

BESTIMMUNG DES *IDH1*-MUTATIONSSTATUS

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das Gen *IDH1* (Abk. für Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic) ist auf Chromosom 2 lokalisiert und kodiert für ein 414 Aminosäuren-Protein, eine Oxidoreduktase, die Redoxreaktionen (entsprechend der Gleichung $A + B \rightarrow A + B'$) katalysiert. Konkret wird die Umwandlung von Isocitrat in α -Ketoglutarat (α KG) katalysiert und dabei NADP zu NADPH reduziert. Mehrere präklinische Modelle haben Hinweise auf das onkogene Potenzial von *IDH1*-Mutationen geliefert, die z.B. epigenetische Regulationen, die Differenzierung von Krebszellen und den Stoffwechsel verändern können. Abhängig von den damit verbundenen genomischen Aberrationen und dem zellulären Kontext reicht das onkogene Potenzial von *IDH1*-Mutationen von einem initiierenden Ereignis, welches die Transformation fördert, bis hin zu einem sekundären onkogenen Ereignis, das Krebszellen einen selektiven Wachstumsvorteil verschafft. Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien haben gezeigt, dass die Hemmung von *IDH1*-mutierten Enzymen den intrazellulären D-2-Hydroxyglutarat-Spiegel senkt, epigenetische Dysregulation umkehren kann und die Differenzierungsblockade aufheben kann.

INDIKATION

Die Bestimmung des *IDH1*-Mutationsstatus ist unter anderem wichtig bei der Behandlung von Patienten mit Cholangiokarzinomen, Chondrosarkomen, niedriggradigen Gliomen und sekundären Glioblastomen (GBM). Hierbei wird untersucht, ob es im *IDH1*-Gen im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen gekommen ist oder nicht.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *IDH1*-Mutationsanalyse kann an Tumormaterial durchgeführt werden, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial.

NACHWEISMETHODE

Ausgehend von Schnittpräparaten dieses Materials auf Glasobjektträgern kann der Pathologe Bereiche mit einem hohen Anteil an Tumorzellen anzeichnen, die für die Isolation der DNA in ein Gefäß überführt werden. Mit Hilfe der sogenannten PCR-Technik lassen sich dann aus der genomischen DNA die relevanten Bereiche des *IDH1*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut wird das relevante Exon 4 (mit Kodon 132) des *IDH1*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

LITERATUR

Abou-Alfa GK et al. (2020): The Lancet Oncology. 21: 796-807. Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.

Lowery MA et al. (2019): The Lancet. 4:711-720. Safety and activity of ivosidenib in patients with *IDH1*-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study.

Figuroa ME et al. (2010): Cancer Cell. 18: 553-567. *IDH1* and *IDH2* mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. Leukemic *IDH1* and *IDH2* Mutations Result in a Hypermethylation Phenotype, Disrupt TET2 Function, and Impair Hematopoietic Differentiation.