

## 异柠檬酸脱氢酶基因突变治疗的研究进展

林美佳<sup>1,2</sup>, 曾也婷<sup>3</sup>, 王心睿<sup>2,4</sup>, 黄雄飞<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> 福建医科大学基础医学院病理学系, 福州 350004

<sup>2</sup> 国家卫生健康委员会非人灵长类生育调节技术评价重点实验室 (福建省妇幼保健院), 福州 350013

<sup>3</sup> 中国人民解放军联勤保障部队第900医院病理科, 福州 350001

<sup>4</sup> 福建医科大学附属医院福建省妇幼保健院医学研究中心, 福州 350001

<sup>5</sup> 福建医科大学消化道恶性肿瘤教育部重点实验室, 福州 350108

通信作者: 黄雄飞, E-mail: 15705917895@163.com

**【摘要】** 异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 作为三羧酸循环的关键酶, 在细胞能量代谢中发挥重要作用。IDH 基因突变可引起该酶的活性发生改变, 导致大量肿瘤代谢物 2-羟基戊二酸蓄积, 从而引起严重的表观遗传调控紊乱和基因表达失调, 促进肿瘤发生。近年来研究表明, IDH1 和 IDH2 突变与胶质瘤、急性髓系白血病、肝内胆管癌等多种肿瘤的发生发展及其临床治疗具有密切关系。将 IDH 基因突变作为检测胶质瘤、急性髓系白血病、肝内胆管癌等肿瘤发生的分子标志物, 以及靶向药物的开发位点具有重要意义。本文就 IDH 突变机制及其与多种肿瘤发生发展的关系, 以及 IDH 突变治疗在基础研究和药物临床研究中的进展作一综述。

**【关键词】** 异柠檬酸脱氢酶突变; 2-羟基戊二酸; 化疗; 免疫治疗; 靶向治疗

**【中图分类号】** R-1; R730.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)02-0346-07

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2022-0176

## Research Progress of Isocitrate Dehydrogenase Gene Mutation Therapy

LIN Meijia<sup>1,2</sup>, ZENG Yeting<sup>3</sup>, WANG Xinrui<sup>2,4</sup>, HUANG Xiongfei<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China

<sup>2</sup> National Health Commission Key Laboratory of Nonhuman Primate Fertility Regulation Technology Evaluation  
(Fujian Maternity and Child Health Hospital), Fuzhou 350013, China

<sup>3</sup> Department of Pathology, The 900th Hospital of Joint Logistic Support Force, People's Liberation Army, Fuzhou 35001, China

<sup>4</sup> Medical Research Center, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Affiliated Hospital of Fujian Medical University,  
Fuzhou 350001, China

<sup>5</sup> Key Laboratory of Gastrointestinal Malignancy of Ministry of Education, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China

Corresponding author: HUANG Xiongfei, E-mail: 15705917895@163.com

**【Abstract】** Isocitrate dehydrogenase (IDH), a key enzyme in the tricarboxylic acid cycle, plays an important role in cellular energy metabolism. When the IDH gene is mutated, the enzyme activity is altered, resulting in an accumulation of a large amount of the tumor metabolite 2-hydroxyglutaric acid (2-HG), causing severe epigenetic deregulation and dysregulation of gene expression, and promoting tumorigenesis. Recent studies have shown that IDH1 and IDH2 mutations are closely related to the occurrence and development of a variety of

基金项目: 福建省自然科学基金 (2022J01662)

引用本文: 林美佳, 曾也婷, 王心睿, 等. 异柠檬酸脱氢酶基因突变治疗的研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (2): 346-352. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0176.

tumors such as glioma, acute myeloid leukemia (AML) and intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) as well as their clinical treatment. It is of great significance to use IDH gene mutations as molecular indicators for detecting glioma, AML and iCCA tumorigenesis, and developing targeted drugs. This review is focused on the mechanism of IDH mutation, the relationship between mutant IDH and the development of multiple tumors, and the progress of treatment of IDH mutation in basic research and drug clinical trials.

**【Key words】** isocitrate dehydrogenase mutation ; 2-hydroxyglutaric acid ; chemotherapy ; immunotherapy ; targeted therapy

**Funding:** Natural Science Foundation of Fujian Province (2022J01662)

*Med J PUMCH*, 2023,14(2):346-352

异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 1 和 IDH 2 在葡萄糖感知通路、谷氨酰胺代谢、脂肪生成及细胞活性氧调节等生命活动中发挥重要作用<sup>[1]</sup>, 可催化异柠檬酸生成  $\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -Ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH) 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH), 而 NAD (P) H 可维持谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 处于还原状态以抵御细胞氧化反应和线粒体氧化损伤<sup>[2-3]</sup>。野生型 IDH 形成同源二聚体发挥功能, 而突变型 IDH 无法与野生型 IDH 形成二聚体, 催化底物生成  $\alpha$ -KG, 进而产生 2-羟基戊二酸 (2-hydroxyglutaric acid, 2-HG) 这一致癌性代谢产物参与肿瘤发生发展<sup>[4]</sup>。IDH 基因突变较常出现在胶质瘤、急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 和肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) 中<sup>[5-7]</sup>。随着精准医疗及分子病理学等新兴学科的发展, 以 IDH 作为分子靶点的靶向治疗及预后预测具有重要的科研意义和临床应用价值。本文就 IDH 基因突变机制及其在肿瘤治疗中的研究进展作一综述。

## 1 IDH 基因突变及其致癌机制

IDH 是三羧酸循环的关键酶, 可催化异柠檬酸氧化脱羧生成  $\alpha$ -KG 及  $\text{CO}_2$ , 并将氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide,  $\text{NAD}^+$ ) / 氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,  $\text{NADP}^+$ ) ( $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ ) 还原为 NADH/NADPH, 为细胞能量代谢和生物合成提供前体物质<sup>[8]</sup>。IDH 包括 IDH1、IDH2 和 IDH3, 其中 IDH1/IDH2 基因突变可引起  $\alpha$ -KG 减少和 2-HG 生成<sup>[9]</sup>。组蛋白去甲基化酶和 DNA 去甲基化酶 10-11 易位 (ten-eleven translocation, TET) 蛋白是依

赖于  $\alpha$ -KG 的双加氧酶, 参与血管生成、缺氧应激、细胞的成熟分化等生理病理过程<sup>[10]</sup>。2-HG 水平升高可抑制 TET 甲基胞嘧啶双加氧酶 1 活性, 导致 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5mC) 无法转变为 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5hmC), 使 DNA 与组蛋白处于高甲基化状态;  $\alpha$ -KG 减少可促进缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 积聚并激活相关信号通路, 引起下游血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、磷酸甘油酸激酶 (Phosphoglycerate kinase, PGK) 等肿瘤相关基因高表达, 共同促进肿瘤的发生与发展 (图 1)<sup>[11-12]</sup>。

## 2 IDH 基因突变与肿瘤治疗的相关性

目前, 越来越多的研究表明 IDH 基因突变与多种肿瘤发生、发展和预后密切相关。胶质瘤是成人、儿童和青少年最常见的中枢神经系统肿瘤<sup>[13]</sup>。IDH1 突变常见于低级别胶质瘤或继发性胶质母细胞瘤中, 在原发性胶质母细胞瘤中较少见<sup>[14]</sup>。与 IDH1 野生型胶质瘤患者相比, IDH1 突变的胶质瘤患者对放化疗的敏感性更高, 预后更好, 中位总生存期 (median overall survival, mOS) 可延长 16 个月<sup>[15]</sup>。约 20% 的 AML 患者存在 IDH1/2 突变, 与其他肿瘤不同, AML 患者中 IDH2 突变率高于 IDH1<sup>[16]</sup>, 且 IDH 基因突变的亚型不同其预后也不同, IDH1 突变患者预后较差, 而 IDH2 突变患者预后较好<sup>[17]</sup>。iCCA 是起源于胆管上皮的原发性肝内恶性肿瘤<sup>[18]</sup>, 近年来其发病率和死亡率均呈上升趋势<sup>[19]</sup>。约 20% 的 iCCA 患者存在 IDH1 突变, IDH1 R132C 是 iCCA 中最常见的突变位点<sup>[20]</sup>。研究发现, IDH1/2 突变的 iCCA 患者 1、4 和 7 年肿瘤复发率 (分别为 10.5%、45.3% 和 45.3%) 显著低于 IDH 野生型 iCCA 患者 (分别为 41.7%、71.5% 和 81.3%)<sup>[21]</sup>。多项研究显示, 与 IDH 野生型肿瘤相比, IDH 突变型肿

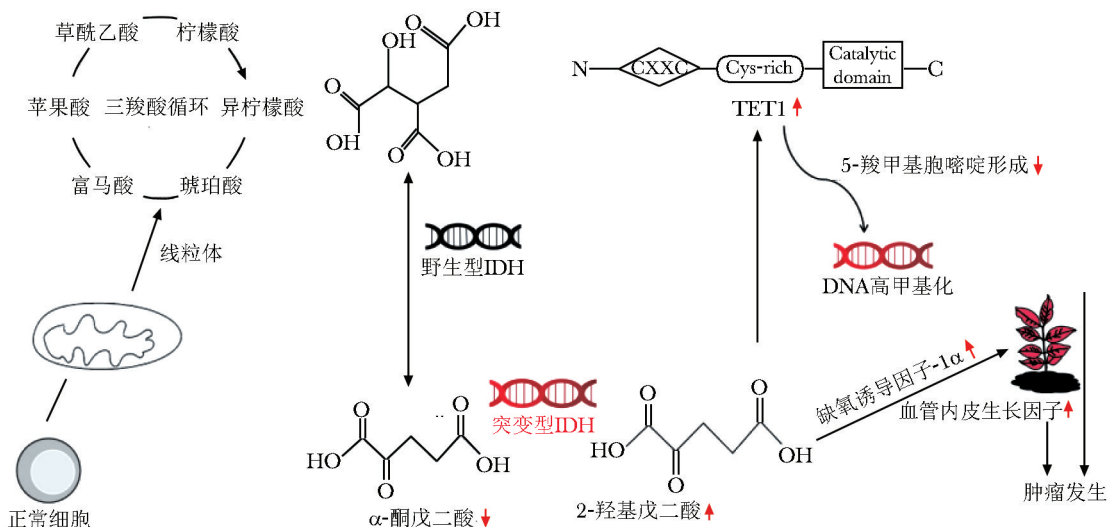


图 1 IDH 基因突变导致肿瘤发生发展的分子机制  
IDH: 异柠檬酸脱氢酶; TET1: 10-11 易位蛋白

瘤通过下调  $\text{NAD}^+$  挽救途径中的烟酸磷酸核糖转移酶 (nicotinic acid phosphoribosyltransferase, Naprt) 活性以降低  $\text{NAD}^+$  水平, 增加 IDH 突变的 iCCA 患者对替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 和聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂 (poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitor, PARPi) 等多种药物的敏感性, 从而改善患者预后<sup>[22-23]</sup>。

### 3 IDH 基因突变相关肿瘤治疗进展

#### 3.1 化疗

目前, IDH 突变的胶质瘤患者首选 TMZ+辅助性 PCV (丙卡巴肼、洛莫司汀、长春新碱) 化疗方案<sup>[24]</sup>。研究发现, 在 2 种 IDH1 R132H 突变胶质瘤模型中, 5-氮杂胞苷单药治疗可抑制肿瘤细胞生长及诱导细胞分化<sup>[25]</sup>。自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞通过激活自然杀伤细胞 2 族成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 受体识别肿瘤细胞上的配体, 从而杀伤肿瘤细胞<sup>[26]</sup>。IDH 突变胶质瘤中 DNA 呈高甲基化状态, 可抑制 NKG2D 配体 UL16BP1 和 UL16BP3 的转录, 使 NK 细胞无法杀伤肿瘤细胞, 从而导致肿瘤发生<sup>[27]</sup>。去甲基化药物 5-氮杂-2-脱氧胞苷作为 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 1 抑制剂, 能诱导 IDH 突变胶质瘤 DNA 低甲基化, 恢复 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤活性, 抑制肿瘤生长。5-氮杂胞苷单药通过抑制 DNMT 活性, 特异性抑制 DNA 和组蛋白高甲基化, 与艾伏尼布作用机制相似。一项艾伏尼布和阿扎胞苷联合治疗

23 例 IDH1 突变 AML 患者的 I/II 期临床试验 (NCT02677922) 显示, 总有效率为 78.3%, 完全缓解率达 60.9%<sup>[28]</sup>。目前, IDH 突变的 iCCA 患者首选吉西他滨+顺铂联合化疗方案, mOS 和中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 分别为 11.7 个月和 8.0 个月<sup>[29]</sup>。

#### 3.2 免疫疗法

免疫疗法主要包括单克隆抗体疗法、疫苗疗法、嵌合抗原受体工程化 T 淋巴细胞疗法和检查点抑制剂疗法<sup>[30-31]</sup>。T 淋巴细胞受体通过识别肿瘤细胞表面的人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 分子, 诱导特异性 T 淋巴细胞应答, 从而发挥抗肿瘤免疫反应<sup>[32]</sup>。一项 IDH1 肽疫苗治疗 IDH1 R132H 突变的 III~IV 级胶质瘤 I 期临床试验 (NCT02454634) 表明, 其可诱导 93.3% 的患者发生免疫应答, 82% 的患者在 2 年内无疾病进展<sup>[33]</sup>。研究表明, 与单独接种 IDH1 肽疫苗相比, 疫苗接种与 IDH 抑制剂联合治疗, 可显著提高 IDH1 R132H 突变胶质瘤小鼠的存活率<sup>[34]</sup>。目前关于程序性死亡 [蛋白] 配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂与 IDH1 R132H 特异性疫苗联合治疗胶质瘤患者的 I 期临床试验 (NCT03893903) 正在进行中。Bunse 等<sup>[35]</sup>发现, 在小鼠胶质瘤模型中, 程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂与 IDH1 抑制剂协同治疗可缩小小鼠肿瘤体积并延长生存时间。目前已有 3 项 PD-1 抑制剂治疗 IDH 突变胶质瘤的临床试验 (NCT03557359、NCT03718767、NCT03925246) 正在开展中, 试验结果尚未公布。

### 3.3 靶向治疗

#### 3.3.1 IDH 抑制剂

IDH 抑制剂通过作用于肿瘤细胞中的 IDH 突变位点, 将 2-HG 浓度降为正常水平, 从而诱导组蛋白和 DNA 去甲基化, 抑制肿瘤生长。根据作用靶点不同, 可将 IDH 抑制剂分为 IDH1 抑制剂、IDH2 抑制剂和 IDH1/2 抑制剂 3 种。

**IDH1 抑制剂:** 艾伏尼布为口服、靶向、小分子针对 IDH1 突变的抑制剂。DiNardo 等<sup>[36]</sup>对 IDH1 突变 AML 患者进行艾伏尼布单药治疗的 I 期临床试验 (NCT02074839) 表明, 在复发或难治性 AML 初治有效的 125 例患者中, 完全缓解或完全缓解伴血液学部分恢复者占 30.4%, 完全缓解率为 21.6%, 总有效率为 41.6%; 7 例未检测到残留的 IDH1 突变, 安全性数据显示, 至少 3 例发生了与治疗相关的不良事件 (adverse event, AE) ( $\geq 3$  级), 包括 QT 间期延长、IDH 分化综合征、贫血、血小板减少和白细胞增多。Mellinghoff 等<sup>[37]</sup>研究发现, 500 mg/d 剂量的艾伏尼布治疗 IDH1 突变晚期胶质瘤可获得良好的安全性, 能够延长疾病控制时间, 减缓无强化肿瘤的生长。Andronesi 等<sup>[38]</sup>的 I 期临床研究结果显示艾伏尼布治疗后 1 周, 2-HG 水平迅速下降 70% (95% CI: 0.043 ~ 0.091,  $P=0.019$ )。一项评估艾伏尼布治疗 IDH1 突变实体瘤的安全性和耐受性 I 期临床试验 (NCT02073994) 表明, 73 例 IDH1 突变晚期胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 接受艾伏尼布 (500 mg/d) 治疗, 结果显示 mPFS 为 3.8 个月, mOS 为 13.8 个月<sup>[39]</sup>; 安全性数据显示, 多数 AE 为 1~2 级, 乏力 (42%)、恶心 (34%)、腹泻 (32%)、腹痛 (27%)、食欲减退 (27%) 和呕吐 (23%) 最为常见, 其中 46 例出现与治疗有关的 AE, 其中 4 例出现 AE ( $\geq 3$  级), 包括疲乏、血磷降低和血碱性磷酸酶升高。另外, 一项国际多中心 III 期临床试验 (NCT02989857) 比较了艾伏尼布与安慰剂治疗不可切除或转移性 IDH1 突变 CCA 患者的结果表明, 与安慰剂组相比, 艾伏尼布组 mPFS 显著延长 (1.4 个月比 2.7 个月)<sup>[40]</sup>; 安全性数据显示, 最常见的 AE ( $\geq 3$  级) 为腹水 (7%), 艾伏尼布组中有 3 例出现与治疗有关的 AE ( $\geq 3$  级), 包括高胆红素血症、黄疸、胸腔积液, 两组均未出现与治疗相关的死亡病例。一项 IDH1 抑制剂 IDH305 治疗 IDH1 突变异种移植瘤的研究表明, 2-HG 浓度降低与疗效存在相关性, 目前已开展相关临床试验<sup>[41]</sup>。IDH1 抑制剂 BAY1436032 能够特异性抑制 2-HG 的生成和集落生长, 并诱导携带

泛 IDH1 多位点突变的 AML 细胞向髓系分化, 目前已开展相关临床试验<sup>[42]</sup>。

**IDH2 抑制剂:** 伊那尼布为口服、可逆、选择性的针对 IDH2 突变的抑制剂, 可促进 AML 成髓细胞分化, 是首个 IDH2 抑制剂, 其在体外与 IDH2 突变体 R140Q、R172S 和 R172K 结合能力高于野生型 IDH2 40 倍, 而对 IDH1 突变体无抑制作用, 于 2017 年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 用于治疗复发/难治性 IDH2 突变 AML<sup>[43]</sup>。一项伊那尼布单药治疗 IDH2 突变 AML 患者的 I/II 期临床试验 (NCT01915498) 显示, 患者的 mOS 为 11.3 个月<sup>[44]</sup>; 安全性数据显示, 与治疗相关的 AE 包括高胆红素血症 (31%)、恶心 (23%)、血细胞减少 (21%)、疲劳 (18%)、食欲下降 (18%) 和皮疹 (18%)。一项伊那尼布 50 ~ 650 mg/d, 每 28 天为一个周期治疗 mIDH2 血液病的 I/II 期临床试验 (NCT01915498) 发现, IDH2-R140 或 IDH2-R172 突变 AML 患者的反应和存活率相似, 患者的 mOS 为 8.8 个月<sup>[45]</sup>, 安全性数据显示, 与治疗相关的 AE ( $\geq 3$  级) 包括高胆红素血症 (10%)、血小板减少 (7%) 和 IDH 分化综合征 (6%)。因此, 新诊断 IDH2 突变 AML 老年患者可从伊那尼布靶向治疗中获益。

**IDH1/2 抑制剂:** 伏昔尼布为口服、高脑渗透性的第二代针对 IDH1/2 突变的双重抑制剂<sup>[46]</sup>。研究发现, 在 IDH 突变胶质瘤的原位模型中, 伏昔尼布可显著抑制肿瘤生长和 2-HG 水平<sup>[47]</sup>。由于突变型 IDH1 与突变型 IDH2 的异构体相互转换已成为 AML 获得性耐药的潜在机制, 因此突变型 IDH1 和突变型 IDH2 的双重抑癌作用优于单-异构体选择性抑癌作用<sup>[9]</sup>。一项多中心、开放标签、I 期、剂量递增的伏昔尼布临床试验 (NCT02481154) 共入组 93 例 IDH1/2 突变晚期实体瘤患者 (包括 52 例胶质瘤), 治疗方案为口服给药、每日 1 次, 每 28 d 为 1 个周期, 直至疾病进展或发生不可接受的毒性, 结果显示, 伏昔尼布在剂量  $< 100$  mg/d 时表现出良好的安全性, 在无强化胶质瘤患者中的 mPFS 为 36.8 个月, 增强型胶质瘤患者的 mPFS 为 3.6 个月, 无强化 IDH1/2 突变胶质瘤患者的耐受性良好<sup>[46]</sup>, 安全性数据显示, 64 例出现与治疗相关的 AE, 其中 29 例出现  $\geq 3$  级 AE [癫痫 (7.7%) 最为常见], 无治疗相关死亡病例。目前, 已开展伏昔尼布 50 mg/d 与安慰剂治疗术后复发的 II 级无强化 IDH 突变胶质瘤患者的临床试验 (NCT04164901)。



### 3.3.2 其他抑制剂

多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂: 其是由 PARP、谷氨酰胺代谢和 Bcl-2 蛋白家族的化合物诱导合成为靶向药物<sup>[48]</sup>。Sulkowski 等<sup>[11]</sup>报道 IDH1/2 突变诱导同源重组 (homologous recombination, HR) 缺陷, 使肿瘤细胞对 PARP 抑制剂高度敏感。临床前研究表明, 药物抑制 PARP 活性可显著提高其他治疗方法的疗效, 包括细胞毒性药物和表观遗传化疗、小分子抑制剂和抗体药物结合物<sup>[49]</sup>。奥拉帕利是一种高效的 PARP 抑制剂, 可提高 CCA 细胞的放射敏感性, 且放射增敏程度与奥拉帕利剂量呈正相关, 奥拉帕利通过抑制 PARP-1、诱导 DNA 损伤和细胞凋亡以增强辐射效应<sup>[50]</sup>。因此, PARP 抑制剂与其他药物联合治疗 IDH 突变型肿瘤, 可改善患者预后。

Bcl-2 抑制剂: IDH1/2 突变的原代人 AML 细胞比 IDH1/2 野生型细胞对 Bcl-2 抑制剂维奈克拉的敏感性更高, 目前在血液系统恶性肿瘤的体外和异种移植模型中已开展相关研究<sup>[51]</sup>。IDH1/2 突变型 AML 细胞通过抑制 2-HG 介导的线粒体电子传递链中的细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome c oxidase, COX) 活性, 降低线粒体在 Bcl-2 抑制剂处理后触发细胞凋亡的阈值, 从而增加其对 Bcl-2 抑制剂的治疗敏感性<sup>[51]</sup>。维奈克拉单药治疗 IDH1/2 突变的复发/难治性 AML 患者中, 4 例完全缓解。维奈克拉和去甲基化药物联合治疗被 FDA 批准用于不能耐受强化化疗的 IDH1/2 突变的老年 AML 患者, 现有研究表明维奈克拉和去甲基化药物联合疗法在治疗 IDH1/2 突变的复发/难治性 AML 患者中取得了良好疗效, 完全缓解或完全缓解伴血液学部分恢复者达 50%, mOS 为 15 个月<sup>[52]</sup>。

## 4 小结与展望

IDH1 和 IDH2 突变发生于各种实体瘤和骨髓恶性肿瘤中。IDH 突变及 2-HG 已成为脑胶质瘤、AML、iCCA 重要的生物标志物, 也是极具希望的治疗靶点。IDH 抑制剂可作用于 IDH 突变位点, 使体内致癌性代谢物 2-HG 减少, 同时诱导组蛋白和 DNA 去甲基化, 抑制肿瘤发展。针对 IDH 突变的靶向药物、免疫治疗有望为 IDH 突变肿瘤的治疗带来新希望。

**作者贡献:** 林美佳负责文献查阅及撰写论文; 黄雄飞

负责论文修改指导; 曾也婷、王心睿负责论文审校。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18: 16-26.
- [2] Biaglow JE, Miller RA. The thioredoxin reductase/thioredoxin system: novel redox targets for cancer therapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4: 6-13.
- [3] Aykin-Burns N, Ahmad IM, Zhu Y, et al. Increased levels of superoxide and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation [J]. *Biochem J*, 2009, 418: 29-37.
- [4] Yang B, Zhong C, Peng Y, et al. Molecular mechanisms of "off-on switch" of activities of human IDH1 by tumor-associated mutation R132H [J]. *Cell Res*, 2010, 20: 1188-1200.
- [5] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme [J]. *Science*, 2008, 321: 1807-1812.
- [6] 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: 1058-1066.
- [7] Moeini A, Sia D, Bardeesy N, et al. Molecular Pathogenesis and Targeted Therapies of Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 291-300.
- [8] Tommasini-Ghelfi S, Murnan K, Kouri FM, et al. Cancer-associated mutation and beyond: The emerging biology of isocitrate dehydrogenases in human disease [J]. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw4543.
- [9] Harding JJ, Lowery MA, Shih AH, et al. Isoform Switching as a Mechanism of Acquired Resistance to Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibition [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8: 1540-1547.
- [10] 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: 553-567.
- [11] Sulkowski PL, Corso CD, Robinson ND, et al. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaa2463.
- [12] Schvartzman JM, Reuter VP, Koche RP, et al. 2-hydroxyglutarate inhibits MyoD-mediated differentiation by preventing H3K9 demethylation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2019, 116: 12851-12856.
- [13] Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults [J]. *Lancet*, 2018, 392: 432-446.
- [14] Su YT, Phan FP, Wu J. Perspectives on IDH Mutation in Diffuse Gliomas [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4: 605-607.
- [15] Huang RY, Young RJ, Ellingson BM, et al. Volumetric analysis of IDH-mutant lower-grade glioma: a natural history study of tumor growth rates before and after treatment [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22: 1822-1830.
- [16] Molenaar RJ, Radivoyevitch T, Nagata Y, et al. IDH1/2 Mutations Sensitize Acute Myeloid Leukemia to PARP Inhibition and This Is Reversed by IDH1/2-Mutant Inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 1705-1715.
- [17] Xu Q, Li Y, Lv N, et al. Correlation between isocitrate dehydrogenase gene aberrations and prognosis of patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 4511-4522.
- [18] Haga H, Patel T. Molecular diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22: 114-123.
- [19] Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the US: Intrahepatic Disease on the Rise [J]. *Oncologist*, 2016, 21: 594-599.
- [20] Bai X, Zhang H, Zhou Y, et al. Ten-Eleven Translocation 1 Promotes Malignant Progression of Cholangiocarcinoma With Wild-Type Isocitrate Dehydrogenase 1 [J]. *Hepatology*, 2021, 73: 1747-1763.
- [21] 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: 3091-3100.
- [22] Tateishi K, Wakimoto H, Iafrate AJ, et al. Extreme Vulnerability of IDH1 Mutant Cancers to NAD<sup>+</sup> Depletion [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28: 773-784.
- [23] Nagashima H, Lee CK, Tateishi K, et al. Poly (ADP-ribose) Glycohydrolase Inhibition Sequesters NAD (+) to Potentiate the Metabolic Lethality of Alkylating Chemotherapy in IDH-Mutant Tumor Cells [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10: 1672-1689.
- [24] McDuff SGR, Dietrich J, Atkins KM, et al. Radiation and chemotherapy for high-risk lower grade gliomas: Choosing between temozolomide and PCV [J]. *Cancer Med*, 2020, 9: 3-11.
- [25] Yamashita AS, da Costa Rosa M, Borodovsky A, et al. Demethylation and epigenetic modification with 5-azacytidine reduces IDH1 mutant glioma growth in combination with temozolomide [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21: 189-200.
- [26] Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 781-790.
- [27] Zhang X, Kim WJ, Rao AV, et al. In vivo efficacy of decitabine as a natural killer cell-mediated immunotherapy against isocitrate dehydrogenase mutant gliomas [J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 52: E3.
- [28] DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 57-65.
- [29] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1273-1281.
- [30] Yang X, Wang J. Precision therapy for acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 3.
- [31] Wang SS, Bandopadhyay P, Jenkins MR. Towards Immunotherapy for Pediatric Brain Tumors [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40: 748-761.
- [32] Roerden M, Nelde A, Walz JS. Neoantigens in Hematological Malignancies-Ultimate Targets for Immunotherapy? [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3004.
- [33] Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma [J]. *Nature*, 2021, 592: 463-468.
- [34] Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8<sup>+</sup> T cell accumulation in gliomas [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127: 1425-1437.
- [35] Bunse L, Pusch S, Bunse T, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R) -2-hydroxyglutarate [J]. *Nat Med*, 2018, 24: 1192-1203.
- [36] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 2386-2398.
- [37] Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 3398-3406.
- [38] Andronesi OC, Arrillaga-Romany IC, Ly KI, et al. Pharmacodynamics of mutant-IDH1 inhibitors in glioma patients probed by in vivo 3D MRS imaging of 2- hydroxyglutarate [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1474.
- [39] Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4: 711-720.

- [40] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 796-807.
- [41] Cho YS, Levell JR, Liu G, et al. Discovery and Evaluation of Clinical Candidate IDH305, a Brain Penetrant Mutant IDH1 Inhibitor [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8: 1116-1121.
- [42] Chaturvedi A, Herbst L, Pusch S, et al. Pan-mutant-IDH1 inhibitor BAY1436032 is highly effective against human IDH1 mutant acute myeloid leukemia in vivo [J]. *Leukemia*, 2017, 31: 2020-2028.
- [43] Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, et al. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2; Analysis of a Phase 1/2 Study [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 1106-1110.
- [44] Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33: 2575-2584.
- [45] Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib [J]. *Blood*, 2019, 133: 676-687.
- [46] Mellinger IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 4491-4499.
- [47] Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, et al. Vorasidenib (AG-881): A First-in-Class, Brain-Penetrant Dual Inhibitor of Mutant IDH1 and 2 for Treatment of Glioma [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11: 101-107.
- [48] Karpel-Massler G, Nguyen TTT, Shang E, et al. Novel IDH1-Targeted Glioma Therapies [J]. *CNS Drugs*, 2019, 33: 1155-1166.
- [49] Fritz C, Portwood SM, Przespolewski A, et al. PARP goes the weasel! Emerging role of PARP inhibitors in acute leukemias [J]. *Blood Rev*, 2021, 45: 100696.
- [50] Mao Y, Huang X, Shuang Z, et al. PARP inhibitor olaparib sensitizes cholangiocarcinoma cells to radiation [J]. *Cancer Med*, 2018, 7: 1285-1296.
- [51] Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia [J]. *Nat Med*, 2015, 21: 178-184.
- [52] Morsia E, McCullough K, Joshi M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95: 1511-1521.

(收稿: 2022-04-03 录用: 2022-09-07 在线: 2022-12-30)

(本文编辑: 李慧文)