

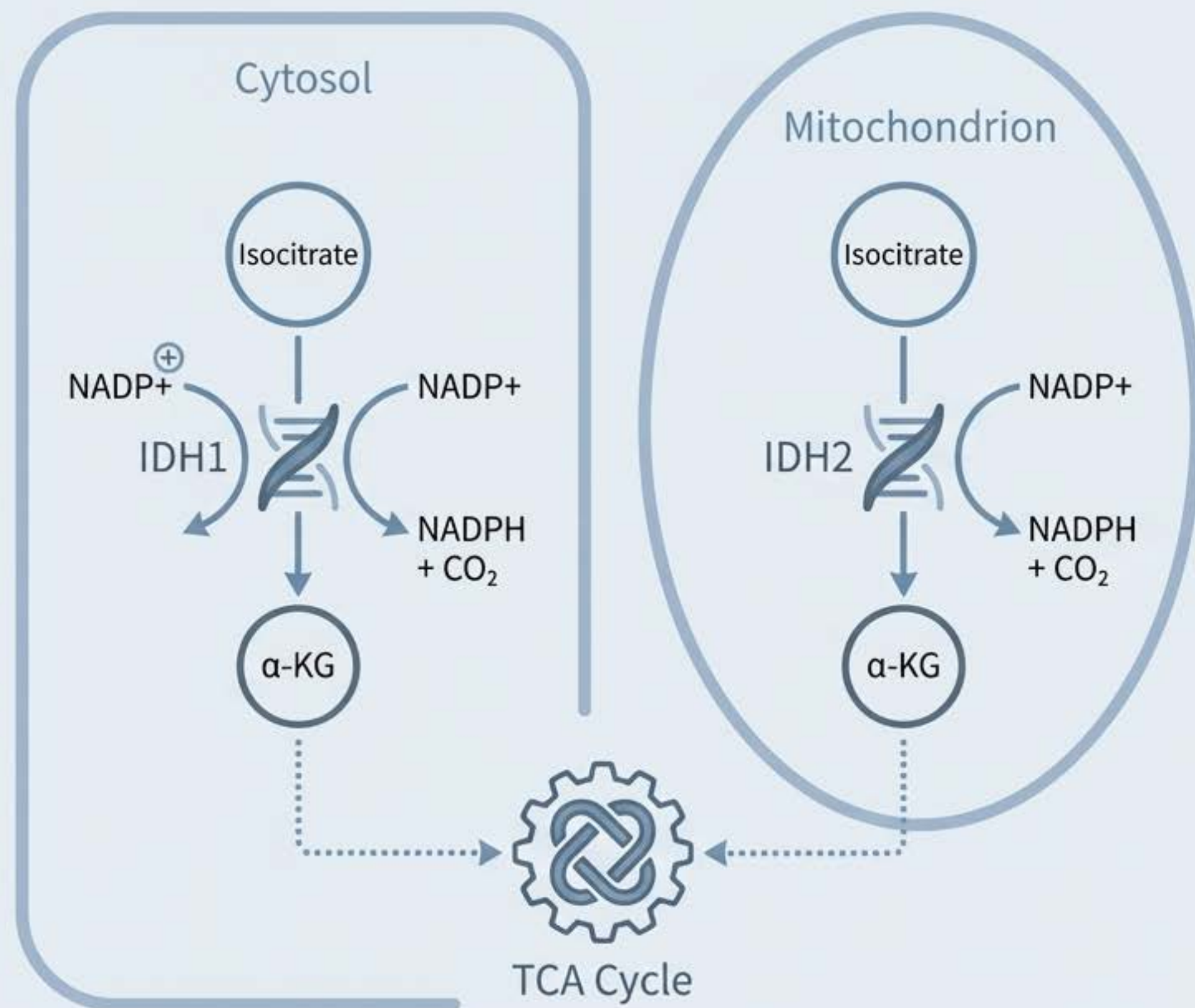


撥亂反正：IDH抑制劑的發現 與標靶治療新紀元

深入解析Ivosidenib作用機轉與發展里程碑

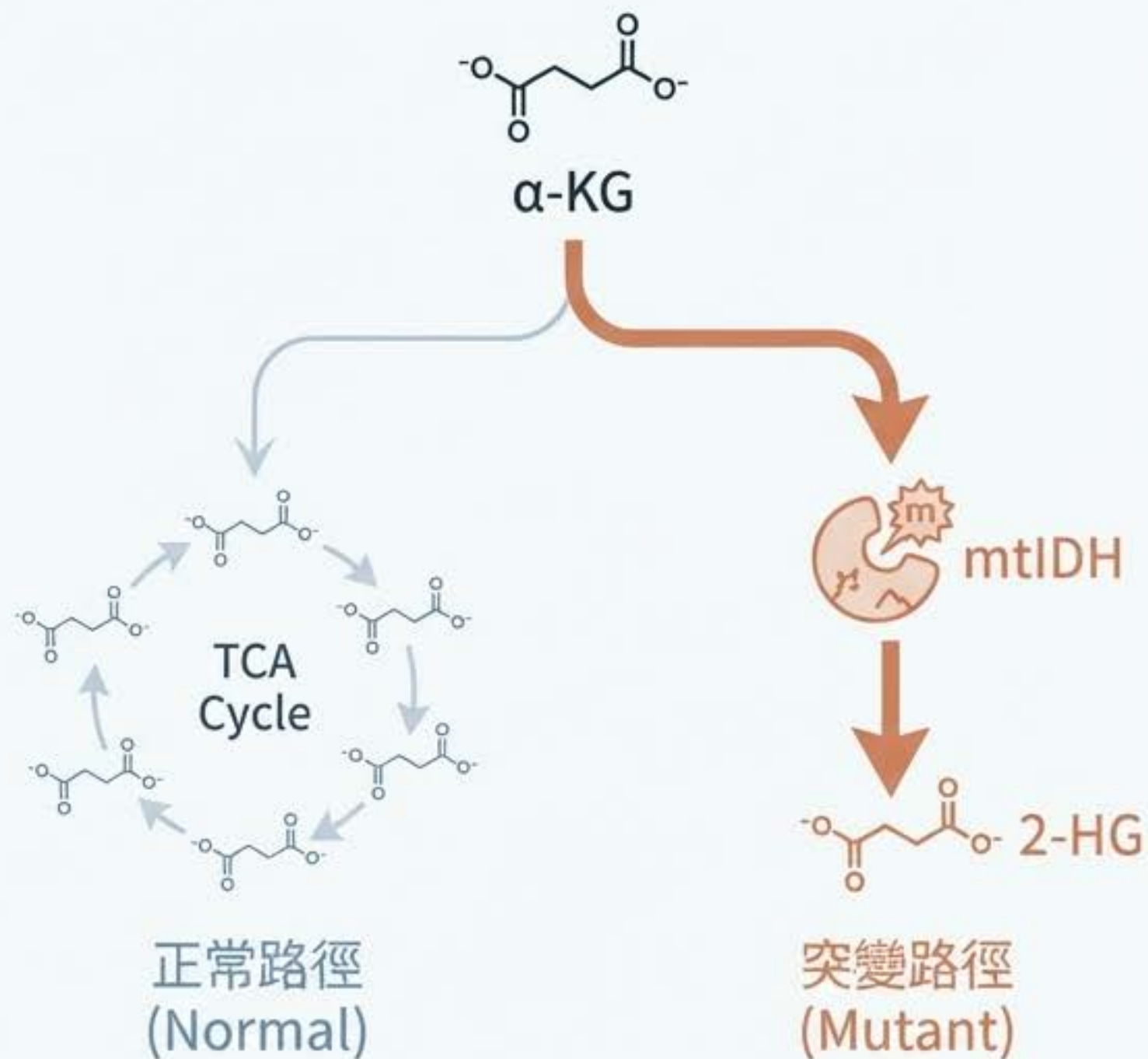
細胞的平衡： IDH的生理角色

- Isocitrate Dehydrogenase (IDH) 是細胞內關鍵的代謝酵素。
- 在正常生理狀況下，IDH負責將 Isocitrate 轉化為 α -ketoglutarate (α -KG)。
- 此反應需要輔酶 NADP^+ 的參與。
- α -KG 是三羧酸循環 (TCA cycle) 的重要中間產物，維持細胞正常的能量供應。



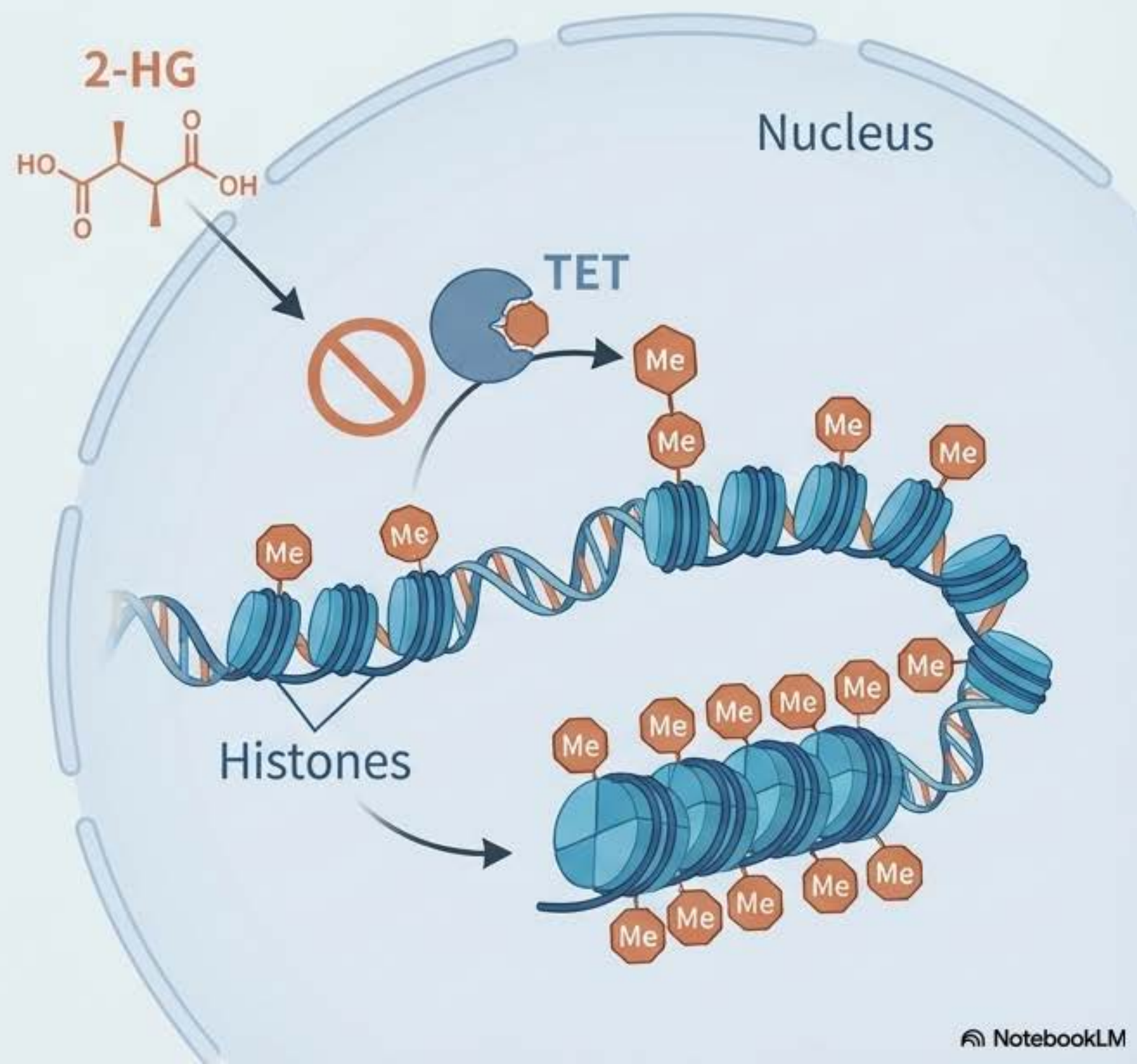
失衡的開端：IDH突變與 致癌代謝物 2-HG

- 特定的IDH基因突變 (如 IDH1-R132) 會導致酵素獲得一種全新的、異常的催化活性 (Neomorphic Activity)。
- 突變型IDH (mtIDH) 不再正常催化 Isocitrate，反而會將 α -KG 進一步還原成一種「致癌代謝物」(Oncometabolite)。
- 這個分子被命名為 2-hydroxyglutarate (2-HG)。
- **核心概念**：這是一種「功能增益型突變 (Gain-of-function mutation)」，創造了細胞內不存在的有害物質。



連鎖效應：2-HG如何綁架細胞的表觀遺傳

- 2-HG 的結構與 α -KG 相似，因此會競爭性地抑制多種依賴 α -KG 的雙加氧酶 (α -KG dependent dioxygenases)。
- 主要影響：
 - 抑制TET酵素: 導致DNA去甲基化過程受阻，造成全基因組的高度甲基化 (DNA Hypermethylation)。
 - 抑制KDM酵素: 導致組織蛋白去甲基化受阻，改變染色質結構。
- 最終結果: 這些表觀遺傳的異常會阻礙細胞正常分化，並促進腫瘤形成。



全面性的破壞：2-HG的其他致癌途徑

除了表觀遺傳調控，2-HG 也會抑制其他重要酵素，造成多重影響：



抑制羥化酶 (Hydroxylases)：影響膠原蛋白成熟，並透過穩定HIF-1 α 來促進缺氧反應。



抑制ALKBH家族蛋白：阻礙DNA和RNA的修復，大幅增加基因突變的風險。

與IDH突變相關的癌症：

神經膠質瘤 (Glioma)

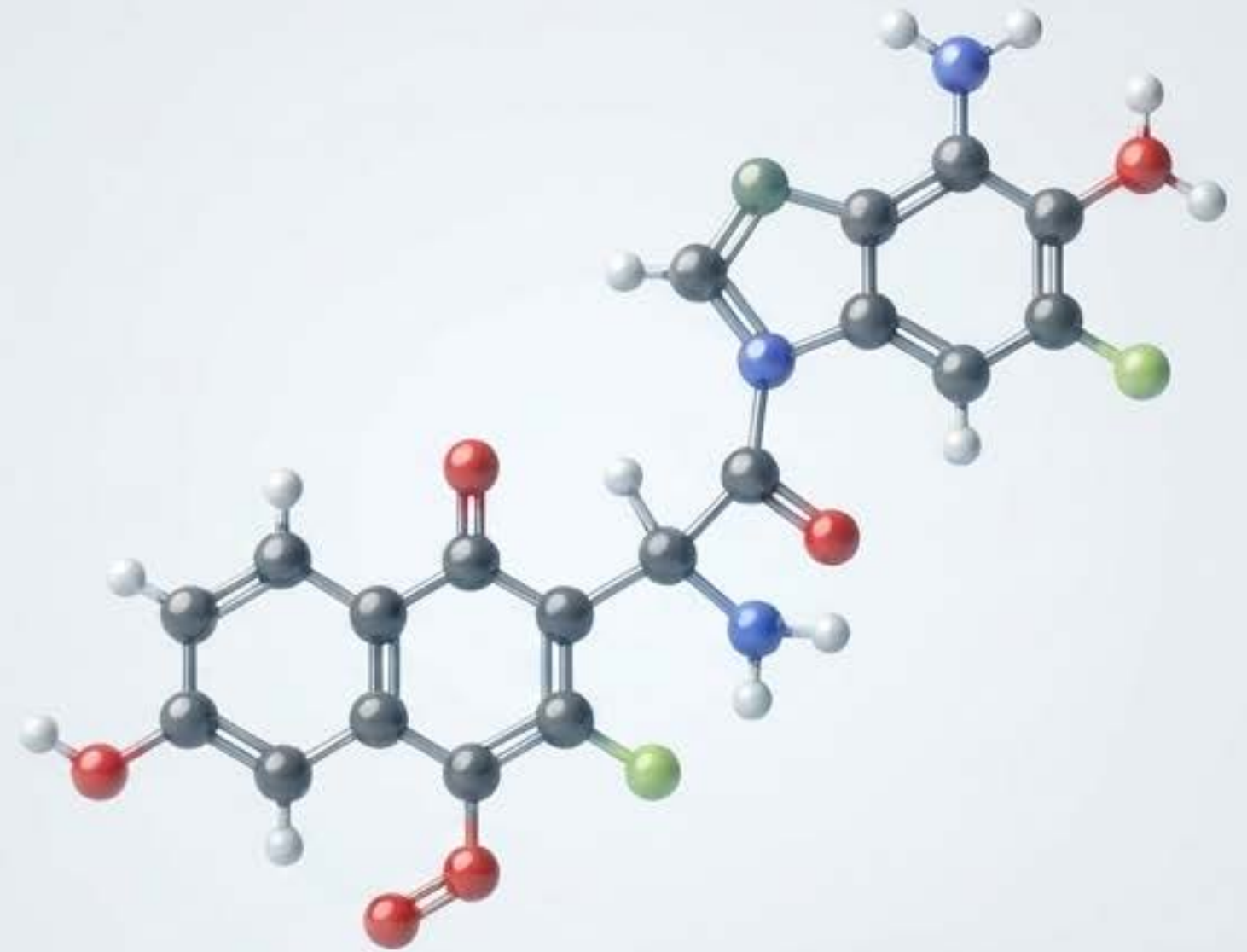
膽管癌 (Cholangiocarcinoma)

軟骨肉瘤 (Chondrosarcoma)

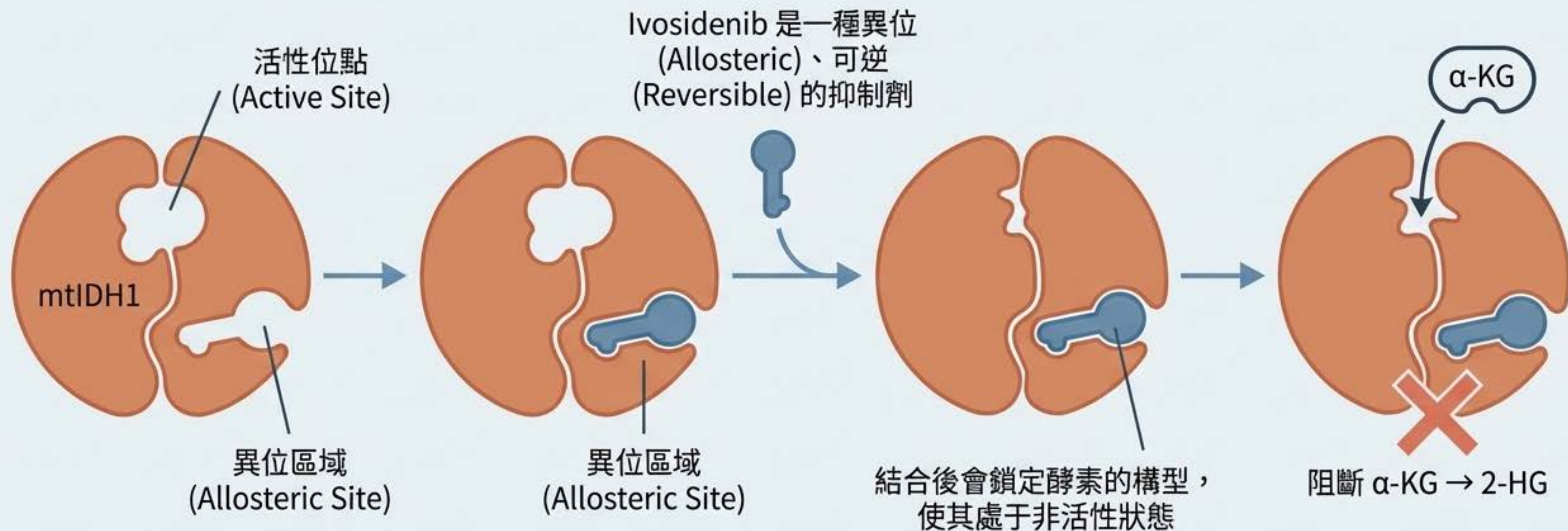
急性骨髓性白血病
(Acute Myeloid Leukemia, AML)

撥亂反正：標靶藥物 Ivosidenib 的精準介入

- Ivosidenib (Tibsovo®) 是一種口服、強效、高選擇性的突變型IDH1 (mtIDH1) 抑制劑。
- 其設計目標是專一性地針對產生 2-HG 的突變酵素，以恢復細胞正常的代謝與分化路徑。
- 這代表了從傳統化療轉向精準醫療的典範。



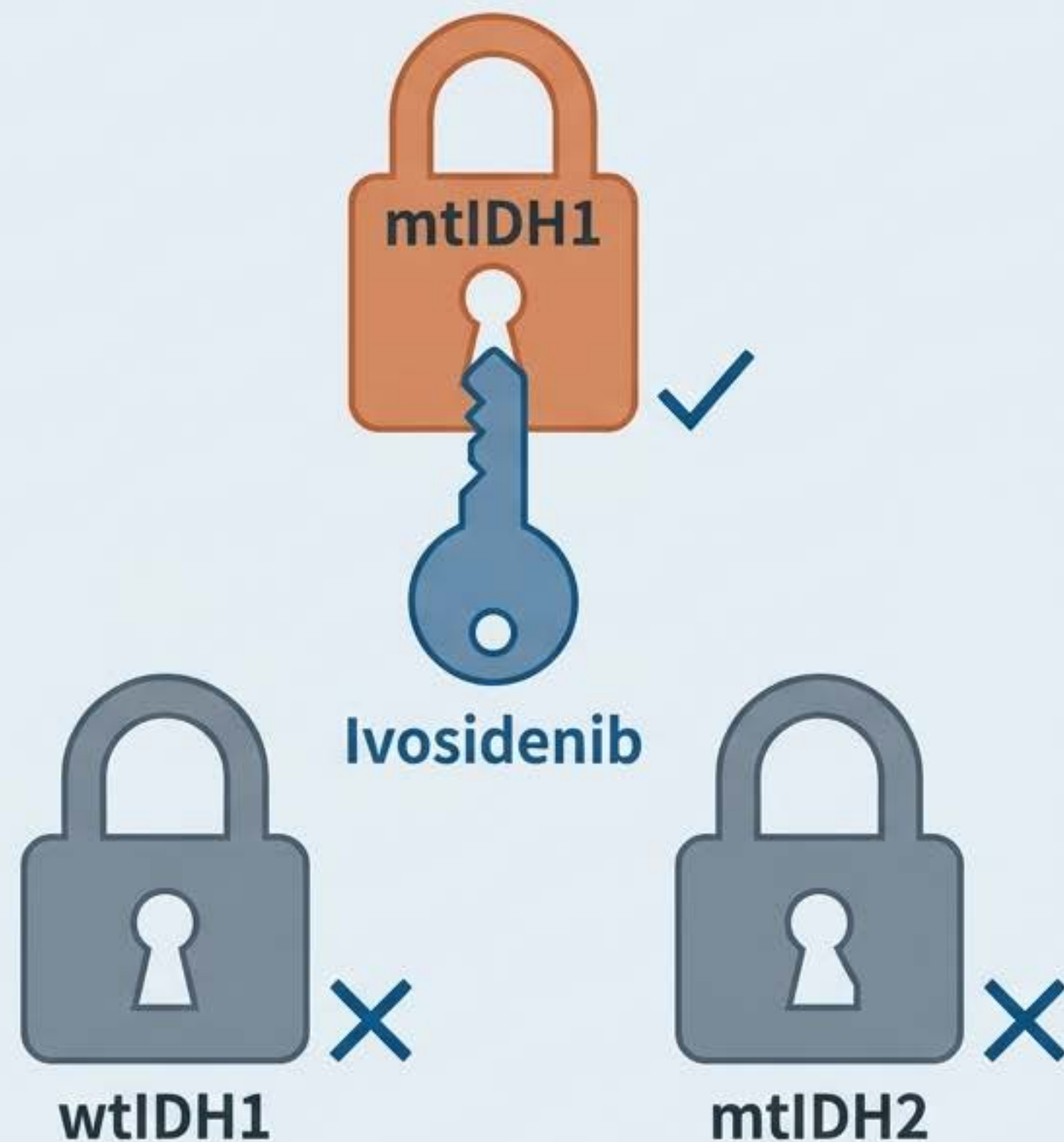
作用機轉：Ivosidenib如何「關閉」突變酵素



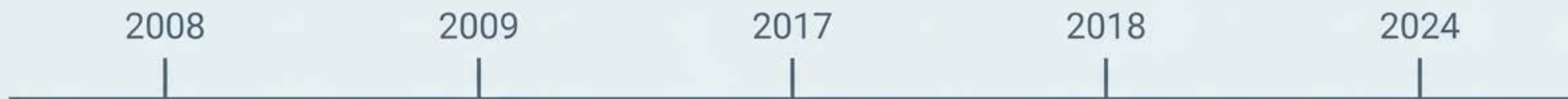
作用方式: 透過與鎂離子競爭，結合後會鎖定酵素的構型，使其處於非活性狀態，從而阻斷將 α -KG 轉化為 2-HG 的能力。

精準的關鍵：Ivosidenib的高度選擇性

- Ivosidenib 能有效抑制各種類型的 IDH1-R132 突變。
- 然而，它對**野生型IDH1 (wild-type IDH1)** 或 **突變型IDH2 (mutant IDH2)** 則幾乎沒有抑制作用。
- 這種高度的專一性是其能夠在有效降低2-HG濃度的同時，維持良好安全性的關鍵。



從基礎到臨床：IDH抑制劑的發展里程碑



里程碑 (1)：奠定基礎的關鍵發現

2008: 發現關聯

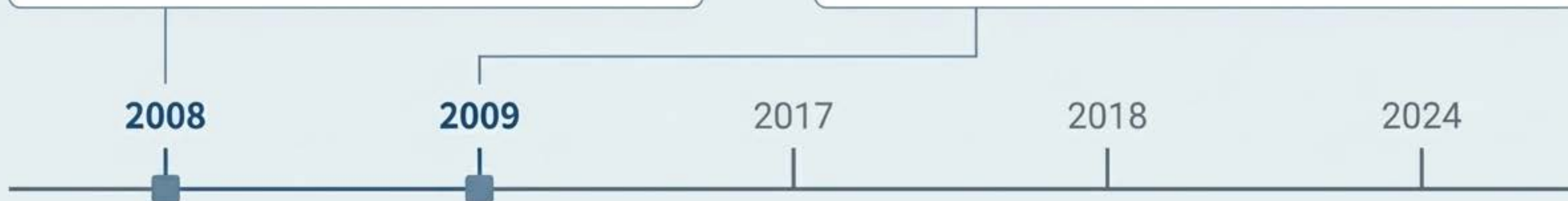
全基因組定序首次在膠質母細胞瘤 (Glioblastoma) 中發現 IDH1 突變。

Reference: Parsons DW, et al. *Science*. 2008. [1]

2009: 闡明機轉

科學家發現 IDH1/IDH2 突變的致癌機轉，是透過產生致癌代謝物 **2-HG**。

Reference: Mardis ER, et al. *N Engl J Med*. 2009. [2]



里程碑 (2)：首批藥物核准上市

2017: 首個IDH2抑制劑

Enasidenib 獲 FDA 核准用於治療帶有IDH2突變的復發/難治型 AML。

臨床數據：AG221-C-001 試驗顯示完全緩解率 (CR) 約為 **19%**。

Reference: Stein EM, et al. *Blood*. 2017. [3]

2018: 首個IDH1抑制劑

Ivosidenib 獲 FDA 核准用於治療帶有IDH1突變的復發/難治型 AML。

臨床數據：AG120-C-001 試驗顯示完全緩解率 (CR) 約為 **24.7%**。

Reference: DiNardo CD, et al. *N Engl J Med*. 2018. [4]

2008

2009

2017

2018

2024

里程碑 (3): 神經膠質瘤治療的重大突破

2024: 腦癌治療新篇章

首個雙重IDH抑制劑 Vorasidenib 獲 FDA 核准用於治療IDH突變之神經膠質瘤。



臨床意義

INDIGO 三期試驗證實，Vorasidenib 能將疾病無惡化存活期 (PFS) 中位數延長**超過2倍**，使患者能大幅延後接受化療或放療。

這被視為腦癌治療里程碑中的重大突破。

Reference: Dang L, et al. *Ann Oncol.* 2016. [5]



總結：我們的三大重點



Point 1: The Problem (失衡)

IDH 基因突變是一種「功能增益型突變」，其產物「致癌代謝物 2-HG」透過干擾表觀遺傳調控來驅動癌症。



Point 2: The Solution (撥亂)

Ivosidenib 等標靶藥物能高度選擇性地抑制突變型IDH，阻斷 2-HG的生成，從而恢復細胞的正常分化。



Point 3: The Impact (反正)

從基礎科學到臨床應用，IDH抑制劑已成為治療特定AML與神經膠質瘤的標準療法之一，開創了代謝標靶治療的新紀元。

參考文獻

1. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-1812.
2. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1058-1066.
3. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731.
4. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in *IDH1*-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398.
5. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol*. 2016;27(4):599-608.