

DOI: 10.13376/j.cblls/2017101

文章编号: 1004-0374(2017)08-0753-05

胶质瘤p53、PTEN和IDH与HIF-1 α 的相关性

肖娜¹, 高艳¹, 敖祥生², 张文静^{1*}

(1 湖北文理学院医学院, 襄阳 441053; 2 湖北省襄阳市中心医院神经外科, 襄阳 441021)

摘要: 胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤。利用分子生物学技术已确认在胶质瘤存在一种或多种基因表达异常, 参与肿瘤的发生发展。缺氧是胶质瘤中普遍存在的现象。缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 是参与缺氧环境下肿瘤适应性调节的关键转录因子, 对维持肿瘤细胞的能量代谢、血管生成、增殖和转移起着重要作用。阐明胶质瘤中重要基因标记物与 HIF-1 α 的相关性可能对胶质瘤的个体化治疗具有参考价值。现对胶质瘤中 p53、PTEN 和 IDH 与 HIF-1 α 相关性进行综述。

关键词: 胶质瘤; p53; PTEN; IDH; HIF-1 α

文献标志码: R739.4 **文献标志码:** A

Correlation among p53, PTEN, IDH with HIF-1 α in glioma

XIAO Na¹, GAO Yan¹, AO Xiang-Sheng², ZHANG Wen-Jing^{1*}

(1 Medical College, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441053, China;

2 Department of Neurosurgery, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China)

Abstract: Gliomas are the most common tumors in the central nervous system. Application of molecular biology techniques to gliomas revealed that the abnormal expression of one or more genes was implicated in glioma formation and progression. Hypoxia is a common phenomenon in gliomas. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) is the key transcription factor to mediate adaptation to hypoxia by regulating the HIF-1 α -induced transcription of genes, such as glycolysis, angiogenesis, proliferation and metastasis. To clarify the relationship between the novel molecular genetic alterations and HIF-1 α in glioma will provide reference for the management of individuals with gliomas. This paper reviewed the recent progress among p53, PTEN, IDH with HIF-1 α in gliomas.

Key words: gliomas; p53; PTEN; IDH; HIF-1 α

胶质瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤, 约占颅内原发性肿瘤的 27%, 其中 46.1% 为胶质母细胞瘤。在我国, 脑胶质瘤占居颅内肿瘤发病率的首位^[1]。胶质瘤以其高发病率、高复发率和高死亡率成为临床亟待解决的难题。胶质瘤多呈侵袭性生长, 与正常脑组织分界不清, 外科手术难以完全清除。此外, 胶质瘤对常规放化疗出现的抵抗使胶质瘤术后极易复发。胶质母细胞瘤患者的中位生存时间约为 12~15 个月^[2]。随着对胶质瘤分子生物学的研究, 胶质瘤中常出现一种或多种基因表达异常, 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、血小板源性生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、第 10 号染色体同源丢失性磷酸

酶张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 和 p53^[3-6]。研究还发现, 超过 75% 的低级别胶质瘤 (WHO 分级的 II 和 III 级) 和 90% 的继发性胶质母细胞瘤中存在异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 基因突变^[7]。这些不同的基因标记物不同程度地影响着胶质瘤的发生发展, 对胶质瘤的分类、诊断、治疗乃至判断预后具有重要的参考价值。

收稿日期: 2017-02-22; 修回日期: 2017-03-27

基金项目: 湖北省教育厅中青年人才项目(Q20162604, Q20142606)

*通信作者: E-mail: wenjingz_97@163.com

缺氧是包括胶质瘤在内的实体瘤发生、发展过程的一个普遍现象。正常脑组织氧浓度在 0.5%~7% 之间波动,脑胶质瘤细胞由于过度增殖和代谢引起肿瘤组织内广泛的缺氧,同时肿瘤组织中缺氧程度与肿瘤的恶性分级有着密切的关系。II 级胶质瘤被认为轻度缺氧,氧浓度 $\geq 2.5\%$, III 级胶质瘤氧浓度在 0.5%~2.5% 之间, IV 级胶质母细胞瘤则处于重度缺氧,氧浓度 $\leq 0.1\%$ ^[8]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是参与缺氧环境下肿瘤适应性调节的关键转录因子。缺氧成为一种选择性压力,使能够提高 HIF-1 α 活性的胶质瘤基因突变类型更有可能被保留下来,应对环境的压力,促进自身的生存。Zhong 等^[9] 最早通过对 9 例多形性胶质母细胞瘤和血管母细胞瘤进行免疫组化分析发现, HIF-1 α 在围绕肿瘤坏死区域的“假栅栏状”细胞和肿瘤边缘或与正常组织交界处的细胞中均有表达。HIF-1 α 与胶质瘤的恶性程度正相关,且提示患者较差的预后^[10]。本文将就胶质瘤中最常见的 P53、PTEN 和 IDH1 基因与 HIF-1 α 相关性进行综述。

1 HIF-1 α 的结构和调节

1992 年, Semenza 和 Wang^[11] 在人肝癌细胞株 Hep3B 中发现了一种蛋白,能在低氧条件下特异性地转录激活促红细胞生成素基因的表达,将其命名为缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)。HIF-1 由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 构成,都属于具有碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLHs) 和 PAS (Per-Arnt-Sim) 结构域的转录因子蛋白家族。编码人 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基的基因分别位于 14q23.2 和 1q21.3。HIF-1 β 是芳烃受体核转位子 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT) 基因产物,

在细胞内呈组成型表达,不受氧影响。HIF-1 α 是功能性亚基,氧对 HIF-1 的调节主要通过 HIF-1 α 实现。HIF-1 α 蛋白含有 826 个氨基酸,相对分子质量为 120 kDa, N-端是 HIF-1 异二聚体形成和 DNA 结合功能区,中间含有氧依赖降解结构域 (oxygen-dependent degradation domain, ODDD), C-端含有转录激活结构域 (transactivation domain, TAD)。常氧时, HIF-1 α 半衰期极短,很难检测其表达水平;缺氧时, HIF-1 α 半衰期明显延长,转移至核内,与 HIF-1 β 形成二聚体,调节靶基因的表达,包括促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、葡萄糖转运体 (glucose transporter, Glut) 等^[12-14]。

HIF-1 α 是影响 HIF-1 活性关键的亚基。目前的研究揭示 HIF-1 α 受到氧依赖和非氧依赖两种调控通路调节^[15] (图 1)。常氧时, HIF-1 α 中的 ODDD 脯氨酸残基在脯氨酸羟化酶 (prolylhydroxylase, PHD) 作用下发生羟基化,随后经由希佩尔林道 (von Hippel-Lindan, VHL) 依赖的泛素-蛋白酶途径降解。此外,还有一种 HIF-1 α 抑制因子 (factor inhibiting HIF, FIH) 能羟基化 HIF-1 α C 端 TAD,使得 HIF-1 α 失去与转录辅激活因子 (p300) 结合的能力,从而抑制转录激活。低氧条件下, PHD 和 FIH 活性将受到抑制;此外, PHD 和 FIH 均属于 Fe²⁺ 和 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 依赖的双加氧酶家族,铁离子螯合剂或 α -KG 拮抗物也能竞争性抑制这两种酶的活性,进而影响 HIF-1 α 的羟化降解过程,使 HIF-1 α 在细胞内大量累积。非氧依赖的 HIF-1 α 调控机制比较复杂,有报道磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) 介导的信号通路在常氧条件下通过糖原合成酶 3 (glycogen synthase

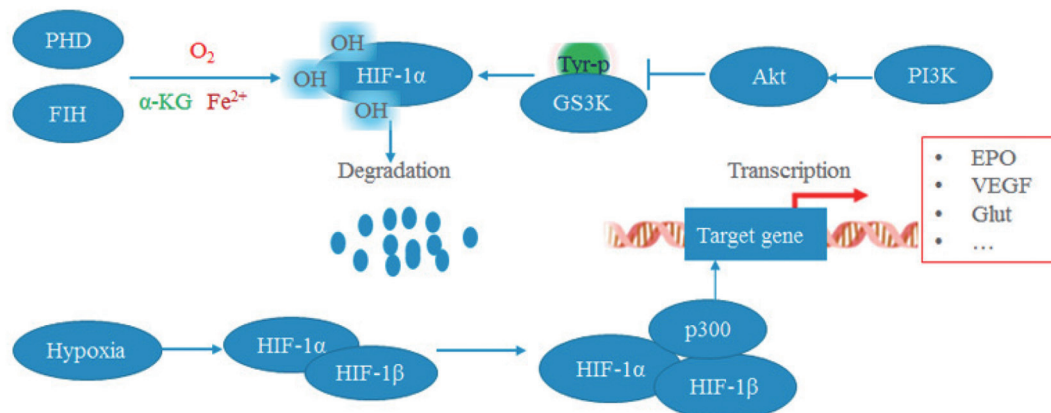


图1 胶质瘤细胞中氧依赖性和非氧依赖性HIF-1 α 降解途径及缺氧诱导的HIF-1 α 转录激活靶基因的表达

kinase-3, GSK3) 实现调控 HIF-1 α 的作用^[16]。GSK3 由 α 和 β 两个亚基组成, GSK3 α 丝氨酸残基 21 和 GSK3 β 丝氨酸残基 9 磷酸化能抑制 GSK3 活性; 而 GSK3 酪氨酸残基 216 和 279 磷酸化是其活化形式。常氧条件下, 组成型激活的 PI3K 引起蛋白激酶 B(PKB/Akt) 磷酸化, 磷酸化的 Akt 抑制 GSK3 的活性, 增强 HIF-1 α 的稳定性。然而, 严重缺氧将抑制 PI3K/Akt 信号通路, 造成磷酸化 Akt 水平下降, 失去抑制 GSK3 的作用, 从而介导 HIF-1 α 的水解^[17]。GSK3 活化后可能通过磷酸化 HIF-1 α , 促进磷酸化 HIF-1 α 与一种称为 F- 盒蛋白的泛素连接酶 (F-box and WD repeat domain-containing 7, Fbw7) 结合并被泛素化修饰后降解^[18]。

2 p53与HIF-1 α

P53 是抑癌基因, 定位于人第 17 号染色体 17p13.1, 编码蛋白称为 p53 蛋白。P53 基因调控细胞多种生物学行为, 引起细胞周期的阻滞, 促进细胞的凋亡和 DNA 的修复, 从而维持 DNA 的稳定性; 参与细胞分化、衰老, 抑制血管生成, 调控细胞的转移和侵袭^[19]。在 50%~60% 的低级别的星型胶质瘤中存在 P53 基因突变, 少突星型胶质瘤中 P53 基因突变约占 40%。在恶性程度最高的胶质母细胞瘤中 P53 基因突变约占 30%~50%^[20]。较早的研究发现, 缺氧环境下, HIF-1 α 能直接与野生型 P53 基因编码蛋白形成复合体, 增加 P53 野生型肿瘤细胞的凋亡^[21]。随后的研究发现, 缺氧微环境引起肿瘤细胞 HIF-1 α 水平升高, p53 蛋白能竞争 p300, 抑制 HIF-1 α 的转录活性; 伴随缺氧进一步恶化, p53 蛋白通过直接或间接的方式引起 HIF-1 α 降解, 促进细胞凋亡^[22]。这提示胶质瘤细胞中 p53 与 HIF-1 α 的相互关系可能影响肿瘤的生物学特征及治疗。有突变型 P53 表达的肿瘤细胞失去抑制 HIF-1 α 的作用, HIF-1 α 信号通路激活, 增强细胞糖酵解酶类表达, 从而使肿瘤细胞能量代谢增强^[23]。目前, 抗肿瘤血管生成药物成为临床胶质瘤治疗重要的组成部分。p53 能经由鼠双微基因 2 (murine double minute 2, Mdm2) 介导的泛素-蛋白酶体途径降解 HIF-1 α , 抑制 HIF-1 α 及 VEGF 的表达, 抗肿瘤血管形成^[24]。因此, 在缺氧状态下, 胶质瘤中 P53 基因突变对提高抗血管生成药物的敏感性具有重要意义。

3 PTEN与HIF-1 α

PTEN 位于人第 10 号染色体 10q23.3, 全长约

200 kb, 含有 9 个外显子和 8 个内含子。在脑胶质瘤样本组织中发现 PTEN 表达水平较正常脑组织要低, 且随着肿瘤的病理分级升高而降低, 表明 PTEN 在胶质瘤发生、发展中起到抑制作用^[5]。20%~40% 的胶质母细胞瘤中存在 PTEN 基因的突变或缺失^[25-26]。通过免疫组织化学分析 42 例脑胶质瘤中 PTEN 与 HIF-1 α 的相关性, 结果发现, PTEN 随着胶质瘤病理级别的升高表达水平减少; 同时, HIF-1 α 在人脑胶质瘤中过量表达, 随着病理级别的升高而升高, 两者具有显著的负相关性^[27]。PTEN 基因能影响肿瘤低氧微环境下的恶性生物学特征。在 PTEN 缺失的胶质母细胞瘤细胞株 U373 中, 缺氧将引起 PI3K/Akt 通路的持续活化, 增加 HIF-1 α 水平, 促进肿瘤血管生成和促进肿瘤的生长; 将 PTEN 转染到 U373 细胞, 缺氧处理, 发现 PTEN 完全抑制了 HIF-1 α 蛋白的稳定性, 抑制了缺氧相关靶基因的表达^[28]。在 PTEN 基因不同表达状态的多种胶质母细胞瘤细胞株中, Muh 等^[29] 发现联合 2-methoxyestradiol 与 PTEN 基因具有协同抑制 HIF-1 α 聚集的作用, 在裸鼠皮下/颅内肿瘤模型中发现 PTEN 基因与 2-methoxyestradiol 通过减弱血管生成抑制胶质瘤的发展。检测胶质瘤中的 PTEN 基因和 HIF-1 α 的表达有助于更好地预测胶质瘤的恶性等级, 同时也可能对临床胶质瘤治疗策略提供参考。

4 IDH与HIF-1 α

IDH 是催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -KG 的关键酶, 成员包括 IDH1、IDH2 和 IDH3 亚型。IDH 成员分别由不同基因编码, IDH1 基因位于染色体 2q33.3, IDH2 基因位于染色体 5q26.1。Parsons 等^[30] 最早发现, 人胶质母细胞瘤中存在 IDH1 基因突变。随后多项大规模临床胶质瘤的病例-对照研究发现, 在超过 75% 的低级别胶质瘤 (WHO 分级为 II 和 III 级) 和 90% 的继发性胶质母细胞瘤 (原发性胶质母细胞瘤中 IDH 突变不到 10%) 中存在 IDH1 突变^[31]。IDH1 基因突变类型主要是 R132H (132 位精氨酸突变为组氨酸, 约占 80%)。此外, 还存在少量的其他突变类型。IDH2 基因常见的突变类型为 R172K (172 位精氨酸突变为赖氨酸)。IDH1 和 IDH2 基因突变很少同时出现在肿瘤中^[32]。在胶质母细胞瘤 U87 中, shRNA 抑制 IDH1 基因或表达 IDH1 R132H 突变型能稳定肿瘤细胞中 HIF-1 α 的蛋白表达量; 相反, 含有野生型 IDH1 基因的 U87 细胞中 HIF-1 α 蛋白含量减少。研究人员在胶质瘤样本中也确证了

该结果。*IDH* 基因缺失或突变引起代谢产物 α -KG 减少, α -KG 对 PHD 的活性发挥至关重要; 同时, *IDH* 基因突变产物使 *IDH* 获得新的酶促能力, 将 α -KG 代谢为 2-羟基戊二酸 (2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)。2-HG 能抑制包括 PHD 在内的多种双加氧酶活性, 进而阻断 PHD 对 HIF-1 α 的羟基化修饰, 减少 HIF-1 α 泛素化降解。*IDH* 基因突变可增加 HIF-1 α 介导的信号转导, 促进胶质瘤细胞的生长和新生血管的形成^[33]。对 69 例中国胶质母细胞瘤患者 *IDH* 基因的研究发现, 突变型 *IDH1* 基因患者生存时间较野生型 *IDH1* 患者生存时间延长。研究人员发现, *IDH1* 基因突变抑制局部黏着斑信号通路的转导, 进而减弱肿瘤细胞的运动和侵袭行为, HIF-1 介导的信号转导是局部黏着斑信号通路重要的调节通路。然而, 本研究中全基因组微阵列、Q-PCR 和免疫组化检测并未发现 HIF-1 α 表达水平直接变化的证据^[34]。也有文献报道, *IDH* 突变代谢产物 2-HG 能激活 PHD 活性, 最终引起 HIF-1 α 水平的下降。生物信息学分析发现, *IDH1/2* 突变的肿瘤中 HIF-1 α 受到显著抑制, 其下游靶基因 VEGFA、ANGPT2 和 PDGFA 的表达也显著减少。利用相对脑血容量 (relative cerebral blood volume, rCBV) MRI

值进行基因型 - 表型相关性分析发现, *IDH* 突变型胶质瘤具有较低的 rCBV MRI 值 (四分位数: 0.80~1.47, 中位数: 1.09), 野生型 *IDH* 胶质瘤具有较高的 rCBV MRI 值 (四分位数: 1.49~2.57, 中位数: 2.08)。rCBV MRI 是评价脑血管生成重要的检测手段。因此, *IDH* 突变型胶质瘤内 HIF-1 α 水平是降低的, 进而抑制了肿瘤内血管的形成^[35]。由此不难发现, *IDH* 基因突变对 HIF-1 α 调节作用比较复杂, 可能与胶质瘤细胞的遗传异质性、肿瘤细胞所处的微环境乃至检测手段都存在很大的关系。*IDH* 基因已被写入中国脑胶质瘤分子诊疗指南, 含有 *IDH1/2* 突变的各级别胶质瘤相对于 *IDH* 野生型的患者预后较好^[1]。深入阐明 *IDH* 基因突变在胶质瘤对 HIF-1 α 的调节机制对靶向 *IDH* 基因的胶质瘤治疗具有重要意义。

综上, 胶质瘤中存在多种基因表达异常, 缺氧是胶质瘤典型的生物学特征。胶质瘤不同基因标记物的改变能影响 HIF-1 α , 进而不同程度地改变 HIF-1 α 下游靶基因的表达, 对肿瘤的发生发展具有重要的作用 (图 2)。加深 HIF-1 α 在不同分子遗传背景胶质瘤中作用机制的认识, 对寻找出具有诊断和治疗指导意义的生物标记物具有重要的参考价值。

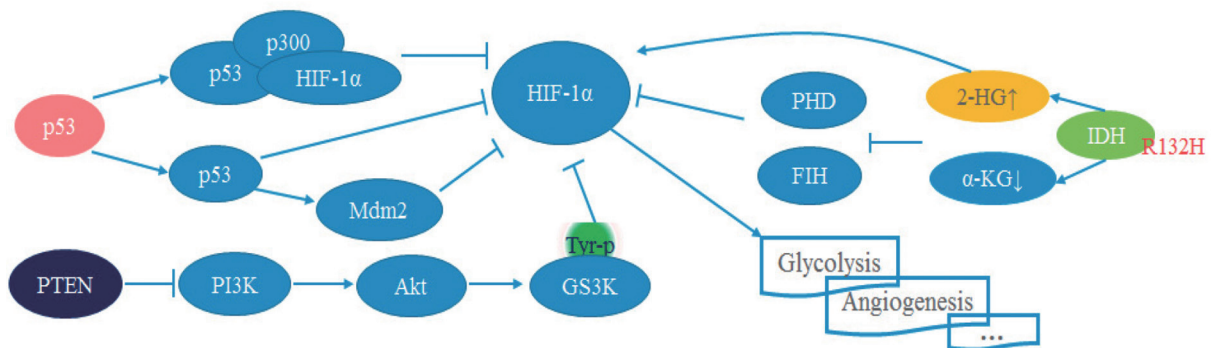


图2 胶质瘤中PTEN、p53和IDH与HIF-1 α 的调控关系

[参 考 文 献]

- [1] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015). 中华医学杂志, 2016, 7: 485-509
- [2] Cloughesy TF, Cavenee WK, Mischel PS. Glioblastoma: from molecular pathology to targeted treatment. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 1-25
- [3] Huang PH, Xu AM, White FM. Oncogenic EGFR signaling networks in glioma. Sci Signal, 2009, 2: re6
- [4] Westermarck B. Platelet-derived growth factor in glioblastoma-driver or biomarker? Ups J Med Sci, 2014, 119: 298-305
- [5] Han F, Hu R, Yang H, et al. *PTEN* gene mutations correlate to poor prognosis in glioma patients: a meta-analysis. Onco Targets Ther, 2016, 9: 3485-92
- [6] Jin Y, Xiao W, Song T, et al. Expression and prognostic significance of p53 in glioma patients: a meta-analysis. Neurochem Res, 2016, 41: 1723-31
- [7] Yan H, Bigner DD, Velculescu V, et al. Mutant metabolic enzymes are at the origin of gliomas. Cancer Res, 2009, 69: 9157-9
- [8] 曹侃. 恶性胶质瘤与缺氧. 国际神经病学神经外科学杂

- 志, 2010, 37: 377-80
- [9] Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Res*, 1999, 59: 5830-5
- [10] Liu Q, Cao P. Clinical and prognostic significance of HIF-1 α in glioma patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 22073-83
- [11] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*, 1992, 12: 5447-54
- [12] Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 705-13
- [13] Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM, et al. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 5680-4
- [14] Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*, 1996, 16: 4604-13
- [15] 赵琛, 谭斐. 低氧诱导因子-1激活的调节. *生命科学*, 2013, 25: 40-46
- [16] Sodhi A, Montaner S, Miyazaki H, et al. MAPK and Akt act cooperatively but independently on hypoxia inducible factor-1 α in rasV12 upregulation of VEGF. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287: 292-300
- [17] Mottet D, Dumont V, Deccache Y, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α protein level during hypoxic conditions by the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/glycogen synthase kinase 3 β pathway in HepG2 cells. *J Biol Chem*, 2003, 278: 31277-85
- [18] Flugel D, Grolach A, Kietzmann T. GSK-3 β regulates cell growth, migration, and angiogenesis via Fbw7 and USP28-dependent degradation of HIF-1 α . *Blood*, 2012, 119: 1292-301
- [19] Liu G, Chen X. Regulation of the p53 transcriptional activity. *J Cell Biochem*, 2006, 97: 448-58
- [20] Louis DN, von Deimling A, Chung RY, et al. Comparative study of p53 gene and protein alterations in human astrocytic tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993, 52: 31-8
- [21] An WG, Kanekal M, Simon MC, et al. Stabilization of wild-type p53 by hypoxia-inducible factor 1 α . *Nature*, 1998, 392: 405-8
- [22] Schmid T, Zhou J, Brune B. HIF-1 and p53: communication of transcription factors under hypoxia. *J Cell Mol Med*, 2004, 8: 423-31
- [23] Robertson ED, Semenchenko K, Wasyluk B. Crosstalk between Mdm2, p53 and HIF1- α : distinct responses to oxygen stress and implications for tumour hypoxia. *Subcell Biochem*, 2014, 85: 199-214
- [24] Ravi R, Mookerjee B, Bhujwala ZM, et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev*, 2000, 14: 34-44
- [25] Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 4240-5
- [26] Rasheed BK, Stenzel TT, McLendon RE, et al. *PTEN* gene mutations are seen in high-grade but not in low-grade gliomas. *Cancer Res*, 1997, 57: 4187-90
- [27] 曾毅. PTEN和HIF-1 α 在人脑胶质瘤中的表达及相关性研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2009
- [28] Zundel W, Schindler C, Haas-Kogan D, et al. Loss of PTEN facilitates HIF-1-mediated gene expression. *Genes Dev*, 2000, 14: 391-6
- [29] Muh CR, Joshi S, Singh AR, et al. PTEN status mediates 2ME2 anti-tumor efficacy in preclinical glioblastoma models: role of HIF1 α suppression. *J Neurooncol*, 2014, 116: 89-97
- [30] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008, 321: 1807-12
- [31] Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 764-72
- [32] 高艳, 邓文斌, 龚文容, 等. 脑胶质瘤中异柠檬酸脱氢酶突变的研究进展. *肿瘤*, 2016, 36: 110-5
- [33] Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in *IDH1* dominantly inhibit *IDH1* catalytic activity and induce HIF-1 α . *Science*, 2009, 324: 261-5
- [34] Hu H, Wang Z, Liu Y, et al. Genome-wide transcriptional analyses of Chinese patients reveal cell migration is attenuated in *IDH1*-mutant glioblastomas. *Cancer Lett*, 2015, 357: 566-74
- [35] Kickingeder P, Sahm F, Radbruch A, et al. *IDH* mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep*, 2015, 5: 16238