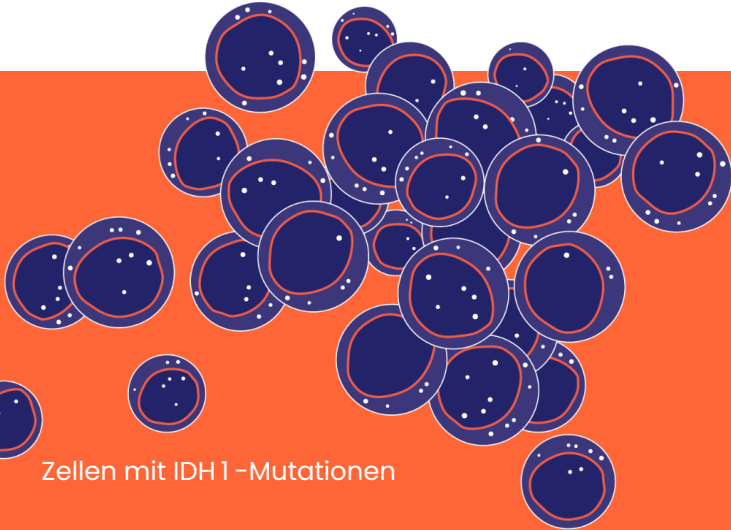


Normale Ausdifferenzierung von Zellen



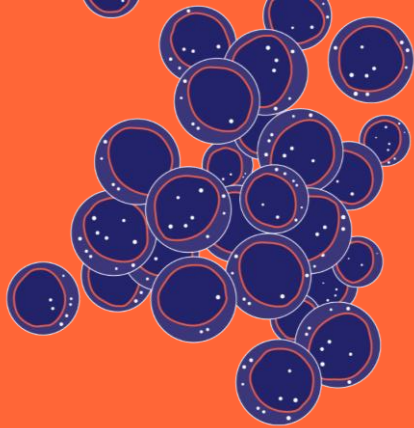
IDH1 - MUTATIONEN

Isocitrat -Dehydrogenase -1 -Mutationen (mIDH1)
und ihre Rolle bei mIDH1 - Tumoren



Zellen mit IDH1 - Mutationen

SERVIER 
moved by you



IDH 1 IM ÜBERBLICK

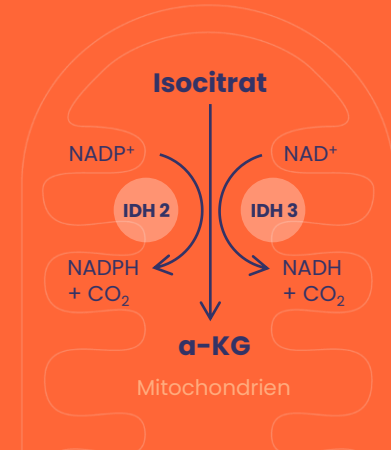
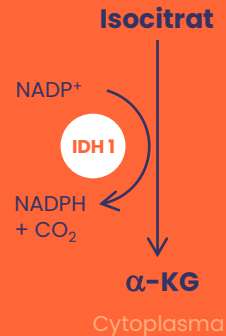
- Die **Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1)** ist ein metabolisches Enzym im Cytoplasma, das dabei hilft, Energie aus Glukose und anderen Metaboliten zu gewinnen.¹
- Eine **Mutation des IDH1 Enzyms (mIDH1)** kommt bei verschiedenen hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren vor.^{1,2}
- mIDH1 produziert hohe Spiegel des **Onkometaboliten 2-HG** (2-Hydroxyglutarat).¹⁻⁵
- Dies führt zu einem veränderten **Methylierungsmuster**, wodurch die normale **Ausdifferenzierung** der Zelle verhindert wird.⁶⁻⁸

Während normale Zellen einen Prozess der Reifung durchlaufen, blockiert mIDH1 die Ausdifferenzierung der Zelle, was zu einer Akkumulation von unreifen Zellen und zur Tumorbildung führen kann.

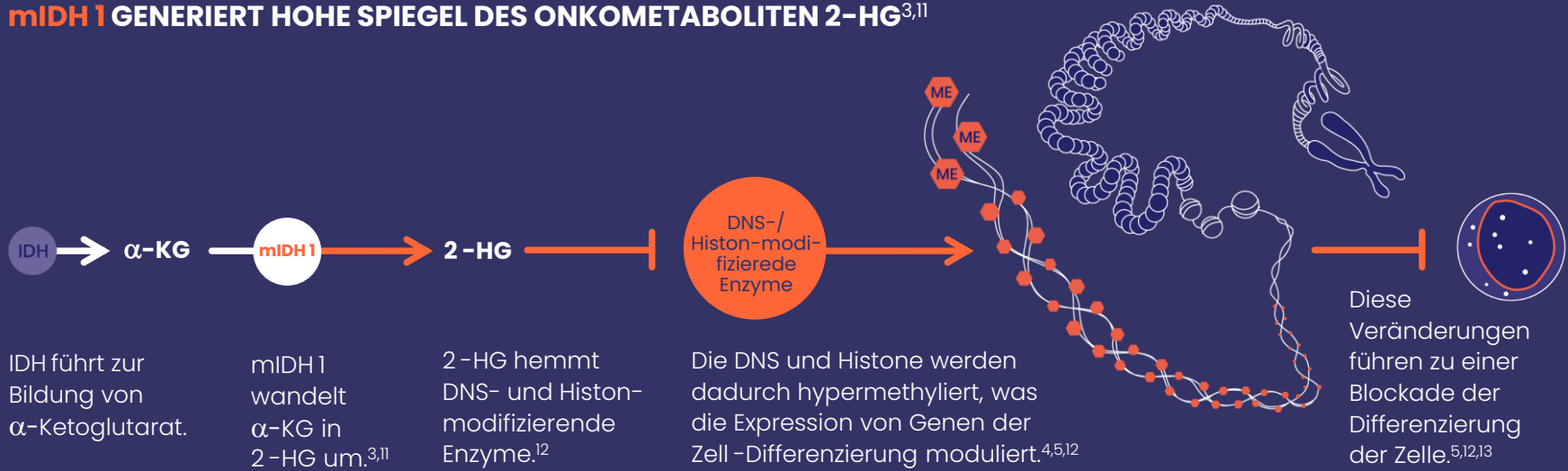
DIE ROLLE VON IDH IM METABOLISMUS DER ZELLE^{1,3}

IDH -Enzyme wandeln Isocitrat in den Metaboliten **α -Ketoglutarat (α -KG)** um.¹

α -KG wird für die **Regulation** der DNS-/Histon -Methylierung und der Genexpression benötigt und beeinflusst so auch die Fähigkeit zur Ausdifferenzierung der Zelle.^{1,9,10}



mIDH1 GENERIERT HOHE SPIEGEL DES ONKOMETABOLITEN 2-HG^{3,11}



IDH führt zur Bildung von α -Ketoglutarat.

mIDH1 wandelt α -KG in 2-HG um.^{3,11}

2-HG hemmt DNS- und Histon-modifizierende Enzyme.¹²

Die DNS und Histone werden dadurch hypermethyliert, was die Expression von Genen der Zell-Differenzierung moduliert.^{4,5,12}

Diese Veränderungen führen zu einer Blockade der Differenzierung der Zelle.^{5,12,13}

TUMORE MIT IDH -MUTATIONEN^{#,1,14-18}

Akute Myeloische Leukämie

~ 20 % der Patient*innen

Myelodysplastisches Syndrom / Myeloproliferative Neoplasie

~ 6 -9 % der Patient*innen

Angioimmunoblastische T-Zell -Lymphome

~ 30 % der Patient*innen

Intrahepatische Cholangio-Karzinome

~ 20 % der Patient*innen

Chondrosarkome

~ 50 -60 % der Patient*innen

Low-grade Gliome und sekundäre Glioblastome

~ 80 % der Patient*innen

#IDH1, IDH2

NACHWEIS VON IDH 1 -MUTATIONEN BEI HÄMATOLOGISCHEN NEOPLASIEN UND SOLIDEN TUMOREN VORTEILHAFT

IDH 1 -Mutationen treten bei hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren auf:

- bei ~ **10 %** der Patient*innen mit einer **AML**^{21,22}
- bei ~ **14 %** der Patient*innen mit einem **Cholangio-Karzinom**^{19,20,23}

» **Der molekulare Nachweis kann helfen,
Patient*innen zu identifizieren.**

**TESTEN SIE IHRE PATIENT*INNEN
AUF IDH 1 -MUTATIONEN!**

1 Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer Discov.* 2013;3(7):730-741. 2 Schenkein DP. Exploring the pathway: IDH mutations and metabolic dysregulation in cancer cells: a novel therapeutic target. Available at: <https://amasco.org/exploring-pathway-idh-mutations-and-metabolic-dys-regulation-cancer-cells-novel-therapeutic-target-0>. Accessed September 17, 2015. 3 Reitman ZJ, Jin G, Daróly ED. Profiling the effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations on the cellular metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(8):3270-3275. 4 Ward PS, Patel J, Wise DR. The common features of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzymatic activity that converts α -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17(3):225-234. 5 Figueroa ME, Wahab OA, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell.* 2010;18(6):553-567. 6 Kernytzky A, Wang F, Hansen E, et al. IDH mutation-induced histone and DNA hypermethylation is progressively reversed by small-molecule inhibition. *Blood.* 2015;125(2):296-303. 7 Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science.* 2013;340(6132):626-630. 8 Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science.* 2013;340(6132):622-626. 9 Heuster M, Maria Araujo Cruz M, Goparaju R, Chaturvedi A. Enigmas of IDH mutations in hematology/oncology. *Exp Hematol.* 2015;43(8):685-697. 10 Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner. *Science.* 2009;324(5929):930-935. 11 Liu X, Ling ZQ. Role of isocitrate dehydrogenase 1/2 (IDH 1/2) gene mutations in human tumors. *Histol Histopathol.* 2015;30(10):1155-1160. 12 Cardaci S, Ciriolo MR. TCA cycle defects and cancer: when metabolism tunes redox state. *Int J Cell Biol.* 2012;2012:161837. 13 Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012;483(7390):479-483. 14 Molenaar RJ, Radivoyevitch T, Maciejewski JP, et al. The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1846(2):326-341. 15 Traina F, Visconte V, Elson P, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related acute leukemias. *Haematologica.* 2010;95(10):1623-1627. 17 Kerr DA, Lopez HU, Deshpande V, et al. Molecular distinction of chondrosarcoma from chondroblastic osteosarcoma through IDH1/2 mutations. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(6):787-795. 18 Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345. doi: 10.1007/s11910-013-0345-4. 19 Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist.* 2012;17(1):72-79. 20 Grassian AR, Pagliarini R, Chiang DY. Mutations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(3):295-302. 21 Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-1152. 22 Mc Kenney AS, Levine RL. Isocitrate dehydrogenase mutations in leukemia. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3672-3677. 23 Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2022; S0168-8278(22)03328-1.

SERVIER
moved by you