

. 综 述 .

脑胶质瘤 IDH 基因突变的分子机制及其相关靶向治疗的研究进展

胡 平 叶立果 综述 陈谦学 审校

【关键词】脑胶质瘤; IDH; 靶向治疗

【文章编号】1009-153X(2022)05-0405-02

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 39.41; Q 786

胶质瘤是成人中枢神经系统最常见原发性恶性肿瘤,是严重威胁人类健康的常见肿瘤之一。近30年来,胶质瘤的整体治疗效果未有明显改善,尽管进行了强化治疗,但大多数病人在2~10年内死亡^[1],最佳治疗的老年高级别胶质瘤中位生存期为8个月,而次优治疗的中位生存期为4个月^[2]。明确胶质瘤的发病机制、生物学特征和新病因治疗是神经外科领域迫切需要解决的问题。正常的异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是细胞代谢过程中的关键酶,在三羧酸循环中代谢物的合成以及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)产生中起着重要作用。据推测 IDH 基因突变(IDH mutation, mIDH)是胶质瘤发展的始发事件^[3],而 mIDH 产生的蛋白质会阻止正常的细胞分化并促进肿瘤发生。近年来,越来越多的治疗性研究不断展开,其中主要包括谷氨酰胺酶抑制剂、 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)衍生物、免疫疗法等。本文就 mIDH 在胶质瘤中的分子机制及潜在治疗进行综述。

1 IDH 的功能

IDH 家族存在三种同工酶: IDH1 位于细胞质和过氧化物酶体中, IDH2 和 IDH3 位于线粒体中^[4]。正常 IDH 可将异柠檬酸转化为 α -KG, 此过程会产生 CO_2 和 NADPH。NADPH 可维持充足的还原型谷胱甘肽和过氧化物酶毒素库, 以维持氧化还原平衡, 保护细胞免受各种细胞应激物的氧化损伤。同时, NADPH 还参与脂质代谢, 并有助于抵抗脂质氧化过

程中诱导的活性氧的损伤。IDH1/2 产生具有强还原特性的分子, 参与抗氧化应激的保护作用, 与谷胱甘肽和硫氧还蛋白生产系统相互作用, 保护免受脱氧核糖核酸损伤^[5]。对 mIDH 胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM) 进行大规模代谢组学研究发现该突变体可将 NADPH 氧化为 NADP^+ , 生成 2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)^[6]。此外, 还具有催化 α -KG 生成 2-HG 的功能。2-HG 在细胞中的积累促进细胞癌变^[7]。

2 mIDH 在胶质瘤中的生物学作用

2.1 mIDH 促进胶质瘤血管生成 与正常颅内血管相比, 胶质瘤血管异常显示出独特的基因表达特征, 与血管生成因子的高表达有关, 包括血管内皮生长因子、转化生长因子 β_2 和多效蛋白。高浓度 2-HG 可以通过抑制脯氨酰羟化酶(Proline hydroxylase, PH) 和稳定缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF) 促进血管生成。mIDH 型胶质瘤 2-HG 充当 PH 的抑制剂, 导致 HIF1 α 水平降低和与缺氧有关的基因表达降低, 而血管生成相关信号传导增强^[8]。

2.2 mIDH 对胶质瘤免疫微环境的影响 近年来, 越来越多的研究发现 mIDH 在胶质瘤的免疫微环境中发挥着重要的作用。胶质瘤有一定程度的淋巴细胞浸润, 而肿瘤浸润淋巴细胞的存在可预示临床结果。Mohme 等^[9] 研究发现胶质瘤 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润程度与长期存活率相关。而美国癌症基因组图谱研究发现, 毒性 T 淋巴细胞相关基因和干扰素诱导的趋化因子降低 IDH 野生型胶质瘤的发生率^[10]。

2.3 mIDH 促进线粒体过度琥珀酰化 在缺氧条件下, mIDH 型胶质瘤细胞 mIDH1 损害细胞代谢, 导致对氧化线粒体代谢的依赖性增加, 并且无法诱导还原性谷氨酰胺代谢^[11]。研究表明线粒体对 mIDH 型肿瘤生长的重要性, mIDH1 型胶质瘤和表达

IDH1R132H 的肿瘤细胞是超琥珀酰化的,尤其是线粒体,2-HG 可抑制线粒体琥珀酸脱氢酶,通过琥珀酰辅酶 A 积累和过度琥珀酰化而导致线粒体呼吸功能障碍,诱导抗凋亡蛋白积聚在线粒体膜上,导致细胞凋亡抗性。LiF 等^[12]认为去琥珀酰化酶的过表达逆转这些过程并抑制过度琥珀酰化的肿瘤生长。

3 mIDH 型胶质瘤的靶标治疗

3.1 谷氨酰胺酶 (glutaminase, Gln) 抑制剂 Gln 负责将谷氨酰胺转化为谷氨酸,在上调肿瘤细胞生长代谢过程中起着至关重要的作用,被认为是肿瘤治疗的重要靶标。研究表明,小分子 Gln 抑制剂可以降低肿瘤活性,降低 mIDH 型胶质瘤细胞谷氨酸和 α -KG 含量。但有趣的是,尽管 Gln 活性显著下降,但肿瘤生长只是适度下降,表明细胞代谢能够补偿 Gln 抑制作用引起的变化^[13]。因此,Gln 抑制剂与其他治疗策略结合使用时,可能对抑制肿瘤的生长产生协同作用。

3.2 α -KG 衍生物 mIDH1 型胶质瘤的生长与 α -KG 水平降低有关,因此可用额外的 α -KG 来抵消这种生长作用^[14]。mIDH1 减少 α -KG 的形成,增加 HIF1 α 水平,而 HIF1 α 水平的升高可通过 α -KG 衍生物逆转。因此, α -KG 衍生物可作为 mIDH 型胶质瘤的潜在治疗方法。

3.3 免疫疗法 自然杀伤细胞 (natural killer cell, NKC) 对先天免疫系统至关重要,并对肿瘤形成有抑制作用。NKC 对肿瘤细胞的溶解作用是受体与靶细胞的应激诱导性配体相互作用而介导的。mIDH 型胶质瘤细胞由于 2-HG 诱导的基因组甲基化过高而使受体转录沉默,导致相应的配体减少,因此,对 NKC 介导的胶质瘤细胞裂解具有抗性。Schumacher 等^[15]认为地西他滨上调受体的表达可增加胶质瘤细胞对 NKC 介导的细胞毒性的敏感性。

3.4 IDH1 R132H 肽疫苗 Weenink 等^[16]认为 IDH1 R132H 蛋白具有开发特异性疫苗的免疫原性价值。部分 mIDH1 型胶质瘤具有同种型特异性抗体,并显示出针对 mIDH1 蛋白的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) T 细胞反应。Rashidian 等^[17]报道,在新诊断为 IDH1 R132H 恶性胶质瘤的病人中,突变特异性肽疫苗可能是该型肿瘤的一种可行的新型治疗方法。

3.4 异构形式的化学抑制剂 IDH1/2 化学抑制剂以剂量依赖性方式抑制 mIDH1 型胶质瘤 2-HG 的产生,并诱导其细胞分化相关基因的表达^[18]。因此,将小分子设计结合在 mIDH1/2 的活性催化位点内,并

阻止突变蛋白酶将 α -KG 转化为 2-HG 所需的构象变化,这种方法可用于治疗 mIDH 胶质瘤^[19]。

3.5 mIDH 抑制剂 mIDH 抑制剂可防止 2-HG 的积累。Konteatis 等^[20]报道伏立替尼是 mIDH1/2 型胶质瘤的有效口服脑渗透双重抑制剂,在原位胶质瘤小鼠模型中,伏拉西地尼可以穿透几种临床前物种的大脑,并抑制胶质瘤组织 2-HG 的产生。伏拉西地尼代表一种新型的双重 mIDH1/2 抑制剂,临床上用于治疗低级别 mIDH 胶质瘤。

综上所述,mIDH 在胶质瘤形成中的作用是多维的,涉及胶质瘤血管生成、胶质瘤免疫微环境以及胶质瘤线粒体氧化代谢等。针对不同的机制,研发出不同的治疗方法,其中包括 Gln 抑制剂、 α -KG 衍生物、免疫疗法、IDH 1R132H 肽疫苗、异构形式的化学抑制剂、伏立替尼酶抑制剂。但驱动胶质瘤形成和生长的特定异常变化可能在不同类型的胶质瘤中有所差异,这进一步使肿瘤靶标的鉴定变得复杂,而主张胶质瘤个体化治疗的同时,使用多种潜在靶向治疗可能更为有效。

【参考文献】

- [1] Parsons DW, Jones S, Zhang X, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [2] Álvarez de Eulate-Beramendi S, Álvarez-Vega MA, Balbin M, *et al.* Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in the elderly [J]. *Br J Neurosurg*, 2016, 30(3): 330-336.
- [3] Juratli TA, Kirsch M, Robel K, *et al.* IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas [J]. *J Neuro-oncol*, 2012, 108(3): 403-410.
- [4] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [5] 王修成,王新军,曾凡涛. IDH-1 在胶质瘤中的表达及相关因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(22): 2450-2455.
- [6] 茆晨雪,周宏灏,刘昭前. 弥漫性胶质瘤生物标志物的发现及研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(1): 93-98.

(下转第 411 页)