naik sebesar 83% dan 73,9%, berurutan.
	<sup>18</sup> F-FDG		Kanker dan lesi inflamasi		7,2 ± 2,1	4,6 ± 0,63	FDG-PET terdeteksi cukup tinggi pada tumor dan lesi inflamasi, sehingga cukup suit untuk membedakan keduanya menggunakan <sup>18</sup> F-FDG.
	<sup>18</sup> F-FBPA		Kanker Ginjal		3,2 ± 0,4	1,9 ± 0,19	Pemeriksaan tumor spesifik dengan menggunakan LAT1 dengan akumulasi rendah pada lesi inflamasi.  FBPA-PET berguna untuk membedakan tumor dan inflamasi.
Ikotun <i>et al.</i> , 2013	<sup>89</sup> Zr-DFO	Ab2	Kanker Hati	RH777	2,2 ± 0,07; setelah 3 hari naik menjadi 3,0 ± 0,24		Menunjukkan agen immunoPET yang potensial untuk pencitraan <i>transporter</i> asam amino spesifik .
Nozaki <i>et al.</i> , 2019	<sup>18</sup> F-FIMP	BCH	Glioblastoma	LNZ308	2,32 ± 0,09	0,96 ± 0,04	Dapat diimplementasikan untuk pencitraan PET pada glioblastoma dan monitoring fase awal hasil terapi kanker.
Haase <i>et al.</i> , 2007	<sup>18</sup> F-OMFD	T2	Adenocarcinoma (Karsinoma sel skuamosa)	FaDu			<sup>18</sup> F-OMFD secara partikel akan stabil sebagai pelacak untuk <i>diagnostic imaging</i> pada karsinoma sel skuamosa kepala dan leher.
Grosu <i>et al.</i> , 2011	<sup>18</sup> F-FET	BCH	Glioma dan metastase otak		2,3 ± 0,9	1,1 ± 0,2	Memberikan informasi diagnosa glioma dan metastase otak melalui pencitraan PET.

SUV merupakan *marker* yang digunakan untuk merefleksikan keagresifan suatu tumor dan merupakan faktor prognostik di beberapa kanker (Hu *et al.*, 2013). Penggunaan SUV sudah umum digunakan untuk melihat hasil pencitraan onkologi secara klinis menggunakan PET (Kinahan & Fletcher, 2010). Semakin kecil nilai SUV, maka semakin jinak pula tumornya, umumnya tumor dianggap jinak jika hasil SUV nya kurang dari 2,0 (Jelercic & Rajer, 2015). Salah satu alat yang umumnya digunakan dalam pencitraan kanker adalah PET. Alat ini merupakan alat pencitraan yang dapat menyajikan data secara kuantitatif mengenai distribusi positron radiofarmaka yang dimasukkan di dalam tubuh (Huang, 2019). Positron ( $\beta^+$ ) merupakan partikel beta yang bermuatan positif dan dapat dipancarkan ketika terdapat banyak proton di dalam suatu atom. Keberadaan sebuah positron hanya bersifat sementara saja. Setelah kehilangan semua energi kinetiknya, interaksinya dengan elektron akan berakhir (Elsinga, 2012).

Pada tahun 2016, Watabe melakukan penelitian mengenai perbandingan nilai SUV antara  $^{18}\text{F}$ -FBPA,  $^{18}\text{F}$ -FDG dan  $^{11}\text{C}$ -MET pada tumor spesifik dengan BCH sebagai inhibitor LAT1 menggunakan alat pendeteksi PET. Percobaan ini dilakukan baik secara *in vivo* maupun *in vitro* dengan dosis yang diinjeksikan sebesar 2,22 MBq/mmol kepada tikus yang sebelumnya sudah diinjeksikan sel kanker ginjal (HEK293). Hasilnya sel HEK2933 terekspresi stabil di LAT1 maupun LAT2 saat dilakukan pencitraan oleh  $^{18}\text{F}$ -FBPA. LAT2 merupakan salah satu bagian dari *L-type amino acid transporter* yang berperan dalam transportasi sel normal, berkebalikan dengan LAT1 yang mentransfer asam amino kepada sel kanker (D. W. Yun *et al.*, 2014). Namun dari perbandingan SUV lesi inflamasi pada ketiganya, SUV  $^{18}\text{F}$ -FDG menunjukkan nilai yang cukup tinggi. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa kemampuan  $^{18}\text{F}$ -FDG kurang spesifik dalam membedakan antara tumor dan lesi inflamasi (T. Watabe *et al.*, 2016). Pemeriksaan asam amino menggunakan PET, seperti pada  $^{11}\text{C}$ -MET dikembangkan untuk mengatasi kekurangan  $^{18}\text{F}$ -FDG yang spesifisitas antara tumor dan lesi inflamasinya rendah. Senyawa ini di prediksi memiliki spesifisitas tumor yang lebih tinggi dibandingkan  $^{18}\text{F}$ -FDG. Namun berdasarkan penelitian, penggunaan senyawa pentarget BCH ini mempunyai kerugian tersendiri, yaitu nilai pada SUV sel kanker dan SUV sel normal nya masih terbilang cukup tinggi (Watabe *et al.*, 2016).

Senyawa yang berpotensi dalam teranostik kanker dapat digunakan untuk meningkatkan selektivitas dan spesifisitas pencitraan pada sel kanker tanpa melibatkan pencitraan pada sel normal. Kriteria senyawa teranostik kanker yang baik, diantaranya yaitu: (1) memiliki selektivitas yang tinggi terhadap suatu *transporter* asam amino sel kanker, (2) memiliki nilai  $\text{IC}_{50}$  yang rendah, (3) memiliki nilai SUV yang relatif rendah dibandingkan nilai SUV pada sel normal dan lesi inflamasi. Pada penelitian Yun, et al, tahun 2014 didapatkan hasil bahwa nilai  $\text{IC}_{50}$  pada JPH203 lebih rendah

dibandingkan BCH, sehingga penggunaan JPH203 lebih efektif dalam menghambat proliferasi sel kanker (Yun *et al.*, 2014). Selain itu, JPH203 secara selektif menghambat aktivitas LAT1 tanpa menghambat aktivitas LAT2 (Choi *et al.*, 2017). Berdasarkan studi literatur, belum ditemukan penelitian yang menunjukkan nilai SUV dari JPH203, tetapi studi menunjukkan bahwa nilai SUV yang rendah diperoleh pada senyawa dengan aktivitas yang selektif terhadap sel kanker, dan JPH203 memenuhi kriteria tersebut. Sehingga JPH203 ini diharapkan dapat menjadi senyawa baru yang memiliki selektivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam senyawa teranostik kanker.

Dari uraian di atas, JPH203 menunjukkan kemampuan sebagai senyawa penghambat LAT1 yang spesifik dan mampu terakumulasi pada sel kanker sehingga diharapkan potensial untuk digunakan pada pemeriksaan PET yang akan meningkatkan selektivitas dan spesifisitas pencitraan sel kanker. Selain itu JPH203 mempunyai  $IC_{50}$  adalah 0,06  $\mu$ M dan 4,1  $\mu$ M di dalam sel kanker usus (HT-29), sel kanker mulut (YD-38), sehingga JPH203 berpotensi untuk dikembangkan sebagai senyawa teranostik kanker.

#### **4. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil tinjauan pustaka menunjukkan bahwa LAT1 sebagai *transporter* asam amino pada sel kanker dapat menghasilkan pencitraan beberapa sel kanker secara akurat dan efektif, seperti pada kanker ginjal, kanker otak, kanker hati, dan glioblastoma. Aktivitas LAT1 sebagai *transporter* asam amino sel kanker dapat dihambat secara selektif oleh JPH203. JPH203 menunjukkan aktivitas penghambatan proliferasi sel kanker secara masif pada beberapa sel kanker, sehingga penggunaan senyawa JPH203 ini dapat dipertimbangkan kembali sebagai target terapi potensial yang dapat digunakan dalam pengembangan senyawa teranostik kanker baru.

#### **Ucapan terimakasih**

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Padjadjaran atas dukungan dana melalui program Hibah Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi.

#### **Daftar pustaka**

- Bodoy, S., Martín, L., Zorzano, A., Palacín, M., Estévez, R., & Bertran, J. (2005). Identification of LAT4, a novel amino acid transporter with system L activity. *Journal of Biological Chemistry*, 280(12), 12002–12011.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chaturvedi, S., & Mishra, A. K. (2016). Small Molecule Radiopharmaceuticals – A Review of Current

- Approaches. *Frontiers in Medicine*, 3. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00005>
- Choi, D. W., Kim, D. K., Kanai, Y., Wempe, M. F., Endou, H., & Kim, J. K. (2017). JPH203, a selective L-type amino acid transporter 1 inhibitor, induces mitochondria-dependent apoptosis in Saos2 human osteosarcoma cells. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 21(6), 599–607.
- Cormerais, Y., Pagnuzzi-Boncompagni, M., Schrötter, S., Giuliano, S., Tambutté, E., Endou, H., Wempe, M. F., Pagès, G., Pouysségur, J., & Picco, V. (2019). Inhibition of the amino-acid transporter LAT1 demonstrates anti-neoplastic activity in medulloblastoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(4), 2711–2718.
- Dermime, S. (2014). Carcinogenesis & Mutagenesis Cancer Diagnosis , Treatment and Therapy. *J Carcinogene Mutagene*, 14 (June). <https://doi.org/10.4172/2157-2518.S14-00>
- Elsinga, P. H. (2012). Present and future of PET-radiopharmaceuticals. *Nuclear Medicine Review*, 15(SUPPL.C), 13–16.
- Furuya, M., Horiguchi, J., Nakajima, H., Kanai, Y., & Oyama, T. (2012). Correlation of L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression with triple negative breast cancer prognosis. *Cancer Science*, 103(2), 382–389.
- Glaudemans, A. W. J. M., Enting, R. H., Heesters, M. A. A. M., Dierckx, R. A. J. O., Van Rheenen, R. W. J., Walenkamp, A. M. E., & Slart, R. H. J. A. (2013). Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(4), 615–635.
- Globocan. (2019). *New Global Cancer Data : GLOBOCAN 2018*. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>
- Grosu, A. L., Astner, S. T., Riedel, E., Nieder, C., Wiedenmann, N., Heinemann, F., Schwaiger, M., Molls, M., Wester, H. J., & Weber, W. A. (2011). An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L- tyrosine (FET)- and L-[methyl- 11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(4), 1049–1058.
- Haase, C., Bergmann, R., Fuechtner, F., Hoepfing, A., & Pietzsch, J. (2007). L-type amino acid transporters LAT1 and LAT4 in cancer: Uptake of 3-O-methyl-6-18F-fluoro-L-dopa in human adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *Journal of Nuclear Medicine*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.043620>
- Häfliger, P., Graff, J., Rubin, M., Stooss, A., Dettmer, M. S., Altmann, K. H., Gertsch, J., & Charles, R. P. (2018). The LAT1 inhibitor JPH203 reduces growth of thyroid carcinoma in a fully immunocompetent mouse model. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 37(1), 1–15.
- Hayashi, K., & Anzai, N. (2017). Novel therapeutic approaches targeting L-type amino acid transporters for cancer treatment. In *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v9.i1.21>
- Honjo, H., Kaira, K., Miyazaki, T., Yokobori, T., Kanai, Y., Nagamori, S., Oyama, T., Asao, T., & Kuwano, H. (2016). Clinicopathological significance of LAT1 and ASCT2 in patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, 113(4), 381–389.
- Hu, S. L., Yang, Z. Y., Zhou, Z. R., Yu, X. J., Ping, B., & Zhang, Y. J. (2013). Role of SUVmax obtained by 18F-FDG PET/CT in patients with a solitary pancreatic lesion: Predicting malignant potential and proliferation. *Nuclear Medicine Communications*, 34(6), 533–539.
- Huang, Y.-Y. (2019). An Overview of PET Radiopharmaceuticals in Clinical Use: Regulatory, Quality and Pharmacopeia Monographs of the United States and Europe. *Nuclear Medicine Physics*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79227>
- Ikotun, O. F., Marquez, B. V., Huang, C., Masuko, K., Daiji, M., Masuko, T., McConathy, J., & Lapi, S. E. (2013). Imaging the L-Type Amino Acid Transporter-1 (LAT1) with Zr-89 ImmunoPET. *PLoS ONE*, 8(10), 1–9.
- Jelercic, S., & Rajer, M. (2015). The role of PET-CT in radiotherapy planning of solid tumours.

- Radiology and Oncology*, 49(1), 1–9.
- Kaira, K., Kawashima, O., Endoh, H., Imaizumi, K., Goto, Y., Kamiyoshihara, M., Sugano, M., Yamamoto, R., Osaki, T., Tanaka, S., Fujita, A., Imai, H., Kogure, Y., Seki, Y., Shimizu, K., Mogi, A., Shitara, Y., Oyama, T., Kanai, Y., & Asao, T. (2019). Expression of amino acid transporter (LAT1 and 4F2hc) in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Human Pathology*, 84, 142–149.
- Kaira, K., Oriuchi, N., Shimizu, K., Imai, H., Tominaga, H., Yanagitani, N., Sunaga, N., Hisada, T., Ishizuka, T., Kanai, Y., Oyama, T., Mori, M., & Endo, K. (2010). Comparison of l-type amino acid transporter 1 expression and l-[3-18F]- $\alpha$ -methyl tyrosine uptake in outcome of non-small cell lung cancer. *Nuclear Medicine and Biology*, 37(8), 911–916.
- Ke, X., & Shen, L. (2017). Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1(2), 69–75.
- Khadir, A., & Tiss, A. (2013). Mutagenesis Proteomics Approaches towards Early Detection and Diagnosis of Cancer. *J Carcinogene Mutagene*, 14. <https://doi.org/10.4172/2157-2518.S14-002>
- Kinahan, P. E., & Fletcher, J. W. (2010). Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 31(6), 496–505.
- Maimaiti, M., Sakamoto, S., Yamada, Y., Sugiura, M., Rii, J., Takeuchi, N., Imamura, Y., Furihata, T., Ando, K., Higuchi, K., Xu, M., Sazuka, T., Nakamura, K., Kaneda, A., Kanai, Y., Kyprianou, N., Ikehara, Y., Anzai, N., & Ichikawa, T. (2020). Expression of L-type amino acid transporter 1 as a molecular target for prognostic and therapeutic indicators in bladder carcinoma. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58136-x>
- Muto, Y., Furihata, T., Kaneko, M., Higuchi, K., Okunushi, K., Morio, H., Reien, Y., Uesato, M., Matsubara, H., & Anzai, N. (2019). Different response profiles of gastrointestinal cancer cells to an L-type amino acid transporter inhibitor, JPH203. *Anticancer Research*. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13092>
- Namikawa, M., Kakizaki, S., Kaira, K., Tojima, H., Yamazaki, Y., Horiguchi, N., Sato, K., Oriuchi, N., Tominaga, H., Sunose, Y., Nagamori, S., Kanai, Y., Oyama, T., Takeyoshi, I., & Yamada, M. (2015). Expression of amino acid transporters (LAT1, ASCT2 and xCT) as clinical significance in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*, 45(9), 1014–1022.
- Napolitano, L., Scalise, M., Galluccio, M., Pochini, L., Albanese, L. M., & Indiveri, C. (2015). The International Journal of Biochemistry LAT1 is the transport competent unit of the LAT1 / CD98 heterodimeric amino acid transporter. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 67, 25–33.
- Nikkuni, O., Kaira, K., Toyoda, M., Shino, M., Sakakura, K., Takahashi, K., Tominaga, H., Oriuchi, N., Suzuki, M., Iijima, M., Asao, T., Nishiyama, M., Nagamori, S., Kanai, Y., Oyama, T., & Chikamatsu, K. (2015). Expression of Amino Acid Transporters (LAT1 and ASCT2) in Patients with Stage III/IV Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Pathology and Oncology Research*, 21(4), 1175–1181.
- Nobusawa, A., Kim, M., Kaira, K., Miyashita, G., Negishi, A., Oriuchi, N., Higuchi, T., Tsushima, Y., Kanai, Y., Yokoo, S., & Oyama, T. (2013). Diagnostic usefulness of 18F-FAMT PET and L-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in oral squamous cell carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(11), 1692–1700.
- Nozaki, S., Nakatani, Y., Mawatari, A., Shibata, N., Hume, W. E., Hayashinaka, E., Wada, Y., Doi, H., & Watanabe, Y. (2019). 18F-FIMP: a LAT1-specific PET probe for discrimination between tumor tissue and inflammation. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52270-x>
- Oda, K., Hosoda, N., Endo, H., Saito, K., Tsujihara, K., Yamamura, M., Sakata, T., Anzai, N., Wempe, M. F., Kanai, Y., & Endou, H. (2010). L-Type amino acid transporter 1 inhibitors inhibit tumor cell growth. *Cancer Science*, 101(1), 173–179.
- Okubo, S., Zhen, H. N., Kawai, N., Nishiyama, Y., Haba, R., & Tamiya, T. (2010). Correlation of l-methyl-11C-methionine (MET) uptake with l-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0117-9>

- Peterson, L. (2010). *The concept of mitosis, and the terminology involved, can become easily understood once students engage in hands-on projects*. Lesson Planet.
- Rathore, M. S., & Gupta, V. B. (2010). Functional characterization of amino acid transport system for transport of phenylalanine on mammalian cornea for better ocular drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*.
- Rosilio, C., Nebout, M., Imbert, V., Griessinger, E., Neffati, Z., Benadiba, J., Hagenbeek, T., Spits, H., Reverso, J., Ambrosetti, D., Michiels, J. F., Bailly-Maitre, B., Endou, H., Wempe, M. F., & Peyron, J. F. (2015). L-type amino-acid transporter 1 (LAT1): A therapeutic target supporting growth and survival of T-cell lymphoblastic lymphoma/T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 29(6), 1253–1266.
- Salisbury, T. B., & Arthur, S. (2018). The regulation and function of the L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 1–10.
- Scalise, M., Galluccio, M., Console, L., Pochini, L., & Indiveri, C. (2018). The human SLC7A5 (LAT1): The intriguing histidine/large neutral amino acid transporter and its relevance to human health. *Frontiers in Chemistry*, 6(JUN), 1–12.
- Singh, N., & Ecker, G. F. (2018). Insights into the Structure , Function , and Ligand Discovery of the Large Neutral Amino Acid Transporter 1 , LAT1. *Int. J. Mol. Sci*, 19, 1–32.
- Toyoda, M., Kaira, K., Ohshima, Y., Ishioka, N. S., Shino, M., Sakakura, K., Takayasu, Y., Takahashi, K., Tominaga, H., Oriuchi, N., Nagamori, S., Kanai, Y., Oyama, T., & Chikamatsu, K. (2014). Prognostic significance of amino-acid transporter expression (LAT1, ASCT2, and xCT) in surgically resected tongue cancer. *British Journal of Cancer*, 110(10), 2506–2513.
- Toyoda, M., Kaira, K., Shino, M., Sakakura, K., Takahashi, K., Takayasu, Y., Hideyuki, T., Oriuchi, N., Nikkuni, O., Suzuki, M., Iijima, M., & Norifumi Tsukamoto. (2014). CD98 as a novel prognostic indicator for patients with stage III/IV hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Head and Neck*, 36(10), 1391.
- Toyoshima, J., Kusuhara, H., Wempe, M. F., Endou, H., & Sugiyama, Y. (2013). Investigation of the Role of Transporters on the Hepatic Elimination of an LAT1 Selective Inhibitor JPH203. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(9).
- Uno, K., Kuwabara, H., Terado, Y., Kojima, K., Kawakami, T., Kamma, H., Sakurai, H., Sakamoto, A., & Kurata, A. (2011). Divergent expression of L-type amino acid transporter 1 during uterine cervical carcinogenesis. *Human Pathology*, 42(11), 1660–1666.
- Verma, M. (2012). Personalized medicine and cancer. In *Journal of Personalized Medicine*. <https://doi.org/10.3390/jpm2010001>
- Vogenberg, F. R., Barash, C. I., & Pursel, M. (2010). Personalized Medicine Part 1 : Evolution and Development into Theranostics. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(10).
- Wang, Q., & Holst, J. (2015). L-type amino acid transport and cancer: Targeting the mTORC1 pathway to inhibit neoplasia. *American Journal of Cancer Research*, 5(4), 1281–1294.
- Watabe, T., Ikeda, H., Nagamori, S., Wriyasermkul, P., Tanaka, Y., Naka, S., Kanai, Y., Hagiwara, K., Aoki, M., Shimosegawa, E., Kanai, Y., & Hawatzawa, J. (2016). 18F-FBPA as a tumor-specific probe of L-type amino acid transporter 1 ( LAT1 ): a comparison study with 18 F-FDG and 11C-Methionine PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 1(259). <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3487-1>
- Watabe, Tadashi, Ikeda, H., Nagamori, S., Wriyasermkul, P., Tanaka, Y., Naka, S., Kanai, Y., Hagiwara, K., Aoki, M., Shimosegawa, E., Kanai, Y., & Hatazawa, J. (2017). 18F-FBPA as a tumor-specific probe of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): a comparison study with 18F-FDG and 11C-Methionine PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(2), 321–331.
- WHO. (2019). *Cancer*. [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)
- Yun, D.-W., Lee, S. A., Park, M.-G., Kim, J.-S., Yu, S.-K., Park, M.-R., Kim, S.-G., Oh, J.-S., Kim, C. S., Kim, H.-J., Kim, J.-S., Chun, H. S., Kanai, Y., Endou, H., Wempe, M. F., & Kim, D. K. (2014). JPH203, an L-Type Amino Acid Transporter 1–Selective Compound, Induces Apoptosis of YD-38 Human Oral Cancer

Cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 124(2), 208–217.

Yun, D. W., Lee, S. A., Park, M. G., Kim, J. S., Yu, S. K., Park, M. R., Kim, S. G., Oh, J. S., Kim, C. S., Kim, H. J., Kim, J. S., Chun, H. S., Kanai, Y., Endou, H., Wempe, M. F., & Kim, D. K. (2014). JPH203, an L-type amino acid transporter 1-selective compound, induces apoptosis of YD-38 human oral cancer cells. *Journal of Pharmacological Sciences*. <https://doi.org/10.1254/jphs.13154FP>

Zhao, Y., Wang, L., & Pan, J. (2015). The role of L-type amino acid transporter 1 in human tumors. *Intractable and Rare Diseases Research*. <https://doi.org/10.5582/irdr.2015.01024>