

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.026>

· 综述 ·

## 异柠檬酸脱氢酶 1/2 突变及其抑制剂在脑胶质瘤中的研究进展

于佳龙<sup>1,2</sup>, 黄南渠<sup>3</sup>, 施尚鹏<sup>4</sup>, 巴智胜<sup>3</sup> 综述 刘华庆<sup>5</sup>, 罗勇<sup>2</sup> 审校

(遵义医学院 1. 第三附属医院急诊科; 2. 第三附属医院神经内科; 3. 第三附属医院药物临床试验机构;  
4. 第三附属医院科研部; 5. 附属医院病理科, 贵州 遵义 563000)

**[摘要]** 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是体内具有脱羧作用的氧化还原酶, 是三羧酸循环的重要组成部分, 在能量代谢中发挥重要作用。IDH1/2突变后能够产生高水平的2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric, 2-HG), 抑制胶质瘤干细胞分化, 上调VEGF的表达, 促进肿瘤微环境的形成, 产生高水平的缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )促进胶质瘤侵袭, 最终导致脑胶质瘤的发生发展。因此针对该靶点的抑制剂和疫苗的研究, 将会为脑胶质瘤患者的治疗带来希望。

**[关键词]** 异柠檬酸脱氢酶1/2; 脑胶质瘤; 抑制剂; 疫苗

## Research progress of isocitrate dehydrogenase I/2 mutations and its inhibitor in gliomas

YU Jialong<sup>1,2</sup>, HUANG Nanqu<sup>3</sup>, SHI Shangpeng<sup>4</sup>, BA Zhisheng<sup>3</sup>, LIU Huaqing<sup>5</sup>, LUO Yong<sup>2</sup>

(1. Department of Emergency, Third Affiliated Hospital; 2. Department of Neurology, Third Affiliated Hospital;  
3. Institution of Drug Clinical Trial, Third Affiliated Hospital; 4. Department of Research, Third Affiliated Hospital;  
5. Department of Pathology, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi Guizhou 563000, China)

**Abstract** Isocitrate dehydrogenase (IDH) is an oxidoreductase with decarboxylation in vivo. As an important part of the tricarboxylic acid cycle, it plays an important role in energy metabolism. After IDH1/2 mutation, high level of 2-hydroxyglutarate (2-HG) is produced, which inhibits the differentiation of glioma stem cells, upregulates vascular endothelial growth factor (VEGF) to promote the formation of tumor microenvironment, and produces a high level of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) to promote glioma invasion, eventually these changes will lead to the development of glioma. Research on the inhibitors and vaccines of IDH1/2 mutations, will give hope to patients with glioma.

**Keywords** isocitrate dehydrogenase 1/2; glioma; inhibitor; vaccine

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-19

通信作者 (Corresponding author): 罗勇, Email: 1322869265@qq.com

基金项目 (Foundation item): 基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室开放课题基金 (JCYL-K-012); 贵州省千层次创新型人才 [黔市科合人才 (2015)25 号]; 遵义市科学技术局、遵义市第一人民医院联合科技研发资金 [遵义市科合社字 (2014) 27 号]。This work was supported by the Open Funds of Key Laboratory of Basic Pharmacology and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education (JCYL-K-012), the Thousand Level of Innovative Talents in Guizhou Province (2015-25), and the Cooperative Research and Development Project of Zunyi Science and Technology Bureau and the First People's Hospital of Zunyi (2014-27), China.

胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤, 约占原发性脑肿瘤的60%以上<sup>[1]</sup>, 并具有极高的病死率和致残率。传统上脑胶质瘤被WHO<sup>[2]</sup>按恶性程度划分为I~IV 4个等级, 其中I, II型为低级别脑胶质瘤, III, IV型为高级别脑胶质瘤。因其发病机制复杂, 现有的手术及替莫唑胺等药物辅助治疗效果欠佳<sup>[3]</sup>。因此寻找新的诊疗靶点具有重要意义。近年来, 随着基因组学的蓬勃发展, 脑胶质瘤的诸多分子标志物被发现, 特别是异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)基因的突变与脑胶质瘤的发生发展密切相关。

## 1 IDH1/2

IDH是一类小分子蛋白, 是体内具有脱羧作用的氧化还原酶, 催化异柠檬酸的氧化脱羧生成 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG), 并在NADP<sup>+</sup>还原为NADPH中扮演重要角色(图1)。IDH主要分布

在肝、心肌及骨骼肌中<sup>[4]</sup>。IDH在生物体内有2种存在形式: 以NADP依赖型为辅酶的NADP-依赖型IDH(包括IDH1与IDH2, 两者属于同工异构酶), 以NAD为辅酶的NAD-依赖型IDH(IDH3)<sup>[5]</sup>。IDH1存在于胞质和过氧化物酶体中, 真核生物中IDH1具有抗氧化作用, 除维持生物体内的抗氧化系统外, 还可促进脂质合成。IDH2存在于线粒体中, 主要参与细胞的能量代谢<sup>[6]</sup>。尚未在脑胶质瘤中发现IDH3。Parsons等<sup>[7]</sup>在胶质母细胞瘤的外显子组测序中发现: 神经胶质瘤和IDH突变之间存在联系, 并在超过1/5的肿瘤样本中发现IDH1基因在第132位的精氨酸(R)转换为组氨酸(H)。进一步的研究<sup>[8]</sup>发现: 在脑胶质瘤中IDH1R132H突变为最常见的突变, 而IDH2基因在R172处也发生类似的突变, 但这类突变的频率较低。随后更大范围的相关性研究<sup>[8-9]</sup>发现: 在80%~90%的II, III级脑胶质瘤中均存在IDH突变。IDH1/2突变具有相对独立互斥的特点, 极少同时发生突变<sup>[10]</sup>。

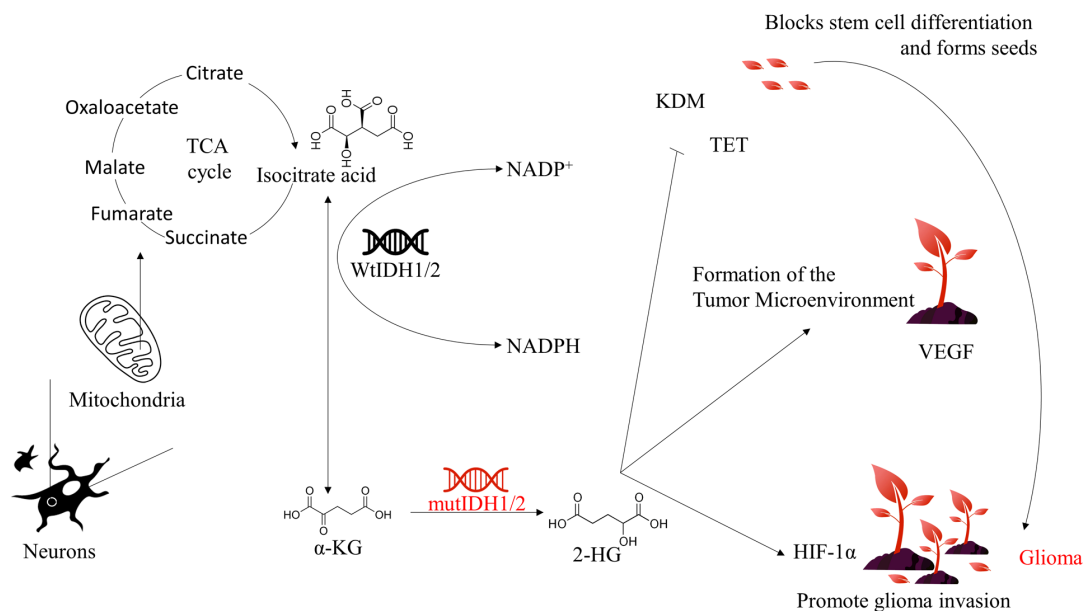


图 1 IDH1/2 突变与脑胶质瘤的关系

Figure 1 Correlation between IDH1/2 mutation and glioma

## 2 IDH1/2 突变与脑胶质瘤的发生发展

IDH催化异柠檬酸生成 $\alpha$ -KG, 而在IDH1/2基因发生突变时, 其相应功能和产物将会发生改变; 它通过产生高水平的2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric, 2-HG)抑制胶质瘤干细胞分化, 上调VEGF的表达, 促进肿瘤微环境的形成,

产生高水平的缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )促进胶质瘤侵袭, 最终导致脑胶质瘤的发生发展(图1)。

### 2.1 抑制胶质瘤干细胞分化

脑胶质瘤干细胞是指在脑胶质瘤细胞中的极少量的担任干细胞作用的肿瘤细胞。按病理学之

父Paget提出的“种子与土壤”学说, 如果肿瘤微环境是土壤, 那么脑胶质瘤干细胞便是种子, 它与脑胶质瘤的发生、侵袭密切相关<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>发现: 2-HG和 $\alpha$ -KG具有高度相似性, 2-HG可以竞争性占据 $\alpha$ -KG的结合位置, 因此2-HG可被视作 $\alpha$ -KG依赖型双加氧酶的竞争性抑制剂。 $\alpha$ -KG依赖型双加氧酶主要包括组蛋白去甲基化酶和DNA去甲基化酶10-11易位(ten-eleven translocation, TET)蛋白, 其催化活性涉及诸多生理病理过程: 血管生成、缺氧应激、细胞的成熟分化等, 而这些均与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[13-14]</sup>。IDH1/2突变会导致2-HG的大量的产生, 最终抑制 $\alpha$ -KG依赖型双加氧酶的催化活性, 从而导致组蛋白修饰和DNA去甲基化关键步骤受损<sup>[15]</sup>。而这种由IDH1/2突变导致的高甲基化状态广泛存在于人恶性肿瘤基因组的CpG岛中。在IDH1/2突变型肿瘤的肿瘤干细胞中, 这类变化更容易出现<sup>[13]</sup>。CpG岛不仅是基因的一种标志, 而且还参与与基因表达的调控和影响染色质的结构。研究<sup>[16]</sup>表明: CpG岛的高甲基化状态会导致抑癌基因的失活, 而这种表观遗传学修饰和参与细胞分化的基因表达改变有关。因此IDH1/2突变会阻断脑胶质瘤干细胞分化<sup>[14]</sup>。但研究<sup>[12]</sup>发现: 2-HG是 $\alpha$ -KG的弱竞争性抑制剂, 因此只有在高水平的2-HG积累时, 才会观察到其抑制脑胶质瘤干细胞的分化。且单纯的2-HG水平过高并不会导致癌症的产生<sup>[17]</sup>。上述研究提示肿瘤的发生发展不仅需要种子(脑胶质瘤干细胞), 同时也需要土壤(肿瘤微环境)。

## 2.2 促进肿瘤微环境的形成

就像植物对周围环境的改造一样, 肿瘤种子也能对其存在的环境造成一定的改变。它通过促进微血管的形成, 产生长期的低炎症状态, 从而抑制免疫清除, 这也是其耐药和逃过体内免疫检查的重要原因。研究<sup>[18]</sup>发现: IDH1/2突变主要通过增加VEGF的表达, 促进肿瘤微环境的形成, 使其有合适的土壤发生发展。研究<sup>[19-20]</sup>发现: 同级别脑胶质瘤突变组中, VEGF表达高于非突变组; 同时HIF-1 $\alpha$ 可以启动VEGF的转录, 缺氧状态可以诱导VEGF增加<sup>[20]</sup>。而IDH1/2突变可以通过抑制HIF-1 $\alpha$ 分解, 从而上调VEGF, 促进肿瘤微血管形成<sup>[21]</sup>。新形成的肿瘤微环境会通过外泌体为脑胶质瘤细胞提供营养支持<sup>[18]</sup>。在胶质瘤患者的脑脊液中检测到了IDH1 mRNA的大量表达<sup>[22]</sup>。IDH1/2突变使得肿瘤微环境更易形成, 有了合适的土壤, 脑胶质瘤干细胞疯狂生长, 不断侵袭周围组织, 最终导致脑

胶质瘤发生发展。

## 2.3 促进胶质瘤侵袭

脑胶质瘤的侵袭性是其复发的主要原因。术后残余的肿瘤细胞具有更强的侵袭性, 就像植物在不良的外界条件时, 会加快其性成熟过程, 更早产生下一代逃离不良环境。肿瘤种子的不断播种会进一步促进肿瘤的发生发展, 而IDH1/2突变在这一过程中发挥重要作用。肿瘤的快速生长会迅速消耗周围组织的能量及营养物质。因此不管是在人为治疗后还是在病程晚期, 脑胶质瘤细胞都会表现出侵袭的特性, 主要表现为对营养物质的追寻和逃离不良环境。研究<sup>[23]</sup>发现: IDH2突变可诱导 $\beta$ -链蛋白的核积聚, 并上调与肿瘤侵袭和化疗耐药密切相关的HIF-1 $\alpha$ , 表现为对谷氨酸的追寻。另外, IDH1/2突变可导致血小板衍生的生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)的异常表达。在PDGF诱导的神经胶质瘤模型<sup>[24-25]</sup>中, 肿瘤细胞表现出高度的侵袭特性, 且该作用会导致小胶质细胞的异常激活, 进一步促进肿瘤细胞转化为迁移形态。PDGF和HIF-1 $\alpha$ 均和氧密切相关, 而氧是能量代谢的关键成员, 因此可简单理解为这是肿瘤细胞对能量的追寻和逃离不良环境。HIF-1 $\alpha$ 在缺氧状态下稳定表达, 而其表达量主要由脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)通过氧浓度依赖的方式羟基化调节。值得注意的是, PHD是一种 $\alpha$ -KG依赖型双加氧酶<sup>[21]</sup>。

IDH1/2突变会导致 $\alpha$ -KG依赖型双加氧酶活性被抑制<sup>[15]</sup>。研究<sup>[26]</sup>显示: 由于脑胶质瘤坏死区域周围的肿瘤细胞暴露在低氧刺激下, HIF-1 $\alpha$ 表达显著上调, 而这些细胞往往表现出迁移形态, 表明脑胶质瘤细胞在IDH1/2突变情况下, 更容易逃离缺氧环境和坏死区, 因此具有更强的侵袭性。氧气的含量除了与胶质瘤细胞自身的迁移相关, 还与微血管的分布关系密切; 而肿瘤异常的微血管增生与肿瘤微环境的形成紧密相关。提示IDH1/2突变最终将导致脑胶质瘤的发生发展。

## 3 IDH1/2 抑制剂和疫苗

鉴于IDH1/2突变在脑胶质瘤发生发展中的重要作用, 因此寻找到相应的抑制剂, 有针对地进行干预, 将会是治疗IDH1/2突变型脑胶质瘤患者的新希望。目前已有诸多IDH1/2抑制剂及进入临床试验阶段, 此外针对IDH1/2突变酶的疫苗也在进行临床研究<sup>[27-33]</sup>(表1)。

表1 脑胶质瘤中IDH1/2抑制剂和疫苗的临床试验

Table 1 Clinical trials of IDH1/2 inhibitors and vaccines in glioma

| Clinicaltrials.gov识别码          | 药物名称                        | 临床试验分期 | 临床试验名称  |
|--------------------------------|-----------------------------|--------|---|
| NCT02073994 <sup>[27-28]</sup> | Ivosidenib (AG-120)         | I, II  | AG-120在包括神经胶质瘤在内的晚期实体瘤患者中的IDH1突变研究                      |
| NCT03343197 <sup>[29]</sup>    | AG-120+Vorasidenib (AG-881) | I      | AG-120和AG-881在低级别胶质瘤患者中的研究                              |
| NCT02273739 <sup>[30]</sup>    | Enasidenib (AG-221)         | I, II  | 在具有IDH2突变的神经胶质瘤和血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤在内的晚期实体肿瘤受试者中的口服AG-221的研究 |
| NCT02454634 <sup>[31]</sup>    | IDH1肽疫苗                     | I      | IDH1肽疫苗在IDH1R132H突变III-IV级神经胶质瘤(NOA-16)中的I期试验           |
| NCT02193347 <sup>[32]</sup>    | IDH1肽疫苗                     | I      | 用于复发II级胶质瘤的IDH1多肽疫苗(RESIST)                             |
| NCT02771301 <sup>[33]</sup>    | IDH1R132H树突状细胞疫苗            | I      | IDH1R132H-DC疫苗在神经胶质瘤中的安全性和有效性研究                         |

### 3.1 抑制剂

IDH1/2突变酶抑制剂可定量抑制IDH1/2突变体及能够将2-HG剂量依赖性降为正常水平,并能部分逆转组蛋白修饰和DNA超甲基化,从而发挥保护作用。AGI-5198(第1个选择性的IDH1R132H/R132C突变型抑制剂)以剂量依赖性方式降低2-HG,并在体外和体内均能抑制肿瘤的生长。在IDH1突变的胶质瘤模型<sup>[34]</sup>中,AGI-5198诱导与星形细胞和少突胶质细胞分化相关的基因表达,并降低这些基因启动子处的抑制性组蛋白,从而促进脑胶质瘤细胞分化。IDH1/2突变酶抑制剂在临床试验<sup>[34]</sup>中也表现出极大的潜力。Ivosidenib(AG-120)和Enasidenib(AG-221)分别是IDH1和IDH2突变型酶首选的可逆性选择性抑制剂,其中AG-221作为急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)的治疗药物,在2017年8月1日已经被美国食品及药物管理局<sup>[35]</sup>(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,是FDA受理的首个肿瘤代谢药物。而2014年在一项IDH2突变的神经胶质瘤和血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤在内的晚期实体肿瘤受试者中的口服AG-221的临床研究<sup>[30]</sup>中,AG-221表现出对实体瘤的抑制作用。但由于这些适应症的开发复杂,周期比在AML中长很多,因此还有待进一步的临床试验进行验证。IDH1R132H突变在脑胶质瘤中更为普遍。IDH1突变相关的I/II期临床试验<sup>[27-28]</sup>验证了AG-120的安全性和耐受性,也初步探究了AG-120的临床疗效。并且最近一项针对复发性非增强型神经胶

质瘤的I期多中心临床研究<sup>[29]</sup>中需要手术的患者伴有IDH1R132H突变,其目的是通过比较AG-120或AG-881(非特异的IDH抑制剂)处理后的IDH1突变胶质瘤患者的切除肿瘤与未治疗的对照肿瘤中的2-HG浓度来评估2-HG的抑制;并针对用以研究的具有IDH1R132H突变的复发性非增强型低级别胶质瘤患者的临床安全性、耐受性、药代动力学/药效动力学以及抗肿瘤活性的数据,给出AG-120和AG-881的推荐剂量,以用于未来神经胶质瘤的研究。AG-120作为肿瘤代谢调节药物在临床试验中得到的早期数据与已经上市的AG-221疗效和毒副作用都很相似<sup>[27-28,35]</sup>。鉴于IDH1/2突变酶抑制剂在脑胶质瘤的临床研究和试验中都表现出良好的应用前景,因此IDH1/2突变酶抑制剂或将给脑胶质瘤患者的临床治疗带来新希望。

### 3.2 疫苗

在某些低级别脑胶质瘤患者中,研究<sup>[36]</sup>已发现针对IDH1突变的自发免疫反应。利用自身的免疫应答来治疗肿瘤也是最近几年的研究热点,因此免疫接种疗法有可能是治疗脑胶质瘤的新方向。在低级别的神经胶质瘤病例中,70%患者有IDH1R132H突变<sup>[37]</sup>。因此,有研究<sup>[36]</sup>利用15个氨基酸构建出具有此种特征性突变的人造IDH1多肽,向具有人类MHC分子的小鼠产生的特异性疫苗,在动物实验中发现:其可以阻止IDH1突变的癌细胞在颅内的生长,且该疫苗未破坏IDH1酶的正常生理功能。另外有研究<sup>[38]</sup>通过定点诱变

技术, 将R132H突变引入小鼠神经胶质瘤细胞系GL261中, 从而产生mIDH1-GL261细胞系; 在小鼠颅内植入mIDH1-GL261细胞9 d后进行免疫接种, 与对照组相比, 具有mIDH1-GL261处理的p-GL261神经胶质瘤的小鼠存活时间长, 甚至有25%被治愈, 免疫过的小鼠表现出较高的外周CD8<sup>+</sup>T细胞数量、较高的IFN- $\gamma$ 和抗mIDH1抗体水平, 表明疫苗在携带IDH1突变的神经胶质瘤患者治疗上的潜力。随后, 德国国家肿瘤中心发起一项“IDH1肽疫苗在IDH1R132H突变III-IV级神经胶质瘤(NOA-16)中的I期试验”<sup>[31]</sup>; 美国杜克大学也发起一项“用于复发II级胶质瘤的IDH1多肽疫苗”的临床试验<sup>[33]</sup>。同时, 我国天坛医院与燕达国际医院也发起一项“IDH1R132H-DC疫苗在神经胶质瘤中的安全性和有效性研究”的临床试验<sup>[33]</sup>。神经胶质瘤很难通过手术和药物完全清除, 复发率高, 且清除后复发的脑胶质瘤一般均具有更强的耐药性和侵袭性。疫苗可以在患者体内产生持续作用, 因此寻找一种合适的IDH1/2突变的疫苗将会使患者大大受益, 改善脑胶质瘤预后, 降低复发率。

#### 4 结语

IDH1/2突变后可产生高水平的2-HG抑制胶质瘤干细胞分化, 上调VEGF的表达, 促进肿瘤微环境的形成, 产生高水平的HIF-1 $\alpha$ 促进胶质瘤侵袭, 最终导致脑胶质瘤的发生发展。因此IDH1/2是脑胶质瘤防治的重要靶点。但由于临床试验周期的漫长和不确定性, 大部分IDH1/2抑制剂和疫苗的临床试验都还在进行中, 仍有漫长的路要走。同时也应相信IDH1/2抑制剂和疫苗的巨大潜力, 未来将会脑胶质瘤患者的治疗带来希望。

#### 参考文献

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(Suppl 5): v1-v88.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
- Ohba S, Mukherjee J, See WL, et al. Mutant IDH1-driven cellular transformation increases RAD51-mediated homologous recombination

and temozolomide resistance[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(17): 4836-4844.

- LaPorte DC, Koshland DE Jr. Phosphorylation of isocitrate dehydrogenase as a demonstration of enhanced sensitivity in covalent regulation[J]. *Nature*, 1983, 305(5932): 286-290.
- Ständer M, Peraud A, Leroch B, et al. Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: a long-term analysis[J]. *Cancer*, 2004, 101(5): 1028-1035.
- Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2016(1), 18: 16-26.
- Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(4): 469-474.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773.
- Kloosterhof NK, Bralten LB, Dubbink HJ, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma?[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1): 83-91.
- DeVita VT Jr, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2207-2214.
- Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 17-30.
- Figuerola ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(6): 553-567.
- Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation[J]. *Nature*, 2012, 483(7390): 474-478.
- Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462(7274): 739-744.
- Doi A, Park IH, Wen B, et al. Differential methylation of tissue- and cancer-specific CpG island shores distinguishes human induced pluripotent stem cells, embryonic stem cells and fibroblasts[J]. *Nature Genetics*, 2009, 41(12): 1350-1353.
- Kranendijk M, Struys EA, van Schaftingen E, et al. IDH2 mutations in patients with D-2-hydroxyglutaric aciduria[J]. *Science*, 2010, 330(6002): 336.
- Zhao H, Yang L, Baddour J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism[J]. *Elife*,

- 2016, 5: e10250.
19. Veganzones S, de la Orden V, Requejo L, et al. Genetic alterations of IDH1 and Vegf in brain tumors[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(9): e00718.
  20. Yalaza C, Ak H, Cagli MS, et al. R132H Mutation in IDH1 gene is associated with increased tumor HIF1-alpha and serum VEGF levels in primary glioblastoma multiforme[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(3): 362-364.
  21. Pientka FK, Hu J, Schindler SG, et al. Oxygen sensing by the prolyl-4-hydroxylase PHD2 within the nuclear compartment and the influence of compartmentalisation on HIF-1 signalling[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 21): 5168-5176.
  22. Chen WW, Balaj L, Liao LM, et al. BEAMing and droplet digital PCR analysis of mutant IDH1 mRNA in glioma patient serum and cerebrospinal fluid extracellular vesicles[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2013, 2: e109.
  23. van Lith SA, Molenaar R, van Noorden CJ, et al. Tumor cells in search for glutamate: an alternative explanation for increased invasiveness of IDH1 mutant gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(12): 1669-1670.
  24. Flavahan WA, Drier Y, Liao BB, et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas[J]. *Nature*, 2016, 529(7584): 110-114.
  25. Masui K, Kato Y, Sawada T, et al. Molecular and genetic determinants of glioma cell invasion[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12). pii: E2609.
  26. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, et al. Angiogenesis and invasion in glioma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2011, 28(1): 13-24.
  27. Fan B, Le K, Manyak E, et al. Longitudinal pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of AG-120, a potent inhibitor of the idh1 mutant protein, in a phase 1 study of IDH1-mutant advanced hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2015, 126: 1310.
  28. Agios Pharmaceuticals, Inc. Study of orally administered AG-120 in subjects with advanced solid tumors, including glioma, with an IDH1 mutation[DB/OL]. 2014-02-28, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073994>.
  29. Agios Pharmaceuticals, Inc. Study of AG-120 and AG-881 in subjects with low grade glioma[DB/OL]. 2017-11-17, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03343197>.
  30. Celgene Corporation. Study of orally administered AG-221 in subjects with Advanced Solid Tumors, including glioma, and with angioimmunoblastic T-cell lymphoma, with an IDH2 mutation subjects with advanced solid tumors, including glioma, and with angioimmunoblastic T-cell lymphoma, with an IDH2 mutation[DB/OL]. 2014-10-24, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02273739>.
  31. National Center for Tumor Diseases, Heidelberg. Phase I trial of IDH1 peptide vaccine in IDH1R132H-mutated grade III-IV Gliomas (NOA-16)[DB/OL]. 2015-05-27, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454634>.
  32. Duke University. IDH1 peptide vaccine for recurrent grade II glioma (resist)[DB/OL]. 2014-07-17, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193347>.
  33. Nan Ji, Beijing Tiantan Hospital. Safety and efficacy of IDH1R132H-DC vaccine in gliomas[DB/OL]. 2016-05-13, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771301>.
  34. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells[J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-630.
  35. FDA. FDA granted regular approval to enasidenib for the treatment of relapsed or refractory AML[EB/OL]. 2017-08-01, <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm569482.htm>.
  36. Schumacher T, Bunse L, Pusch S, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity[J]. *Nature*, 2014, 512(7514): 324-327.
  37. Capper D, Zentgraf H, Balss J, et al. Monoclonal antibody specific for IDH1, R132H mutation[J]. *Acta Neuropathologica*, 2009, 118(5): 599-601.
  38. Pellegatta S, Valletta L, Corbetta C, et al. Effective immuno-targeting of the IDH1 mutation R132H in a murine model of intracranial glioma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 4.

**本文引用:** 于佳龙, 黄南渠, 施尚鹏, 巴智胜, 刘华庆, 罗勇. 异柠檬酸脱氢酶1/2突变及其抑制剂在脑胶质瘤中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1071-1076. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.026

**Cite this article as:** YU Jialong, HUANG Nanqu, SHI Shangpeng, BA Zhisheng, LIU Huaqing, LUO Yong. Research progress of isocitrate dehydrogenase 1/2 mutations and its inhibitor in gliomas[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1071-1076. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.026