

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**赵小平** 博士

副研究员、硕士生导师

ORCID ID: 0000-0003-1649-7245

ZHAO Xiao-ping

Ph.D

Associate Professor, Master's Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-1649-7245

赵小平 (1979—), 上海交通大学医学院附属仁济医院副研究员。2007 年获上海交通大学医学院博士学位。2009 年于美国爱因斯坦医学院作为博士后从事研究工作。现任中华医学会核医学分会实验学组委员。

• 长期从事细胞代谢机制和分子影像应用的研究。在非酒精性脂肪肝研究方面, 发现 CDK8 通过磷酸化 SREBP1 转录因子调节脂质新生代谢酶的表达, 进而导致肝脏细胞内脂质异常累积的分子机制。在肿瘤脂代谢重编程方面, 发现 PRMT5 及 p54^{mb} 分别通过甲基化修饰、蛋白间相互作用重编程细胞代谢, 诱导肿瘤发生发展的机制。此外应用核医学特色的放射性示踪、代谢显像的方法初步建立了肿瘤代谢流量及影像特征的分析方法, 为肿瘤代谢的研究和临床转化奠定基础。发表 SCI 收录论文 30 余篇, 代表性论著发表于 *J Clin Invest*、*Cancer Res*、*Oncogene* 和 *Diabetes* 等杂志。主持国家自然科学基金青年和面上项目 3 项, 作为骨干参与“863”计划、“973”计划及重大新药创制等多项国家级课题。入选上海市浦江人才计划和上海高校特聘教授(东方学者)等人才项目。

ZHAO Xiao-ping born in 1979, associate professor of Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He got his Ph.D from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in 2007 and worked as a postdoctoral fellow at Einstein College of Medicine in 2009. He is the member of basic nuclear medicine, Chinese Society of Nuclear Medicine (CSNM).

• His research focuses on cell metabolism and molecular imaging. In the study of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), he found that regulation of SREBP1 by CDK8 phosphorylation led to aberrant accumulation of lipid in the liver. In the respect of cancer metabolic reprogramming, his work revealed that PRMT5 and P54^{mb} induced metabolic reprogramming and tumorigenesis *via* post-transcriptional regulatory mechanisms. In addition, the radioactive tracing methods of metabolic flux and imaging were gradually established. He has published more than 30 SCI-indexed papers on international journals, including *J Clin Invest*, *Cancer Res*, *Oncogene* and *Diabetes*. These work was funded by National Natural Science Foundation of China, National High-tech R&D Program of China (863 program), National Program on Key Basic Research Project of China (973 Program) and other key grants. He was elected to join the “Shanghai Pujiang Talent Plan” and “Shanghai Eastern Scholar Programs”.

综述

异柠檬酸脱氢酶基因突变在急性髓细胞白血病发生中的作用

李青丽, 文 君, 闵雪洁, 赵 丽, 赵小平

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200001

[摘要] 异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 是参与三羧酸循环重要的代谢酶。近年来, 在急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 中 IDH 成为突变最频繁的肿瘤代谢基因。与其他基因的突变不同, 该基因突变后获得的新功能可催化 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 产生肿瘤代谢物二羟基戊二酸 (D-2-hydroxyglutarate, D-2-HG)。而细胞中升高的 D-2-HG 可直接通过遗传表观调控、细胞信号转导、骨髓微环境变化等方式影响骨髓细胞的分化和增殖, 诱发 AML。目前, 新型的 IDH2 抑制剂 AG-221 和 IDH1 抑制剂已成为靶向治疗 AML 患者中 IDH 突变的临床一线药物。该文主要针对 IDH 突变及其突变特点、突变产生的代谢物对 AML 的形成机制、肿瘤代谢物的代谢通路以及 IDH 抑制剂的研究进展进行综述。

[关键词] 异柠檬酸脱氢酶; 基因突变; 急性髓细胞白血病; 肿瘤代谢物; 二羟基戊二酸; 异柠檬酸脱氢酶抑制剂

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.08.017 **[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

Effect of IDH gene mutation on acute myeloid leukemia

Li Qing-li, WEN Jun, MIN Xue-jie, ZHAO Li, ZHAO Xiao-ping

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China

[Abstract] Isocitrate dehydrogenase (IDH) is an important metabolic enzyme involved in the tricarboxylic acid cycle. In recent years, IDH has become the most frequent tumor metabolic mutation gene in acute myeloid leukemia (AML). Unlike other mutations, it gains new functions which can catalyze α -ketoglutarate (α -KG) to produce the tumor metabolite D-2-hydroxyglutarate (D-2-HG). The increased D-2-HG in the cells can affect bone marrow cell differentiation and proliferation and induce myeloid tumors by the genetic controls, cell signaling, bone marrow microenvironment changes and other ways. Currently, the new IDH2 inhibitors AG-221 and IDH1 inhibitors become the first-line drugs targeted therapy in patients with IDH mutations in AML. This paper focused on the mutation of IDH and its mutation characteristics, the formation mechanism of AML by the metabolites produced by mutation, the metabolic pathway of tumor metabolites and the research progress of IDH inhibitors.

[Key words] isocitrate dehydrogenase (IDH); gene mutation; acute myeloid leukemia (AML); tumor metabolites; D-2-hydroxyglutarate (D-2-HG); isocitrate dehydrogenase inhibitor

异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 是三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TAC) 中重要的代谢酶。在人类癌症基因鉴定中, IDH1 和 IDH2 是出现最频繁的肿瘤代谢基因^[1]。自 2008 年在多形性神经胶质细胞瘤中发现 12% 的患者具有 IDH1 突变后^[2], 人们相继在一系列恶性肿瘤中均发现存在 IDH 突变, 包括较常见的急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、骨髓异常增生综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)、血管免疫性 T 淋巴细胞癌、内生软骨瘤、胆管癌、肝内胆细胞癌、结肠癌、前列腺癌、胃癌、黑色素瘤等^[3-11]。目前, IDH 突变用于癌症基因组测序已成为研究热点, 旨在了解其突变在肿瘤发生中的具体作用机制。本文主要探讨 IDH 基因突变在

AML 发生中的作用。

1 IDH 生理作用及其突变特点

IDH 在 TAC 中氧化脱羧异柠檬酸生成 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG), 同时产生一分子二氧化碳, 脱下的氢由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP⁺) 接收形成 NADH+H⁺ 或 NADPH+H⁺。产生的 NADPH 可用于还原性谷胱甘肽抵御细胞氧化反应和线粒体氧化损伤。IDH 有 3 种同工酶形式, 即 IDH1、IDH2 与 IDH3; 其中,

[基金项目] 国家自然科学基金 (81372195, 81572719); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152516) (National Natural Science Foundation of China, 81372195, 81572719; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152516)。

[作者简介] 李青丽 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: 610854203@qq.com。

[通信作者] 赵小平, 电子信箱: Zxp0856@sina.com。



IDH1 和 IDH2 均为同源二聚体。编码 IDH1 的基因位于染色体 2q33.3, IDH1 位于细胞质和过氧化物酶体中, 于肝脏中高表达。编码 IDH2 的基因位于染色体 15q26.1, IDH2 位于线粒体中, 于心肌、活化淋巴细胞中高表达。IDH3 是异源四聚体, 位于线粒体中, 含有 2 个 α 催化亚基、1 个 β 调节亚基和 1 个 γ 调节亚基^[12]。

IDH 基因突变型的 IDH 几乎表达于所有肿瘤细胞中, 因此目前多认为 IDH 突变是导致肿瘤发生的早期因素。相对于其他基因, IDH 在星形胶质细胞和骨髓细胞中表达活跃, 因此其在 DNA 复制、细胞增殖分裂中出现错误的概率也较大。在将 α -KG 转换成异柠檬酸更为活跃的细胞中, IDH1-R132 或 IDH2-R172 基因则更倾向早期突变^[12]。IDH 突变多为体细胞中的点突变, 多发生在第 132 位密码子中精氨酸被组氨酸取代, 即 R132H (组氨酸, histidine), 其他突变类型有 R132S (丝氨酸, serine)、R132C (半胱氨酸, cysteine)、R132G (甘氨酸, glycine)、R132L (亮氨酸, leucine); 而 IDH2 突变主要发生在 172 位, 突变类型为 R172K (赖氨酸, lysine) 以及 R140H。目前, 尚未发现 IDH3 突变导致肿瘤的报道。此外, IDH 突变具有杂合性及互斥性, 野生型 IDH 正向氧化脱羧异柠檬酸产生 α -KG 并产生 NADPH, 而突变型 IDH 则反向还原 α -KG 为二羟基戊二酸 (D-2-hydroxyglutarate, D-2-HG), 同时消耗 NADPH^[12]。由于肿瘤细胞生存也需要野生型 IDH, 因此突变类型均为杂合, 即单等位基因的突变。后续, 通过基因测序研究也证实了 IDH1 与 IDH2 突变的互斥性^[13]。

2 IDH 突变产生肿瘤代谢物 D-2-HG

D-2-HG 和 L-2-HG 是手性碳原子的对应异构体。研究^[14-15]显示, 杂合突变的 IDH 不仅未丧失原有的功能, 还新获取了一项催化功能, 即转化 α -KG 为 D-2-HG; 而杂合突变 α -KG 的含量下降, 则会干扰细胞内部信号转导对代谢物浓度敏感的感知过程。通过气相色谱-质谱分析显示, 造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSPC) 中表达 IDH2-R140Q (谷氨酰胺, glutamine) 和 IDH2-R172K 的代谢物 D-2-HG 升高, 而非野生型 IDH2 的 2-HG 水平也出现升高, 继而证实了突变体等位基因产生了新功能^[16]。在 IDH 突变的 AML 细胞中和血浆中, D-2-HG 的含量远远高于正常值^[15]。在神经胶质瘤、胆管癌、肝内胆管癌、血管免疫性 T 细胞淋巴瘤中, IDH 突变将导致其代谢物 D-2-HG 含量升高^[17]。2-HG 与 α -KG 结构相似, 在 IDH 突变细胞中可产生高水平的 D-2-HG, 该分子可竞争性抑制以 α -KG 为底物的双加氧酶活性。人类机体中存在 80 余

种依赖 α -KG 的双加氧酶, 该酶参与着不同的生物代谢过程^[18], 如 DNA5-甲基胞嘧啶羟化酶^[17]、乳酸脱氢酶 A^[19]、JumonjiC 家族组蛋白脱甲基化酶^[20]、HIF 羟化酶、多聚脱氢酶^[21]。这些酶利用氧气、铁离子、抗坏血酸作为辅因子等来感受细胞营养变化, 调节细胞代谢过程, 将 α -KG 转化为琥珀酸和二氧化碳^[22]; 而上述酶被抑制后, 将会阻碍细胞分化、促进增殖^[23]。2-HG 含量升高可导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量升高, 其可能是由于在产生 2-HG 的同时破坏了 NAPD/NAPDH 平衡, 且 ROS 升高与基因突变和致癌均有关^[24]。由此认为, 2-HG 是致癌代谢物, 可通过代谢阻断细胞信号转导和细胞分化^[15], 但具体机制尚未完全阐明。

在乳腺癌中, 研究者并未发现 IDH 突变, 但 2-HG 含量却有所升高, 继而发现磷酸甘油酸脱氢酶也是产生 2-HG 的一个来源^[25]。正常情况下, 柠檬酸的最大限度合成可通过过度利用谷氨酰胺和谷氨酸, 由线粒体内的 IDH2 和细胞质内的 IDH1 通过还原羧化反应, 催化产生 α -KG-柠檬酸盐的间接前体^[12]。升高的 α -KG 可以增加突变 IDH 中 D-2-HG 含量的集聚, 产生致癌效应。而低水平的 D-2-HG 和 L-2-HG 是正常的内源性代谢物, 可通过其特定的二羟基戊二酸脱氢酶氧化为 α -KG^[5]。

3 IDH 突变在 AML 中的作用机制

3.1 IDH 在 AML 中的作用

AML 是一组以骨髓造血细胞异常克隆扩增、不分化为特征的导致血液系统受损及骨髓衰竭的恶性疾病^[26]。AML 在全世界的发病率为 (3 ~ 4) /100 000, 虽然大多数患者对细胞毒素化学治疗 (简称化疗) 有反应, 但是总体疗效较差, 其 5 年总体生存率低于 50%, 60 岁以上患者生存率低于 20%^[27]。因此, 迫切需要提高对 AML 发病机制的认识并开发新的治疗方法。

对 5 234 例 AML 患者全基因测序发现, AML 患者存在多种基因突变, 即包括 IDH1/2 共 76 个基因位点^[28]。在成人 AML 中, IDH 基因突变率约为 16%; 其中, IDH1 发生率为 6% ~ 16%, IDH2 为 8% ~ 19%^[29]。15% 的核型正常的 AML 患者可发生 IDH1/2 突变, 20% 的突变患者是从 MDS 和骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPN) 进展成 AML^[30]。IDH 突变最常见于 M2 型病例, 其次为 M1 型 (36%) 和 M4 型 (24%)^[31]。也有研究^[18]发现, 除了在急性早幼粒细胞白血病中缺乏由 15、17 号染色体易位导致的白血病早幼粒细胞白血病-视黄酸受体 α (promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor α , PML-RARA) 融合外, IDH

突变不集中在任何亚型之内 (FAB 亚型分类)。*IDH* 突变在 AML 患者中具有高龄、低白细胞、高血小板等临床特征^[32]。在 AML 中, *IDH1* 突变导致相关患者生存率更差, *IDH2-R140Q* 突变与中度生存期相关, 而 *IDH1/2* 突变与 MDS 和 MPN 的不良预后有关^[30]。与其他 *IDH* 突变的特征不同, AML 中 *IDH2-R172* 与基因表达和 DNA 甲基化有关, 其突变会产生更为严重的畸变代谢活动, 患者生存率较低, 预示其可作为一个独特的实体靶向治疗 AML^[33]。此外, *IDH* 突变在急性髓细胞白血病正常核型 (acute myeloid leukemia normal karyotype, AML-NK) 患者中可作为评估总体生存期 (overall survival, OS) 的不良预后标志。*IDH* 突变患者具有更差的 OS 和较短的无病生存期 (disease-free survival, DFS)^[31]。有研究^[30]显示, *IDH* 突变与胶质细胞瘤和肝内胆管细胞癌患者生存期延长有关, 但具体机制尚不清楚。

3.2 *IDH* 基因是否为抑癌基因

野生型 *IDH* 曾被认为是肿瘤抑制因子, 通过 α -KG 实现对缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的调控。HIF 基因可编码使肿瘤生长的蛋白质, 包括血管内皮生长因子。HIF 羟化酶是 HIF-1 α 介导转录的负性调节酶^[34]。突变的 *IDH* 降低了 *IDH* 酶活性, 因此 α -KG 的含量减少可反过来作用使 HIF-1 α 稳定, 促进肿瘤生长^[35]。但是, 由于 *IDH* 基因突变为杂合性, 单等位基因的突变显然不符合 Knudson 提出的抑癌基因“二次打击学说”。此外, *IDH* 基因突变的致癌效应不是抑癌基因失活, 而是由于肿瘤代谢物 D-2-HG 的积累所致。人红白血病 TF-1 细胞系需要单核粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 来促进细胞增殖, 同时需要促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 促进分化。具备 *IDH1-R132H* 突变的该类细胞在缺乏 GM-CSF 情况下增殖, 同时可抑制细胞分化应对 EPO。而野生型 *IDH* 细胞则无类似情况发生。把细胞放入具有 *IDH1-R132H* 突变但不表达 D-2-HG 的环境中, 其促进肿瘤增殖、抑制其分化的情况也不曾出现。以上研究均表明, 不是突变的 *IDH* 基因而是突变产生的 D-2-HG 可在细胞中发挥作用; 而 D-2-HG 作为肿瘤代谢物, 是以促进细胞因子生长和抑制 EPO 促分化的方式发挥其作用的^[1]。

3.3 遗传表观调控

3.3.1 组蛋白去甲基化酶 高甲基化是 AML 患者 *IDH1/2* 突变体的主要特征^[36]。组蛋白可编码表观控制转录的多蛋白复合物, 其通过甲基化与翻译后修饰如乙酰化、磷酸化和泛素化等的多蛋白复合物相结合。组蛋白去甲基化酶

(histone demethylases, KDMs) 调控组蛋白甲基化, 同时也是 α -KG 依赖性双加氧酶类的成员, 可能被 D-2-HG 抑制^[18]。KDM4 为 Fe (II) 和 α -KG 依赖性的具有 JumonjiC 催化结构域的酶^[37], 而 D-2-HG 可抑制组蛋白 KDM4 的活性。突变的 *IDH* 是通过改变组蛋白编码而抑制细胞分化, 并不影响 DNA 甲基化^[37]。

3.3.2 TET 蛋白 DNA 羟甲基化酶 涉及 DNA 甲基化的 TET (ten-eleven translocation) 蛋白、含有 JumonjiC 结构域的组蛋白去甲基酶、脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 和赖氨酰羟化酶均为胶原蛋白折叠和成熟所需要的^[18]。TET 酶催化 DNA 中的 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5mC) 为 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5hmC), 而后者可参与表观遗传, 调控基因的表达^[38]。突变的 *IDH1* 和 *IDH2* 可抑制所有 TET 酶^[39]。具有 *TET2* 突变的 AML 患者细胞中, 5hmC 水平较低^[40]。*TET2* 突变导致的基因组 DNA 甲基化和基因表达与 *IDH* 突变是相似的, 表明 *TET2* 是 2-HG 的病理改变相关靶点。除了改变的 DNA 甲基化之外, 组蛋白甲基化也增加了 *IDH1* 突变与癌症相关的表达。因此, 抑制组蛋白去甲基化酶家族也可能会促进肿瘤发生^[1]。

机体中, PHD 调节 HIF 信号转导, 可羟化 HIF-1 α 参与调节细胞分裂^[1]。相较于 2-HG 对依赖性 α -KG 的组蛋白赖氨酰脱甲基化酶的抑制, PHD 对 HIF 羟化酶的抑制作用更弱, 进而提示 2-HG 升高的致癌途径可能涉及染色质修饰^[41]。因此, 人类肿瘤中 DNA 和组蛋白的高甲基化可影响基因的表达^[42]。

3.3.3 *IDH* 致癌机制 *IDH1* 的致癌效应有 2 个方面: 首先, 最突出的是长期造血干细胞 (long-term hematopoietic stem cells, LT-HSC) 诱导 DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR) 和 DNA 修复反应, 其依赖于共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia mutants, ATM), 与 *TET2* 无关。其次, 突变的 *IDH1* 可引起 *TET2* 依赖的 DNA 甲基化改变, 以促进短期造血干细胞 (short-term hematopoietic stem cells, ST-HSC) 和多功能祖细胞 (multifunctional progenitor cells, MPP) 的扩增, 伴随普通原始粒细胞和原始粒巨噬细胞产生。突变体 *IDH1* 在 DNA 修复上具有不依赖 *TET2* 的作用, 可通过组蛋白甲基化介导 ATM 的下调而修复^[43]。D-2-HG 诱导的基因表达和甲基化的改变大部分保留在突变 *IDH1* 细胞中, 而突变 *IDH* 诱导基因表达和甲基化的改变范围则更广, 且突变的 *IDH1* 致白血病的效应比 D-2-HG 更强^[44]。

3.4 信号转导途径

仅 D-2-HG 是由 *IDH1/2* 突变产生的, 而 2 种 2-HG



都可以抑制依赖于 α -KG 的双加氧酶活性^[15]。2-HG 可通过抑制 α -KG 依赖性 KDM4A——Jumonji 家族的赖氨酸脱甲基酶激活哺乳动物雷帕霉素靶标 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路^[13]。KDM4A 参与了许多细胞过程的调节, 包括细胞周期循环^[45]、DNA 损伤信号^[46] 和 Ras 诱导衰老^[47] 等。mTOR 属于磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 家族^[13]。PI3K/mTOR 通路参与细胞存活, 且研究^[48] 发现此通路在 50% ~ 80% 的 AML 患者中被激活。mTOR 信号可传递并整合多种信号以调节细胞生长和稳态, 以及多个主要的细胞过程, 并涉及白血病的发生。微环境因子可能通过 mTORC1 依赖性和 mTORC1 非依赖性方式支持 AML 干细胞的存活^[49]。mTORC1 调节细胞的生长和自噬, 而 mTORC2 则调节细胞生存及其细胞骨架组织^[50]。mTOR 在静止的白血病干细胞 (leukemia stem cells, LSC) 中失活, 以 mTORC1 独立的方式存活并自我更新; 而当 mTORC1 重新被激活时, 这些细胞分化并增殖导致白血病复发^[51]。含 DEP 结构域的 mTOR 的相互作用蛋白 DEP (domain-containing mTOR-interacting protein, DEPTOR) 为磷酸化的 TOR, 是 mTOR 的负调节因子, 可与 KDM4 结合发挥作用。D-2-HG 通过抑制 KDM4A 活性, 降低 DEPTOR 蛋白的稳定性, 从而激活 mTOR。KDM4A 对 mTOR 活性的控制发生在 PTEN-PDK1-AKT-TSC1/2 的下游^[13]。由此认为, AML 中 IDH 突变可能是通过此信号途径使骨髓细胞生长失控、凋亡受限。

3.5 IDH 突变改变 AML 的骨髓微环境

由 IDH 突变的 AML 细胞产生的 D-2-HG 可通过旁分泌的方式促进不同的白血病和癌前克隆的发生。突变的 IDH1 以旁分泌的方式产生 2-HG, 对易感受的细胞进行转化。存在于 IDH1 突变肿瘤中的高 D-2-HG 水平也可影响 IDH1 野生型的生长克隆, 并可能增强克隆的多样性和演化^[44]。IDH1/2 突变的 AML 细胞引起 D-2-HG 的释放, 这种效应在骨髓微环境中的机制尚不清楚。但 D-2-HG 可诱导核因子 κ B (NF- κ B) 激酶中的非依赖性 I κ B, 使其在骨髓基质细胞中活化, 具体途径如下: 第一, D-2-HG 可通过 ROS/ 细胞外作用信号调节激酶依赖途径来磷酸化 NF- κ B 第 254 位苏氨酸残基; 第二, D-2-HG 可通过激活肽基-脯氨酰顺反异构酶 Pin1 (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase Pin1, PIN1) 依赖途径来激活 NF- κ B。AML 细胞来源的 D-2-HG 可能通过骨髓基质细胞产生细胞因子白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、增强细胞-细胞相互作用来增加细胞的增殖和化学耐药。D-2-HG 增强 NF- κ B 依赖

性细胞因子 (包括 IL-6、IL-8 和补体 5a) 的表达也可刺激 AML 细胞增殖。此外, D-2-HG 也上调管内皮黏连分子 1 和 C-X-C 趋化因子受体 4 型 (CXCR4), 在基质细胞中增强 AML 和基质细胞之间的接触, 减轻化疗诱导的细胞凋亡^[52]。

4 治疗

4.1 IDH 抑制剂

随着对 IDH 突变及其代谢物在 AML 中作用的认识不断深入, IDH 抑制剂靶向治疗 AML 患者也逐渐应用于临床。突变体 IDH 的抑制剂可能降低 D-2-HG 的水平并逆转细胞分化^[53]。IDH 抑制剂可通过直接阻断 AML 细胞的增殖间接破坏 D-2-HG 诱导的骨髓微环境, 继而在 AML 治疗中具有双重优势^[52]。

4.1.1 IDH1 抑制剂 AG-120、IDH305 和 FT-2102 是目前正在临床开发的针对突变体 IDH1 的第一代口服抑制剂。与其他化疗药物不同, 上述药物不是细胞毒性的, 可降低化疗的并发症发生率^[54]。AG-120 是一种有效的 IDH1 抑制剂, 在 I 期临床试验中显示出较好的临床活性, 可主要用于实体瘤和血液系统恶性肿瘤^[55]。FT-2102 是正处于 I 期研究的针对 IDH1 突变的抑制剂, 作为单药或联合阿拉伯糖用于 AML、高危 MDS、先前难治性或不适合进行标准治疗的患者, 目前没有与该药相关的临床数据报道。AG881 是一种有效的泛 IDH 抑制剂, 可以完全渗透血脑屏障, 有望成为治疗神经胶质瘤的新药。目前, 该药正处在第一阶段的研究中, 用于治疗已用 IDH 突变抑制剂后病情进展的晚期血液恶性肿瘤^[56]。

4.1.2 IDH2 抑制剂 AG-221 (恩西地平, enasidenib) 对于血液恶性肿瘤患者是一种可口服的、有效的、可逆的、选择性针对 IDH2 的抑制剂^[57]。在临床前研究中, AG-221 将总血清中的 2-HG 降低超过 90%, 可使组蛋白和 DNA 去甲基化, 并诱导白血病细胞模型中的细胞分化。此外, 其还具有原发性 AML 异种移植模型的剂量依赖性生存优势。将来自患有突变型 IDH2 AML 患者的骨髓母细胞放置于 AG-221 环境中, 离体培养后便产生了成熟的、功能完整的嗜中性粒细胞且具有突变体 IDH2 等位基因, 表明该成熟细胞是从突变体 IDH2 细胞演变分化而来。同样, 将突变型 IDH2-R140 红白血病 TF-1 细胞用 AG-221 处理 7 d, 没有观察到细胞凋亡。由此认为, AG-221 为分化剂, 不具备细胞毒性。有研究^[58] 数据显示, 单剂 AG-221 对患者具有良好的耐受性, 可诱导分化血液学反应, 且复发或难治性 AML 含 IDH2 突变的患者的中位生存期超

过9个月。AG-221 锚定于突变 *IDH2-R140* 脱氢酶上, 而通过对比显示, *IDH2-R140* 脱氢酶比 *IDH2-R172k* 脱氢酶更具备敏感性。此外, 相对于 α -KG 底物的非竞争性抑制和对 NADPH 辅因子的无竞争性抑制, AG-221 是酶的缓慢抑制剂^[59]; 且 AG-221 具有极好的药物性质, 包括足够的溶解度、低清除率和良好的口服生物利用度, 以及可通过 *IDH2-R140Q/WT* 异源二聚体有效抑制 2-HG 的产生和 *IDH2R-140Q* 同二聚体的产生。目前, 该药物已成为临床针对 *IDH2* 突变的靶向治疗 AML 患者的一线药物。

4.2 降低 2-HG 来源的药物

2-HG 的生成主要来自 α -KG。而在 *IDH* 突变细胞中, *IDH* 突变可诱导谷氨酸或谷氨酰胺通过脱氨生成 α -KG,

成为 2-HG 的主要来源^[60]。因此, 谷氨酰胺酶和谷氨酸脱氢酶抑制剂也是治疗 AML 中 *IDH* 突变的药物。CB-839 是一种有效的谷氨酰胺酶抑制剂, 目前该药物正在进行对 AML 患者的测试研究, 此试验的研究终点包括评估 AML 患者 *IDH* 突变对此药物的反应性及耐受性^[56]。

5 展望

IDH 突变可以作为 AML 治疗反应、微小残留病灶和早期复发的监测指标^[61]。*IDH* 突变多发生在 AML 早期, 或 MDS、内生软骨瘤等, 因此迫切需要研究人员深入探索更为具体的 *IDH* 突变致癌机制, 为研发 *IDH* 突变以及逆转 2-HG 产物的靶向性药物提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] Ye D, Ma S, Xiong Y, et al. R-2-hydroxyglutarate as the key effector of *IDH* mutations promoting oncogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(3): 274-276.
- [2] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [3] Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1058-1066.
- [4] Chotirat S, Thongnoppakhun W, Wanachiwanawin W, et al. Acquired somatic mutations of isocitrate dehydrogenases 1 and 2 (*IDH1* and *IDH2*) in preleukemic disorders[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 54(3): 286-291.
- [5] Churchill H, Naina H, Boriack R, et al. Discordant intracellular and plasma D-2-hydroxyglutarate levels in a patient with *IDH2* mutated angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11753-11759.
- [6] Hirata M, Sasaki M, Cairns RA, et al. Mutant *IDH* is sufficient to initiate enchondromatosis in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(9): 2829-2834.
- [7] Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (*IDH1* and *IDH2*) in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping[J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 72-79.
- [8] Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas[J]. *Oncogene*, 2013, 32(25): 3091-3100.
- [9] Kang MR, Kim MS, Oh JE, et al. Mutational analysis of *IDH1* codon 132 in glioblastomas and other common cancers[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(2): 353-355.
- [10] Fassan M, Simbolo M, Bria E, et al. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(3): 442-449.
- [11] Snuderl M, Triscott J, Northcott PA, et al. Deep sequencing identifies *IDH1 R132S* mutation in adult medulloblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): e27-e31.
- [12] Al-Khallaif H. Isocitrate dehydrogenases in physiology and cancer: biochemical and molecular insight[J]. *Cell Biosci*, 2017, 7: 37.
- [13] Carboneau M, Gagné LM, Lalonde ME, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate activates the mTOR signalling pathway[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12700.
- [14] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated *IDH1* mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462(7274): 739-744.
- [15] 石剑宽. *IDH* 突变对较低级别胶质瘤细胞增殖活性的影响 [D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- [16] Chen C, Liu Y, Lu C, et al. Cancer-associated *IDH2* mutants drive an acute myeloid leukemia that is susceptible to Brd4 inhibition[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(18): 1974-1985.
- [17] Ward PS, Lu C, Cross JR, et al. The potential for isocitrate dehydrogenase mutations to produce 2-hydroxyglutarate depends on allele specificity and subcellular compartmentalization[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(6): 3804-3815.
- [18] Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(7): 730-741.
- [19] Losman JA, Kaelin WG, Jr. What a difference a hydroxyl makes: mutant *IDH*, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(8): 836-852.
- [20] Intlekofer AM, Dematteo RG, Venneti S, et al. Hypoxia induces production of L-2-hydroxyglutarate[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(2): 304-311.
- [21] Sasaki M, Knobbe CB, Itsumi M, et al. D-2-hydroxyglutarate produced by mutant *IDH1* perturbs collagen maturation and basement membrane function[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(18): 2038-2049.
- [22] Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 17-30.
- [23] Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2): 339-344.
- [24] Rinaldi M, Caffo M, Minutoli L, et al. ROS and brain gliomas: an overview of potential and innovative therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 984.
- [25] Reitman ZJ, Sinenko SA, Spana EP, et al. Genetic dissection of leukemia-associated *IDH1* and *IDH2* mutants and D-2-hydroxyglutarate in *Drosophila*[J]. *Blood*, 2015, 125(2): 336-345.
- [26] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1136-1152.
- [27] Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): e382-e394.
- [28] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2209-2221.
- [29] Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, et al. *DNMT3A* and *IDH* mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies[J]. *Leukemia*, 2014, 28(9): 1774-1783.
- [30] Molenaar RJ, Radvovitch T, Maciejewski JP, et al. The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 326-341.
- [31] Virijevic M, Karan-Djurasevic T, Marjanovic I, et al. Somatic mutations of isocitrate dehydrogenases 1 and 2 are prognostic and follow-up markers in patients with acute myeloid leukaemia with normal karyotype[J]. *Radiol Oncol*, 2016, 50(4): 385-393.
- [32] Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. *IDH1* and *IDH2* mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with *NPM1* mutation without FLT3 internal tandem duplication[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3636-3643.
- [33] Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. *IDH1* and *IDH2* gene mutations identify

- novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group b study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14): 2348-2355.
- [34] Hewitson KS, Lienard BM, McDonough MA, et al. Structural and mechanistic studies on the inhibition of the hypoxia-inducible transcription factor hydroxylases by tricarboxylic acid cycle intermediates[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(5): 3293-3301.
- [35] Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 α [J]. *Science*, 2009, 324(5924): 261-265.
- [36] Figueroa 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.
- [37] Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, et al. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins[J]. *Nature*, 2006, 439(7078): 811-816.
- [38] Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine[J]. *Science*, 2011, 333(6047): 1300-1303.
- [39] Glass JL, Hassane D, Wouters BJ, et al. Epigenetic identity in AML depends on disruption of nonpromoter regulatory elements and is affected by antagonistic effects of mutations in epigenetic modifiers[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(8): 868-883.
- [40] Kroeze LI, Aslanyan MG, van Rooij A, et al. Characterization of acute myeloid leukemia based on levels of global hydroxymethylation[J]. *Blood*, 2014, 124(7): 1110-1118.
- [41] Chowdhury R, Yeoh KK, Tian YM, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(5): 463-469.
- [42] Duncan CG, Barwick BG, Jin G, et al. A heterozygous *IDH1R132H/WT* mutation induces genome-wide alterations in DNA methylation[J]. *Genome Res*, 2012, 22(12): 2339-2355.
- [43] Inoue S, Li WY, Tseng A, et al. Mutant *IDH1* downregulates ATM and alters DNA repair and sensitivity to DNA damage independent of TET2[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 337-348.
- [44] Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, et al. Enantiomer-specific and paracrine leukemogenicity of mutant *IDH* metabolite 2-hydroxyglutarate[J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1708-1715.
- [45] Black JC, Allen A, van Rechem C, et al. Conserved antagonism between JMJD2A/KDM4A and HP1 γ during cell cycle progression[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(5): 736-748.
- [46] Mallette FA, Mattioli F, Cui G, et al. RNF8- and RNF168-dependent degradation of KDM4A/JMJD2A triggers 53BP1 recruitment to DNA damage sites[J]. *EMBO J*, 2012, 31(8): 1865-1878.
- [47] Mallette FA, Richard S. JMJD2A promotes cellular transformation by blocking cellular senescence through transcriptional repression of the tumor suppressor CHD5[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(5): 1233-1243.
- [48] Su Y, Li X, Ma J, et al. Targeting PI3K, mTOR, ERK, and Bcl-2 signaling network shows superior antileukemic activity against AML *ex vivo*[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 148: 13-26.
- [49] Tabe Y, Tafuri A, Sekihara K, et al. Inhibition of mTOR kinase as a therapeutic target for acute myeloid leukemia[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(7): 705-714.
- [50] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [51] Hirao A, Hoshii T. Mechanistic / mammalian target protein of rapamycin signaling in hematopoietic stem cells and leukemia[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(8): 977-982.
- [52] Chen JY, Lai YS, Tsai HJ, et al. The oncometabolite R-2-hydroxyglutarate activates NF- κ B-dependent tumor-promoting stromal niche for acute myeloid leukemia cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32428.
- [53] Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2017, 31(2): 272-281.
- [54] Boddu P, Borthakur G. Therapeutic targeting of isocitrate dehydrogenase mutant AML[J]. *Exp Opin Investig Drugs*, 2017, 26(5): 525-530.
- [55] Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, et al. Discovery of AG-120 (ivosidenib): a first-in-class mutant *IDH1* inhibitor for the treatment of *IDH1* mutant cancers[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(4): 300-305.
- [56] Boddu P, Borthakur G. Therapeutic targeting of isocitrate dehydrogenase mutant AML[J]. *Exp Opin Invest Drugs*, 2017, 26(5): 525-529.
- [57] Sasine JP, Schiller GJ. Emerging strategies for high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: novel agents and approaches currently in clinical trials[J]. *Blood Rev*, 2015, 29(1): 1-9.
- [58] Stein EM. Enasidenib, a targeted inhibitor of mutant IDH2 proteins for treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(1): 23-40.
- [59] Yen K, Travins J, Wang F, et al. AG-221, a first-in-class therapy targeting acute myeloid leukemia harboring oncogenic *IDH2* mutations[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 478-493.
- [60] Emadi A, Jun SA, Tsukamoto T, et al. Inhibition of glutaminase selectively suppresses the growth of primary acute myeloid leukemia cells with *IDH* mutations[J]. *Exp Hematol*, 2014, 42(4): 247-251.
- [61] Mallette FA, Richard S. JMJD2A promotes cellular transformation by blocking cellular senescence through transcriptional repression of the tumor suppressor CHD5[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(5): 1233-1243.

[收稿日期] 2017-12-20

[本文编辑] 吴 洋