

# 胶质瘤 *IDH1* 和 *IDH2* 基因突变研究进展

张姗姗 于林

**【摘要】** 异柠檬酸脱氢酶 1 和 2 (*IDH1/2*) 基因突变主要发生于星形细胞瘤、间变型星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、间变型少突胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤、间变型少突星形细胞瘤和继发性胶质母细胞瘤。*IDH1/2* 基因突变改变蛋白酶功能、消耗 $\alpha$ -酮戊二酸和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,从而产生致癌代谢物 2-羟基戊二酸,2-羟基戊二酸在细胞内蓄积可引起一系列下游效应并最终导致上述胶质瘤发生。*IDH1/2* 基因突变及伴发的其他分子遗传学改变可用于胶质瘤的鉴别诊断。*IDH1/2* 基因突变也是上述胶质瘤有良好预后的独立预测因子。而针对 *IDH1/2* 基因突变的分子靶向治疗也是目前胶质瘤治疗研究的热点。本文对近年来胶质瘤 *IDH1/2* 基因突变研究进展简要概述。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 异柠檬酸脱氢酶; 基因,肿瘤; 突变; 综述

## Research progress of *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas

ZHANG Shan-shan<sup>1</sup>, YU Lin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Image, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: YU Lin (Email: onoblivion@tjmu.edu.cn)

**【Abstract】** The gene mutations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (*IDH1/2*) mainly occur in astrocytoma, anaplastic astrocytoma, oligodendroglioma, anaplastic oligodendroglioma, oligoastrocytoma, anaplastic oligoastrocytoma and secondary glioblastoma. The *IDH1/2* gene mutation can alter proteinase function, consume  $\alpha$ -ketoglutarate and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-reduced (NADPH) and thus produce carcinogenic metabolite, 2-hydroxyglutarate. The intracellular accumulation of 2-hydroxyglutarate will induce a series of downstream effects which may result in the development of gliomas mentioned above. Both *IDH1/2* mutations and other concomitant hereditary variations are biomarkers for differential diagnosis and *IDH1/2* mutations are also independent factors for the prognosis of gliomas. The molecular targeting therapy for *IDH1/2* mutations has become the research focus of glioma treatment. This review summarizes the recent progress of this field.

**【Key words】** Glioma; Isocitrate dehydrogenase; Genes, neoplasm; Mutation; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81202102, 81402050), Project of Applicative Basic Research and Advanced Technology of Tianjin Municipal Science and Technology Commission (No. 13JCQNJC12100, 15JCZDJC34600) and Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20121202120018).

胶质瘤是一类起源于神经上皮,但具有不同神

经胶质细胞形态特征的肿瘤。胶质瘤也是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤。2007年第4版世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类按组织学形态将胶质瘤分为 I ~ IV 级,并认为 I 级为良性、II 级为交界性、III 级为恶性、IV 级为高度恶性<sup>[1]</sup>。随着研究的不断深入,现已发现不同类型胶质瘤存在不同的分子发病机制,而组织学形态特征和级别相同的胶质瘤也可具有不同的分子遗传学变异背景及生物学标志物(biomarker)<sup>[2]</sup>。这些新的生物学标志物的发现,为胶质瘤分子亚分类、生物学行为评价、提高诊断准确性和判断患者预后提供了重要参考指

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.11.017

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81202102);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81402050);天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(项目编号:13JCQNJC12100);天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(项目编号:15JCZDJC34600);高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(项目编号:20121202120018)

作者单位:300052 天津医科大学总医院医学影像科(张姗姗); 300070 天津医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系(于林)

通讯作者:于林(Email: onoblivion@tjmu.edu.cn)

标,并有可能成为未来治疗的新靶点。异柠檬酸脱氢酶(*IDH*)基因家族中 *IDH1* 和 *IDH2*(*IDH1/2*) 基因突变即为近年发现的此类分子标志物之一,本文就胶质瘤 *IDH1/2* 基因突变的研究进展简要概述。

一、*IDH1/2* 基因生理功能及其在胶质瘤中的突变类型

1. 生理功能 *IDH1/2* 基因因为 *IDH* 基因家族成员,其生理功能是催化异柠檬酸氧化脱羧生成 $\alpha$ -酮戊二酸和二氧化碳,并将氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸( $NADP^+$ )还原为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸( $NADPH$ )<sup>[3]</sup>。*IDH1* 和 *IDH2* 蛋白的氨基酸序列和蛋白质结构极为相似,但二者的亚细胞定位和调控作用不同。*IDH1* 蛋白定位于胞质和过氧化物酶体,在糖和脂质代谢、抗活性氧损伤、放射性损伤和在低氧条件下调节脂肪合成等方面发挥重要作用。*IDH2* 蛋白主要存在于线粒体,通过生成  $NADPH$  维持氧化还原平衡,当低氧时在维持细胞内柠檬酸水平和抗活性氧损伤方面也起重要作用<sup>[4]</sup>。

2. 基因突变类型 2008 年 Parsons 等<sup>[5]</sup> 首先发现胶质母细胞瘤中存在 *IDH1* 基因突变,2009 年 Yan 等<sup>[6]</sup> 发现 *IDH1* 或 *IDH2* 基因突变主要发生在 WHO II 和 III 级胶质瘤及继发性胶质母细胞瘤。目前已经发现的胶质瘤 *IDH1/2* 基因突变均为单等位基因的体细胞单碱基位点错义突变。在胶质瘤中,*IDH1* 基因突变均发生于编码其酶活性位点第 132 位精氨酸残基(R132)密码子——胞嘧啶-鸟嘌呤-胸腺嘧啶(CGT),*IDH2* 基因突变均发生于编码其酶活性位点第 172 位精氨酸残基(R172)密码子——腺嘌呤-鸟嘌呤-鸟嘌呤(AGG),其结果是 *IDH1* 基因 R132 或 *IDH2* 基因 R172 被其他氨基酸残基取代<sup>[4]</sup>。胶质瘤 *IDH1/2* 基因突变类型及其密码子碱基和氨基酸残基的改变详见表 1。胶质瘤 *IDH1* 基因突变最为常见(约占全部 *IDH1/2* 基因突变的 90%),而且主要是 R132H 型(占全部 *IDH1* 基因突变的 90%),其余突变类型少见;胶质瘤 *IDH2* 基因 R172 突变较 *IDH1* 基因 R132 突变少见,且二者通常互不共存<sup>[6]</sup>。

二、*IDH1/2* 基因突变与胶质瘤临床和病理学特征的关系

1. 与发病年龄的关系 存在 *IDH1/2* 基因突变的弥漫型星形细胞瘤好发于青少年<sup>[6-8]</sup>;存在 *IDH1/2* 基因突变的间变型星形细胞瘤中位发病年龄 34 岁,远早于无 *IDH1/2* 基因突变患者(中位发病年龄为 56 岁);存在 *IDH1/2* 基因突变的少突胶质细胞瘤和

表 1 胶质瘤 *IDH1/2* 基因突变类型及其密码子碱基和氨基酸残基的改变

Table 1. Change of codon and amino acid residue in different *IDH1/2* mutations in gliomas

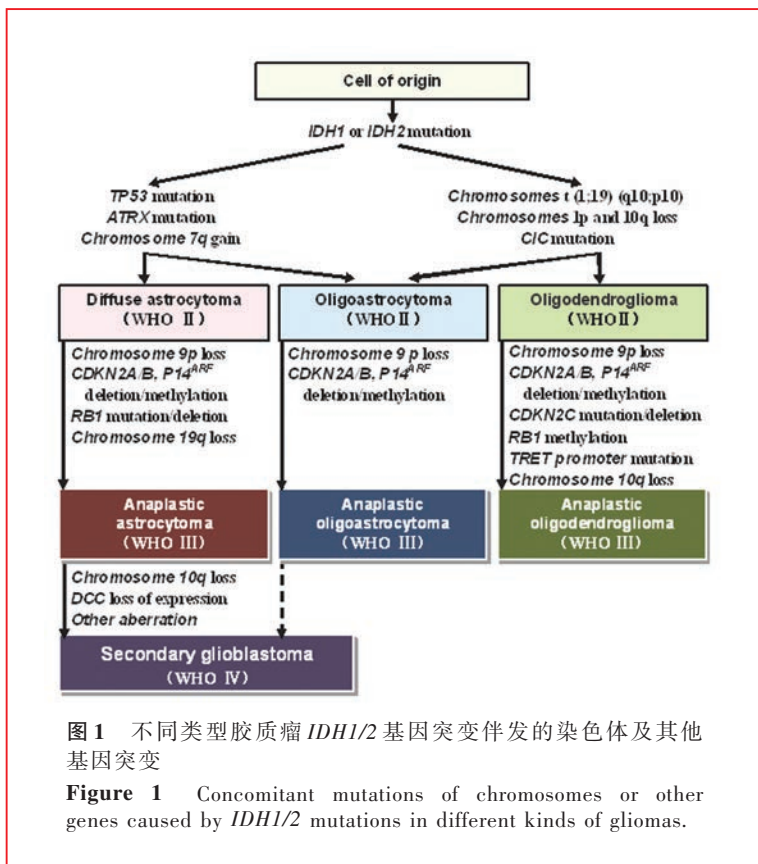
Mutation type	Change of codon*	Change of amino acid
<i>IDH1</i>		
R132H	CGT→CAT	Arginine→Histidine
R132C	CGT→TGT	Arginine→Cysteine
R132L	CGT→CTT	Arginine→Leucine
R132S	CGT→AGT	Arginine→Serine
R132G	CGT→GGT	Arginine→Glycine
<i>IDH2</i>		
R172K	AGG→AAG	Arginine→Lysine
R172M	AGG→ATG	Arginine→Methionine
R172G	AGG→GGG	Arginine→Glycine

\*mutation of codon sequence is labeled by boldfaced character

间变型少突胶质细胞瘤患者中位发病年龄为 39 岁,野生型患者中位发病年龄为 57 岁;存在 *IDH1/2* 基因突变的胶质母细胞瘤患者中位发病年龄为 32 岁,野生型患者中位发病年龄为 59 岁<sup>[6]</sup>。由此可见,*IDH1/2* 基因突变可提示胶质瘤早期发病风险。

2. 与组织学类型和级别的关系 *IDH1/2* 基因突变主要发生在 WHO II 级的弥漫型星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤,WHO III 级的间变型星形细胞瘤、间变型少突胶质细胞瘤、间变型少突星形细胞瘤,以及 WHO IV 级的继发性胶质母细胞瘤。上述 WHO II ~ III 级胶质瘤 *IDH1/2* 基因突变率约为 59.50%,继发性胶质母细胞瘤约为 63.40%,然而有趣的是,原发性胶质母细胞瘤仅为 7.13%<sup>[9]</sup>。目前尚未见室管膜起源肿瘤 *IDH1/2* 基因突变的报道。提示 *IDH1/2* 基因突变有助于明确胶质瘤组织学分类和病理分级。

3. 与其他基因突变的关系 目前研究证实,*IDH1/2* 基因突变是星形细胞肿瘤(如弥漫型星形细胞瘤、间变型星形细胞瘤)、少突胶质细胞肿瘤(如少突胶质细胞瘤、间变型少突胶质细胞瘤)、混合性少突星形细胞肿瘤(如少突星形细胞瘤、间变型少突星形细胞瘤)和继发性胶质母细胞瘤发生和发展过程中的早发基因异常事件,也是后续分子遗传学异常积累导致上述胶质瘤发生和恶性进展的重要前提条件,并且发挥重要作用。*IDH1/2* 基因突变是上述胶质瘤发生的共同初始因素,其他分子遗传学改变决定肿瘤亚型和发展走向。第 1 号染色体长臂



将 $\alpha$ -酮戊二酸还原为2-羟基戊二酸的新催化功能,继而引发一系列下游代谢途径改变。野生型 *IDH1/2* 基因均为同源二聚体, *IDH1* 突变酶可与野生型酶形成异源二聚体,而 *IDH2* 突变酶不能与野生型酶结合,只能形成 *IDH2* 突变酶同源二聚体<sup>[13]</sup>。 *IDH1* 突变酶异源二聚体催化生成2-羟基戊二酸的效率远低于线粒体 *IDH2* 突变酶同源二聚体。然而,有些 *IDH1* 基因突变类型可使突变酶的定位由胞质转移至线粒体,这种突变类型可显著升高细胞内2-羟基戊二酸表达水平<sup>[14]</sup>。 *IDH1/2* 基因突变的胶质瘤2-羟基戊二酸水平较野生型 *IDH1/2* 基因升高10~100倍<sup>[15]</sup>,提示 *IDH1/2* 基因突变可引起脑组织致癌代谢物2-羟基戊二酸过度蓄积,进而增加罹患上述胶质瘤的风险。

2. 对组蛋白修饰和DNA甲基化的影响 在上述胶质瘤中, *IDH1/2* 基因突变可导致细胞内 $\alpha$ -酮戊二酸表达下调和

10区与第19号染色体短臂10区的失平衡易位[t(1;19)(q10;p10)]可导致第1号染色体短臂和第19号染色体长臂联合缺失,是少突胶质细胞瘤和间变型少突胶质细胞瘤最常见的染色体异常,常伴发 *CIC* 基因和 *TERT* 启动子突变;在弥漫型星形细胞瘤和间变型星形细胞瘤中, *IDH1/2* 基因突变主要伴发 *TP53* 和 *ATRX* 基因突变;少突星形细胞瘤和间变型少突星形细胞瘤则兼有上述两组肿瘤的分子遗传学变异特征,故组织学表型也呈现共同特征<sup>[10-12]</sup>。此外,后续出现的第10号染色体长臂丢失和 *DCC* 基因表达缺失等其他分子遗传学改变,则可导致弥漫型星形细胞瘤、间变型星形细胞瘤、少突星形细胞瘤和间变型少突星形细胞瘤恶性进展为继发性胶质母细胞瘤<sup>[6-7]</sup>。在上述胶质瘤发生与发展的不同阶段, *IDH1/2* 基因突变常伴发的染色体及其他基因突变详见图1。

三、*IDH1/2* 基因突变对代谢和胶质瘤发生的影响

1. 对 *IDH1/2* 基因催化活性的影响 *IDH1/2* 蛋白催化的异柠檬酸氧化脱羧是细胞内生成 *NADPH* 的重要途径。 *IDH1/2* 基因突变引起的酶构象改变使其失去正常催化功能,反而获得通过消耗 *NADPH*

2-羟基戊二酸表达上调。2-羟基戊二酸与 $\alpha$ -酮戊二酸在结构上具有相似性,可结合并竞争性抑制 $\alpha$ -酮戊二酸多种依赖性双加氧酶活性,如 *JmjC* 蛋白家族组蛋白脱甲基酶、*TET* 蛋白家族 DNA 去甲基酶等。但2-羟基戊二酸仅是一种弱抑制剂,以组蛋白脱甲基酶为例,2-羟基戊二酸对酶活性位点的亲和力仅为 $\alpha$ -酮戊二酸的1%,只有细胞内存在大量2-羟基戊二酸,才能有效抑制组蛋白脱甲基酶活性<sup>[16]</sup>。细胞内高水平的2-羟基戊二酸可以同时抑制组蛋白脱甲基酶和5-甲基胞嘧啶羟化酶,引起异常组蛋白甲基化及全基因组异常DNA甲基化,进而导致原癌基因激活<sup>[16]</sup>。然而,一个尚待解决的问题是,2-羟基戊二酸并不抑制所有 *JmjC* 家族组蛋白脱甲基酶下游基因的表达<sup>[17]</sup>。因此, *IDH1/2* 基因突变对蛋白脱甲基酶和去甲基酶下游原癌基因的具体调控方式尚待进一步研究。

3. 对缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 功能的影响 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (*HIF-1 $\alpha$* )是与新陈代谢、生长、分化、凋亡、自噬、细胞运动性、血管和肿瘤形成均密切相关的转录因子,其表达水平在细胞处于缺氧环境下升高,诱导一系列缺氧应激相关基因表达,继而导致新生血管形成和干细胞存活。一旦氧含量恢复正



常,高水平的缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 即可被脯氨酰羟化酶(PHD)修饰,继而迅速被泛素-蛋白酶系统降解,使细胞脱离缺氧应激状态。而在某些信号刺激下,即使未处于缺氧环境,细胞内缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 表达水平仍可升高,进而诱导缺氧应激行为,称为假性缺氧。*IDH1/2*基因突变引起的脑组织 2-羟基戊二酸蓄积可以抑制脯氨酰羟化酶活性,从而抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 降解并导致假性缺氧<sup>[18]</sup>。然而, Koivunen 等<sup>[17]</sup>发现在长期传代的 *IDH1/2* 基因突变的永生化星形胶质细胞中, 2-羟基戊二酸激活脯氨酰羟化酶 EGLN1、2 和 3 活性, 进而促进缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 降解。肿瘤基因组图集数据库(TCGA)中胶质瘤分子遗传学和基因学数据显示,与野生型 *IDH1/2* 基因胶质瘤相比, *IDH1/2* 基因突变的胶质瘤其缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 下游基因表达明显下调,提示 *IDH1/2* 基因突变可能抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 活性<sup>[19]</sup>。上述研究结果的不一致性提示,胶质瘤 *IDH1/2* 基因突变与缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 活性关系的分子机制尚待进一步研究。

4. 对细胞内活性氧的影响 活性氧包括氧离子、过氧化物和氧自由基等,是正常氧代谢的副产物。在某些特定条件下,细胞内活性氧表达水平急剧升高,称为氧化应激。活性氧表达水平升高的原因有细胞结构破坏、细胞内 NADPH 水平下降等。*IDH1/2* 基因突变可导致胶质瘤细胞 $\alpha$ -酮戊二酸和 NADPH 大量消耗。 $\alpha$ -酮戊二酸消耗可导致缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 积累, NADPH 消耗也可导致胶质瘤细胞内氧化应激反应。研究显示,在 *IDH1/2* 基因突变的胶质瘤中, NADPH 大量消耗导致细胞内活性氧水平升高<sup>[20]</sup>。但是细胞还可通过其他方式适应 $\alpha$ -酮戊二酸和 NADPH 消耗,如谷氨酸脱氨和磷酸戊糖途径等。因此, *IDH1/2* 基因突变的胶质瘤细胞 $\alpha$ -酮戊二酸和 NADPH 表达水平并无明显差异<sup>[13]</sup>。*IDH1/2* 基因突变对细胞内活性氧表达水平的影响尚待进一步阐明。

四、*IDH1/2* 基因突变对胶质瘤诊断、治疗及预后评价的价值

1. 在诊断中的意义 不同胶质瘤的 *IDH1/2* 基因突变可伴发不同染色体和基因异常改变。胶质瘤特有分子遗传学变异谱,对星形细胞肿瘤、少突胶质细胞肿瘤、混合性少突星形细胞肿瘤,以及原发性和继发性胶质母细胞诊断与分子亚分类具有重要参考价值。进一步研究发现,联合检测 *IDH1/2*

基因突变与 *CIC*、*FUBP1*、*TP53* 基因突变和染色体 1p/19q 联合缺失,可用于少突胶质细胞肿瘤与其他胶质瘤的鉴别诊断<sup>[21]</sup>。

2. 在治疗中的意义 2013 年, Rohle 等<sup>[22]</sup>研究第 1 代 *IDH1* 突变酶抑制剂 AGI-5198, AGI-5198 选择性抑制 *IDH1* 基因突变的 R132H 型,在间变型少突胶质细胞瘤细胞的体内和体外实验中,均有效抑制 *IDH1* 基因突变的胶质瘤细胞生长,且不伴全基因组 DNA 甲基化改变,但不影响野生型 *IDH1* 基因神经胶质细胞生长。尽管针对 *IDH1/2* 基因突变的胶质瘤分子靶向治疗的研究尚处于起步阶段,但现有研究成果已初步展示出良好的潜在应用前景。

3. 在预后评价中的意义 *IDH1/2* 基因突变可预示较好预后。病例资料显示, *IDH1/2* 基因突变的间变型星形细胞瘤患者中位生存期(约 65 个月)明显长于无 *IDH1/2* 基因突变者(20 个月); *IDH1/2* 基因突变的胶质母细胞瘤患者中位生存期(31 个月)也明显长于无基因突变者(15 个月)<sup>[6]</sup>。多因素分析结果显示, *IDH1/2* 基因突变可显著延长胶质瘤患者的无进展生存期(PFS);与无 *IDH1/2* 基因突变相比, WHO II、III 和 IV 级胶质瘤的比值比(OR)分别为 0.380、0.170 和 0.670,提示 *IDH1/2* 基因突变可以作为预后独立预测指标。此外, *IDH1/2* 基因突变伴发的其他基因突变也是影响预后的重要因素,存在 *IDH1/CIC/FUBP1* 基因联合突变、*IDH1/ATRX* 基因联合突变和无上述基因突变的胶质瘤患者,中位生存期分别为 96、51 和 13 个月<sup>[10]</sup>。

综上所述, *IDH1/2* 基因突变在上述胶质瘤的发生与发展中起重要作用,并对其早期发病风险的预测、诊断与鉴别诊断、分类和分级,以及患者预后评价均具有重要实用价值。然而, *IDH1/2* 基因突变致上述胶质瘤发生与发展的确切分子机制尚不十分清楚,对其进行深入系统地探讨可提供新的线索,并可为建立以 *IDH1/2* 基因突变为靶点的治疗新策略及研发有效的分子靶向治疗药物提供客观参考依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Lyon: IARC, 2007: 1-3.
- [2] Vignesswaran K, Neill S, Hadjipanayis CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med*, 2015, 3:95.

- [3] Pollard PJ, Ratcliffe PJ. Cancer: puzzling patterns of predisposition. *Science*, 2009, 324:192-194.
- [4] Krell D, Mulholland P, Frampton AE, Krell J, Stebbing J, Bardella C. IDH mutations in tumorigenesis and their potential role as novel therapeutic targets. *Future Oncol*, 2013, 9:1923-1935.
- [5] Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008, 321:1807-1812.
- [6] Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, 2009, 360:765-773.
- [7] Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol*, 2009, 174:1149-1153.
- [8] Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, Nikiforova MN, Lyons-Weiler MA, LaFramboise WA, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Holmes EJ, Zhou T, Jakacki RI; Children's Oncology Group. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: a report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27:87-94.
- [9] Zou P, Xu H, Chen P, Yan Q, Zhao L, Zhao P, Gu A. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8: E68782.
- [10] Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, Rodriguez FJ, Rosenberg S, Oba-Shinjo SM, Nagahashi Marie SK, Bettegowda C, Agrawal N, Lipp E, Pirozzi C, Lopez G, He Y, Friedman H, Friedman AH, Riggins GJ, Holdhoff M, Burger P, McLendon R, Bigner DD, Vogelstein B, Meeker AK, Kinzler KW, Papadopoulos N, Diaz LA, Yan H. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*, 2012, 3:709-722.
- [11] Sahn F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Mueller W, Herold-Mende C, von Deimling A, Hartmann C. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. *Acta Neuropathol*, 2012, 123:853-860.
- [12] Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, Rasheed BA, Yang R, Diplas BH, Wang Z, Greer PK, Zhu H, Wang CY, Carpenter AB, Friedman H, Friedman AH, Keir ST, He J, He Y, McLendon RE, Herndon JE 2nd, Yan H, Bigner DD. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget*, 2014, 5:1515-1525.
- [13] Jin G, Reitman ZJ, Spasojevic I, Batinic-Haberle I, Yang J, Schmidt-Kittler O, Bigner DD, Yan H. 2-hydroxyglutarate production, but not dominant negative function, is conferred by glioma-derived NADP-dependent isocitrate dehydrogenase mutations. *PLoS One*, 2011, 6:E16812.
- [14] Jin G, Reitman ZJ, Duncan CG, Spasojevic I, Gooden DM, Rasheed BA, Yang R, Lopez GY, He Y, McLendon RE, Bigner DD, Yan H. Disruption of wild-type IDH1 suppresses D-2-hydroxyglutarate production in IDH1-mutated gliomas. *Cancer Res*, 2013, 73:496-501.
- [15] Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liao LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, 2010, 465:966.
- [16] Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim SH, Ito S, Yang C, Xiao MT, Liu LX, Jiang WQ, Liu J, Zhang JY, Wang B, Frye S, Zhang Y, Xu YH, Lei QY, Guan KL, Zhao SM, Xiong Y. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*, 2011, 19:17-30.
- [17] Koivunen P, Lee S, Duncan CG, Lopez G, Lu G, Ramkissoon S, Losman JA, Joensuu P, Bergmann U, Gross S, Travins J, Weiss S, Looper R, Ligon KL, Verhaak RG, Yan H, Kaelin WG Jr. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature*, 2012, 483:484-488.
- [18] Zhao S, Lin Y, Xu W, Jiang W, Zha Z, Wang P, Yu W, Li Z, Gong L, Peng Y, Ding J, Lei Q, Guan KL, Xiong Y. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*, 2009, 324:261-265.
- [19] Fu Y, Zheng S, Zheng Y, Huang R, An N, Liang A, Hu C. Glioma derived isocitrate dehydrogenase-2 mutations induced up-regulation of HIF-1alpha and beta-catenin signaling: possible impact on glioma cell metastasis and chemo-resistance. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44:770-775.
- [20] Gilbert MR, Liu Y, Neltner J, Pu H, Morris A, Sunkara M, Pittman T, Kyprianou N, Horbinski C. Autophagy and oxidative stress in gliomas with IDH1 mutations. *Acta Neuropathol*, 2014, 127:221-233.
- [21] Yip S, Butterfield YS, Morozova O, Chittaranjan S, Blough MD, An J, Birol I, Chesnelong C, Chiu R, Chuah E, Corbett R, Docking R, Firme M, Hirst M, Jackman S, Karsan A, Li H, Louis DN, Maslova A, Moore R, Moradian A, Mungall KL, Perizzolo M, Qian J, Roldan G, Smith EE, Tamura-Wells J, Thiessen N, Varhol R, Weiss S, Wu W, Young S, Zhao Y, Mungall AJ, Jones SJ, Morin GB, Chan JA, Cairncross JG, Marra MA. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol*, 2012, 226:7-16.
- [22] Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, Turcan S, Grommes C, Campos C, Tsoi J, Clark O, Oldrini B, Komisopoulou E, Kunii K, Pedraza A, Schalm S, Silverman L, Miller A, Wang F, Yang H, Chen Y, Kernytsky A, Rosenblum MK, Liu W, Biller SA, Su SM, Brennan CW, Chan TA, Graeber TG, Yen KE, Mellinghoff IK. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science*, 2013, 340:626-630.

(收稿日期:2015-11-02)

## 本期广告目次

- 泰嘉(深圳信立泰药业股份有限公司) ..... 封二
- 诺百益(济南利民制药有限责任公司) ..... 封三
- 恩必普(石药集团恩必普药业有限公司) ..... 封四