



Detekce mutací v IDH1/IDH2 genech

Gliomy jsou nejčastějšími primárními nádory mozku a zastupují asi 2% všech známých nádorů. Gliomy zahrnují nádory různých histologických typů a stupňů (gradů), jako například astrocytární, oligodendroglíální, smíšené oligo-astrocytární nebo ependymální tumory (podle kritérií WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému). Astrocytární tumory jsou nejčastější a zahrnují nejmaligntější typ gliomu – glioblastom. Astrocytární, oligodendroglíální a oligoastrocytární tumory u dospělých difúzně infiltrují okolní mozkovou tkáň, nízkostupňové gliomy (II) mají tendenci k malignizaci do vyšších gradů (III-IV). Naproti tomu, nejčastější gliomy dětského věku jsou pilocytární astrocytomy, dle WHO nízkostupňové nádory gr. I, které omezeně infiltrují okolní mozkovou tkáň a neprogredují do maligních typů nádorů.

Přesné rozlišení mezi jednotlivými typy gliomů je důležité pro své prognostické a terapeutické důsledky. Jedním z markerů, který má diagnostický a prognostický význam, je mutace v IDH1 a/nebo IDH2 genu. Mutace v IDH1/IDH2 genech se vyskytuje nejčastěji (v 71-86%) u difúzních gliomů, WHO stupně II. Jedná se však o relativně kontroverzní prognostický faktor. Některé studie označují mutace v IDH1/IDH2 genech jako dobrý prognostický faktor, v jiných studiích mutace neměly prognostický význam. (SHIBAHARA, I., et al. New insights into glioma classification based on isocitrate dehydrogenase 1 and 2 gene status. *Brain Tumor Pathology*, 2011, vol. 28, p. 203–208.)

Nicméně, mutace u gr. II difúzních gliomů a jejich přítomnost lze využít jako diagnostický marker – nevyskytují se (nebo velmi raritně) u pilocytárních astrocytomů, pleomorfních xanthoastrocytomů, ependymomů a také u primárních glioblastomů. Uvádí se, že u gliomů st. III se mutace v IDH1/2 genech vyskytují u 55-69% případů a pacienti s mutacemi významně déle přežívají, tudíž mutace v IDH1/2 genech jsou nezávislým příznivým prognostickým faktorem. (SHIBAHARA, I., et al. New insights into glioma classification based on isocitrate dehydrogenase 1 and 2 gene status. *Brain Tumor Pathology*, 2011, vol. 28, p. 203–208.) U gliomů st. IV – glioblastomů se mutace v IDH1/2 genech vyskytují takřka výhradně u sekundárního glioblastomu a to až u 50-88% případů. Naopak, u primárního glioblastomu uvádějí někteří autoři raritní výskyt mutací (3-8%). Výskyt mutací v IDH1/IDH2 genech je tak užitečným markerem pro rozlišení mezi sekundárním a primárním glioblastomem. Gen IDH1 (MIM 147700) kóduje NADP+ dependentní isocitrátdehydrogenázu, která se vyskytuje v cytoplasmě, peroxisomech a endoplasmatickém retikulu buňky a patří k rodině isocitrátdehydrogenáz. Protein katalyzuje oxidativní dekarboxylaci izocitrátu na α -ketoglutarát se současnou produkcí NADPH. Mutace v IDH1 genu jsou tumorspecifické – vyskytují se u low-grade gliomů a sekundárního glioblastomu a také u akutní myeloidní leukémie. Gen IDH2 (MIM 147650) je další z rodiny genů kódujících isocitrátdehydrogenázy. Izocitrátdehydrogenáza kódovaná genem IDH2 je lokalizovaná v mitochondriích. Mutace v genu IDH2 je také popisována u gliomů, ačkoli v nižší frekvenci. .



Vyšetřované mutace:

- mutace v IDH1 genu: c.394C>A (p.R132S), c.394C>G (p.R132G), c.394C>T (p.R132C), c.395G>T (p.R132L), c.395G>A (p.R132H)
- mutace v IDH2 genu: c.515G>T (p.R172M), c.515G>A (p.R172K)

Indikace vyšetření:

- u pacienta s gliomem

Stručně klinický význam:

- zjištění mutací IDH1/2 genech – u high grade gliomů je výskyt mutací spojen s lepší prognózou, diagnostický marker pro sekundární glioblastom a astrocytomy gr. II

Materiál pro vyšetření:

- 2-3 vzorky nádorové tkáně o velikosti asi 3x3x3mm do roztoku RNA lateru, vzorky musí být v RNA lateru ponořené, odběrová zkumavka musí být označena štítkem se jménem a datem narození a zároveň 5 ml čerstvě odebrané venózní krve do EDTA (krev s heparinem nelze použít!), označené štítkem se jménem a datem narození
- vzorek tkáně ve fyziologickém roztoku
- otisk vzorku nádorové tkáně na skle (otiskový preparát)
- příložená žádanka specifikující druh požadovaného vyšetření a obsahující nezbytné údaje o pacientovi.

Detekce mutací v IDH1/2 genech:

- detekce mutací v exonu 4 IDH 1 genu (c.394C>A (p.R132S), c.394C>G (p.R132G), c.394C>T (p.R132C), c.395G>T (p.R132L), c.395G>A (p.R132H) a mutací v exonu 4 IDH2 genu c.515G>T (p.R172M), c.515G>A (p.R172K) metodou primer extension analýzy (SNaPShot assay, citlivost 5-10% mutované DNA na pozadí genomické DNA), případně metodou přímého sekvenování (citlivost přibližně 20%)(neakreditované metody).

Transport vzorků do laboratoře

Zajištěn svozem CGB laboratoře a.s. ihned po odběru periferní krve (kontakt na telefonním čísle 724 813 359, 725 880 733). [Více info zde...](#)

Délka trvání vyšetření a způsob vydání závěrečné zprávy:

- požadované vyšetření a vydání závěrečné zprávy je realizováno do 7 – 10 pracovních dnů po převzetí vzorku



- v případě vzorku s označením STATIM je vyšetření a vydání závěrečné zprávy provedeno do 2-3 pracovních dnů po převzetí vzorku
- závěrečné zprávy o výsledku jsou z laboratoře zasílány písemně pouze zadavateli vyšetření – lékaři, oprávněnému indikovat molekulárně genetické vyšetření.