

Isocitrato deshidrogenasa (IDH)

Es una enzima importante del metabolismo de los carbohidratos participante en el ciclo de Krebs que cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato en 2-oxoglutarato.

La IDH es dependiente del NAD⁺ o NADP⁺. En los eucariotas existen al menos tres isozimas de la IDH.

IDH1 - Isocitrato deshidrogenasa dependiente del NADP⁺ citoplasmática, EC 1.1.1.42 .

IDH2 - Isocitrato deshidrogenasa dependiente del NADP⁺ mitocondrial, EC 1.1.1.42 .

IDH3 - Isocitrato deshidrogenasa dependiente del NAD⁺, EC 1.1.1.41 , en los humanos formada por las subunidades alfa, beta y gamma.

Importancia en Neurocirugía

Los gliomas con mutación IDH tienen mejor pronóstico que los casos con wt-IDH.

El status de IDH puede incluso tener mayor peso pronóstico que el grado histológico; por ejemplo, los astrocitomas anaplásicos (grado III) con wt-IDH se comportan peor que los GB (grado IV) con mut-IDH.

El estudio de IDH es pues muy útil y se realiza mediante inmunohistoquímica, aunque la conexión entre IDH y gliomas se descubrió en perfiles de expresión génica.

Estos hallazgos anuncian cambios significativos en los informes neuropatológicos, que según las directrices de Haarlem deben constar de 4 capas: (1) diagnóstico integrado, (2) clasificación histológica, (3) grado de la OMS y (4) información molecular.

La arginina 132 (R132) mutación de la isocitrato deshidrogenasa -1 (IDH1 (R132)) resulta en la producción de 2-hidroxiglutarato (2-HG) y se asocia con un mejor pronóstico en comparación con el tipo salvaje (WT) en pacientes con glioma. La mayoría de los de menor grado IDH1 gliomas expresan (R132), mientras que esta mutación es rara en los gliomas de grado IV.

Los pacientes con astrocitomas anaplásicos que carecen de una mutación IDH1 experimentan un peor pronóstico que aquellos con glioblastomas con mutación IDH1 (von Deimling y col., 2011).

Las mutaciones heterocigotas del gen que codifica la isocitrato deshidrogenasa (IDH) ocurren con relativa frecuencia en los [gliomas](#); sin embargo, su relevancia durante el desarrollo tumoral es desconocida.

Varios grupos independientes han demostrado el papel que tienen las mutaciones del gen IDH1/2 como marcador pronóstico favorable, especialmente para los pacientes con [gliomas de bajo grado](#) y con [glioblastomas](#) secundarios que presentan un patrón oligodendroglial (Kamoshima y col., 2012).

Se encuentran con frecuencia en los gliomas de grado II y III.

Los astrocitomas grado II con estas mutaciones ocurren sobre todo en tumores infiltrantes en el lóbulo

frontal y se asocia frecuentemente con convulsiones como síntoma inicial (Stockhammer y col., 2012).

Estas alteraciones genéticas se aprecian de forma muy temprana en la gliomagenesis y predicen el resultado favorable en los pacientes con **gliomas de alto grado**. A pesar de la evolución de los estudios sobre este tema, el mecanismo subyacente de las mutaciones IDH1 / 2 sigue siendo desconocida (Shibahara y col., 2011).

El descubrimiento de las mutaciones isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 / 2) ha permitido dividir el glioma grado III, siendo el subgrupo portador de estas mutaciones de peor pronóstico (Shibahara y col., 2011).

Aunque los glioblastomas con esta mutación podrían tener un pronóstico favorable queda limitado si se considera la edad, la puntuación KPS preoperatoria, la extensión de la resección, quimioterapia TMZ, y Ki-67, lo que podría limitar su poder pronóstico de la población china en el futuro (Yan y col., 2012).

Estas alteraciones provocan una pérdida en la afinidad de la enzima por el sustrato, inhibiendo la actividad de la isoforma silvestre de la IDH1 a través de la formación de heterodímeros inactivos.

La expresión forzada de la mutación IDH1/2 en cultivos celulares reduce la formación del producto de la enzima, el α -ketoglutarato (α -KG), e incrementa los niveles del factor inducido por la hipoxia tipo 1 (HIF-1 α , un elemento de transcripción que facilita el crecimiento tumoral en presencia de bajas concentraciones de oxígeno, hallazgo regulado en parte por el α -KG).

La expresión del HIF-1 α suele ser mayor entre los gliomas portadores de la mutación IDH, en los que la vía de señalización del HIF está implicada en su progresión.

Los estudios de mutaciones IDH1 / 2 han proporcionado ideas mecanicistas en la tumorigénesis y posibles vías de intervención terapéutica. El estudio de estas mutaciones podría permitir mejorar las estrategias terapéuticas (Borodovsky y col., 2011).

El 2-hidroxiglutarato (2-HG) es un oncometabolito involucrado en la gliomagenesis que ha sido identificado como un producto aberrante de la isocitrato deshidrogenasa (IDH)-mutado de los tumores gliales. Recientes estudios de genómica han demostrado que la mutación heterocigota de los genes IDH 1 y 2, presente en hasta un 86% de los gliomas de grado II, se asocia con un resultado favorable. La resonancia magnética podría detectar la presencia de 2-HG en pacientes con glioma. Este enfoque podría tener implicaciones valiosas para el diagnóstico, pronóstico y estratificación de los tumores cerebrales, así como para el seguimiento del tratamiento en pacientes con glioma (Metellus y Figarella-Branger, 2012).

Bibliografía

Borodovsky, Alexandra, Meghan J Seltzer, and Gregory J Riggins. 2011. "Altered cancer cell metabolism in gliomas with mutant IDH1 or IDH2." *Current Opinion in Oncology* (November 9). doi:10.1097/CCO.0b013e32834d816a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080945>.

Kamoshima, Yuuta, Hiroaki Motegi, Shunsuke Terasaka, Hiroyuki Kobayashi, Shigeru Yamaguchi, Junichi Murata, Shinya Tanaka, and Kiyohiro Houkin. 2012. "[Analyses of IDH1 Mutation and MGMT Promoter Methylation Status for 5 Cases of Long-term Survivors with Glioblastoma]." *No Shinkei Geka. Neurological Surgery* 40 (2) (February): 129-135.

Metellus, Philippe, and Dominique Figarella-Branger. 2012. "Magnetic resonance metabolic imaging of glioma." *Science Translational Medicine* 4 (116) (January 11): 116ps1. doi:10.1126/scitranslmed.3003591.

Shibahara, Ichiyo, Yukihiko Sonoda, Masayuki Kanamori, Ryuta Saito, Toshihiro Kumabe, y Teiji Tominaga. 2011. «New insights into glioma classification based on isocitrate dehydrogenase 1 and 2 gene status». *Brain Tumor Pathology* (Julio 7). doi:10.1007/s10014-011-0050-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735252>.

Shibahara, I. et al., 2011. IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas. *International Journal of Clinical Oncology / Japan Society of Clinical Oncology*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971842> [Accedido Octubre 7, 2011].

Stockhammer, Florian, Martin Misch, Hans-Joachim Helms, Ulrike Lengler, Friedrich Prall, Andreas von Deimling, and Christian Hartmann. 2012. "IDH1/2 Mutations in WHO Grade II Astrocytomas Associated with Localization and Seizure as the Initial Symptom." *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association* (January 2). doi:10.1016/j.seizure.2011.12.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22217666>.

von Deimling a, Korshunov a, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAf fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol* 2011;21:74-87.

Yan, Wei, Wei Zhang, Gan You, Zhaoshi Bao, Yongzhi Wang, Yanwei Liu, Chunsheng Kang, Yongping You, Lei Wang, and Tao Jiang. 2012. "Correlation of IDH1 Mutation with Clinicopathologic Factors and Prognosis in Primary Glioblastoma: A Report of 118 Patients from China." *PloS One* 7 (1): e30339. doi:10.1371/journal.pone.0030339.

From:

<http://www.neurocirugiacontemporanea.com/> - **Neurocirugía Contemporánea ISSN 1988-2661**

Permanent link:

http://www.neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=isocitrato_deshidrogenasa

Last update: **2019/09/26 22:20**

