

von Hippel-Lindau Hastalığının Moleküler Genetiği

Molecular Genetics of von Hippel-Lindau Disease

ÖZ

von Hippel-Lindau hastalığı bütün etnik gruplarda görülebilir. Her iki cins aynı oranda etkilenir. Bu hastalık fakomatozlar denen bir grup hastalıkla beraber sınıflandırılabilir. Bu hastalığı oluşturan patolojik özellikler iyi bilinmesine rağmen, patognomonik lezyon yoktur ve teşhis belirli klinik kriterlere dayanılarak yapılır. Hastalığın prevalansı 1:30000 ile 1:50000 arasında değişir.

von Hippel-Lindau hastalığı kromozom 3p25 üzerinde bulunan VHL geninin mutasyonu sonucu oluşan kalıtsal multisitem ailesel kanser sendromudur. von Hippel-Lindau hastalığının birçok çeşit neoplastik gidişle ilişkili olduğu bilinmektedir. VHL geninin mutasyonlarının sonuçlarının ve tümör gelişimine yol açan yolak hakkında bilgi giderek artmaktadır. Bu makalede von Hippel-Lindau hastalığında kansere yatkınlığı artıran genetik mekanizma güncel bilgiler ışığında toplanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: von Hippel-Lindau hastalığı, VHL, Genetik

ABSTRACT

VHL disease can be found in all ethnic groups. Both sexes are equally affected. VHL disease can be grouped together with the phakomatoses. Although the pathologic entities that are seen in VHL disease are rather well characterized, there is no pathognomonic lesion. Diagnosis relies on defined clinical criteria. the prevalence of disease ranges from 1:30,000 to 1:50,000 individuals.

von Hippel-Lindau (VHL) disease is an inherited multisystem familial cancer syndrome caused by mutations of the VHL gene on chromosome 3p25. A wide variety of neoplastic processes are known to be associated with VHL disease. The consequences of the VHL mutations and the pathway for tumor development continue to be elucidated. This paper will detail the genetic mechanisms that lead to the predisposition for neoplasia.

KEY WORDS: von Hippel-Lindau disease, VHL, Genetics

Fatih BAYRAKLI¹
Tufan ÇANKAYA²
Yaşar BAYRI³
İlter GÜNEY⁴

¹ Acıbadem Maslak Hastanesi,
Nöroşirürji Bölümü, İstanbul

² İstanbul Cerrahi Hastanesi, Genetik
Bölümü, İstanbul

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji Bilim Dalı, Samsun

⁴ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Genetik Bilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi : 20.11.2008

Kabul Tarihi : 05.03.2009

Yazışma adresi:

Fatih BAYRAKLI

Dr. Erkin Cd. Şahika Sk. Demirli Apt. No:15
D:14 Göztepe, 34720 İstanbul, Türkiye

Telefon : +905327984784

Faks : +902165665139

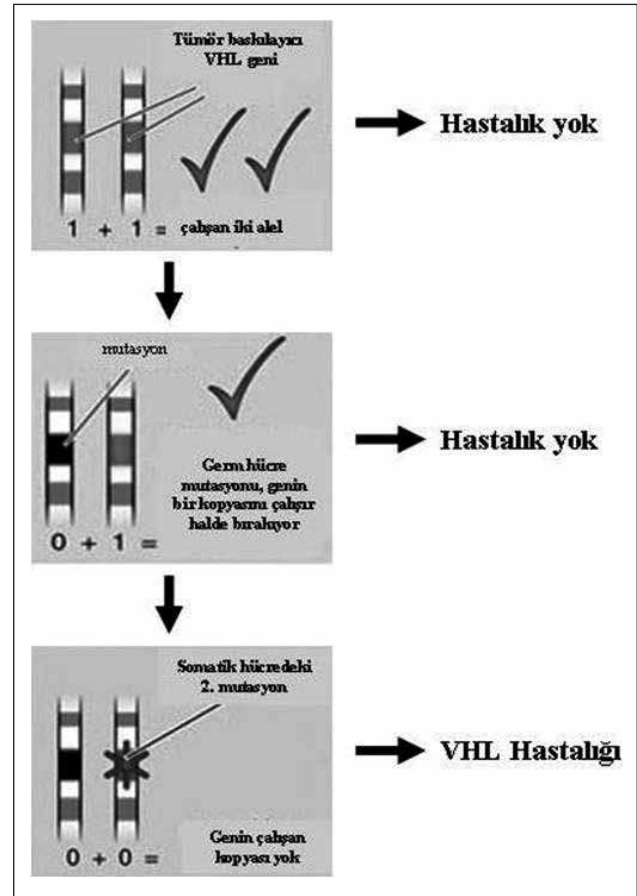
E-posta : fbayrakli@hotmail.com

GİRİŞ

von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı farklı organ sistemlerinde çok sayıda iyi huylu, düşük dereceli ve kötü huylu neoplazm geliştirme yatkınlığının olduğu otozomal dominant kalıtım gösteren bir sendromdur (2, 4, 17, 18, 20, 26). VHL hastalığı yaşa bağlı penetrans ve alel spesifik ekspresivite gösterir ve VHL olarak bilinen tümör baskılayıcı genin mutasyonlarında oluşur (28).

VHL hastalığı 1/30000-50000 kişi sıklığında görülen nadir bir fakomatozdur (15,31). Bu hastalıkta VHL geninin alel çiftlerinin birinde bozulmaya yolaçan germ hücre mutasyonunu barındıran taşıyıcıların tümör oluşumuna yatkınlığın oluşması için, sağlam kalan alelinde bozulmasına yol açacak ikinci bir inaktivite eden olaya maruz kalması gerekmektedir (28). Knudsonun klasik iki vuruş teorisi, VHL tümör baskılayıcı genin tam fonksiyonel kaybı ile sonuçlanan iki alelinde mutasyon veya delesyon ile inaktive olduğunu açıklar (Şekil 1) (27). Bugüne kadar literatürde birçok germ hücre mutasyonu tarif edilmiştir (28). Hastalık 65li yaşlarla birlikte %90'ın üzerinde belirgin penetrans gösterir (1).

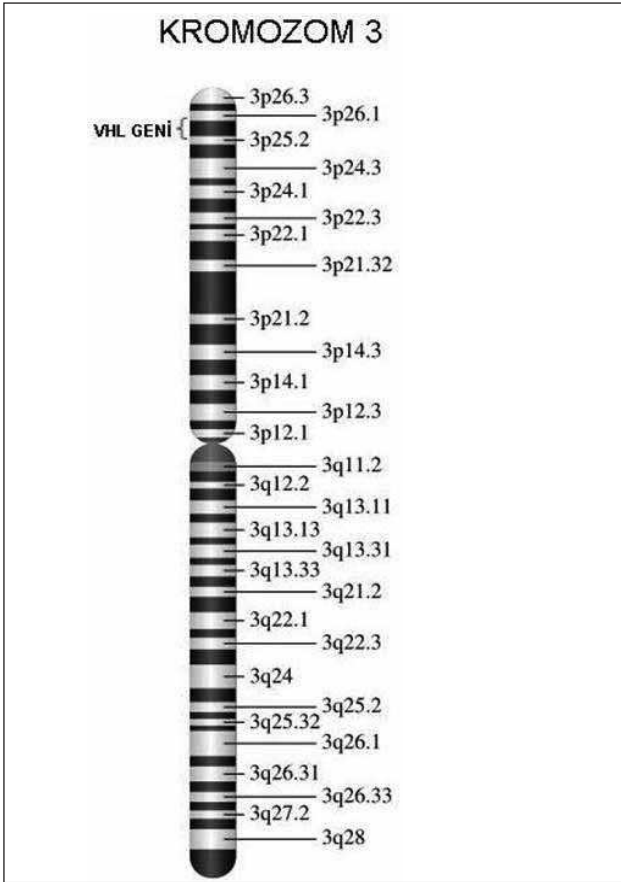
VHL hastalıklı ailelerde sorumlu geninin genom üzerindeki lokalizasyonunu bulmak için yapılan genetik bağlantı analizleri sonucunda gen spesifik olarak kromozom 3p25-p26'ya lokalize edilmiştir (Şekil 2) (12,15,27). Genin 3 ekzonu vardır ve 639 nükleotidden oluşup, 213 amino asit içeren 25 kilodaltonluk bir protein kodlar (pVHL) (Şekil 3) (28). VHL geninin birinci ekzonunda 2 başlangıç kodonu vardır (21). Alternatif ekleme 2. ekzonun olmadığı ikinci bir transkriptin oluşmasına yolaçar (31). Bu ikinci bir protein izoformu oluşmasına yol açar; fakat hem kısa hemde uzun pVHL izoformları fonksiyonel ve biyokimyasal olarak benzer şekilde davranır ve bundan dolayıda beraberce pVHL olarak tanımlanırlar (9). VHL geninin promotör bölgesi Sp1, PAX ve nuclear respiratory factor 1 gibi transkriptör faktörleri için potansiyel bağlanma bölgeleri içerir (31). VHL hastalığı olan hastalar VHL lokusunda germ hücrelerinde heterozigotturlar (VHL +/-) (31). Hemangioblastomalar (HB) ve renal kistler ise VHL geninin iki alelinde kaybolduğu (VHL -/-) hücreleri taşıyan hastalarda oluşur. Bu durum tümör hücrelerinin somatik olarak sağlam kalan yabancı tip (wild-type) VHL alelini kaybettiğini gösterir (31).



Şekil 1. VHL hastalığının oluşumunu anlatan Knudsonun iki vuruş teorisi

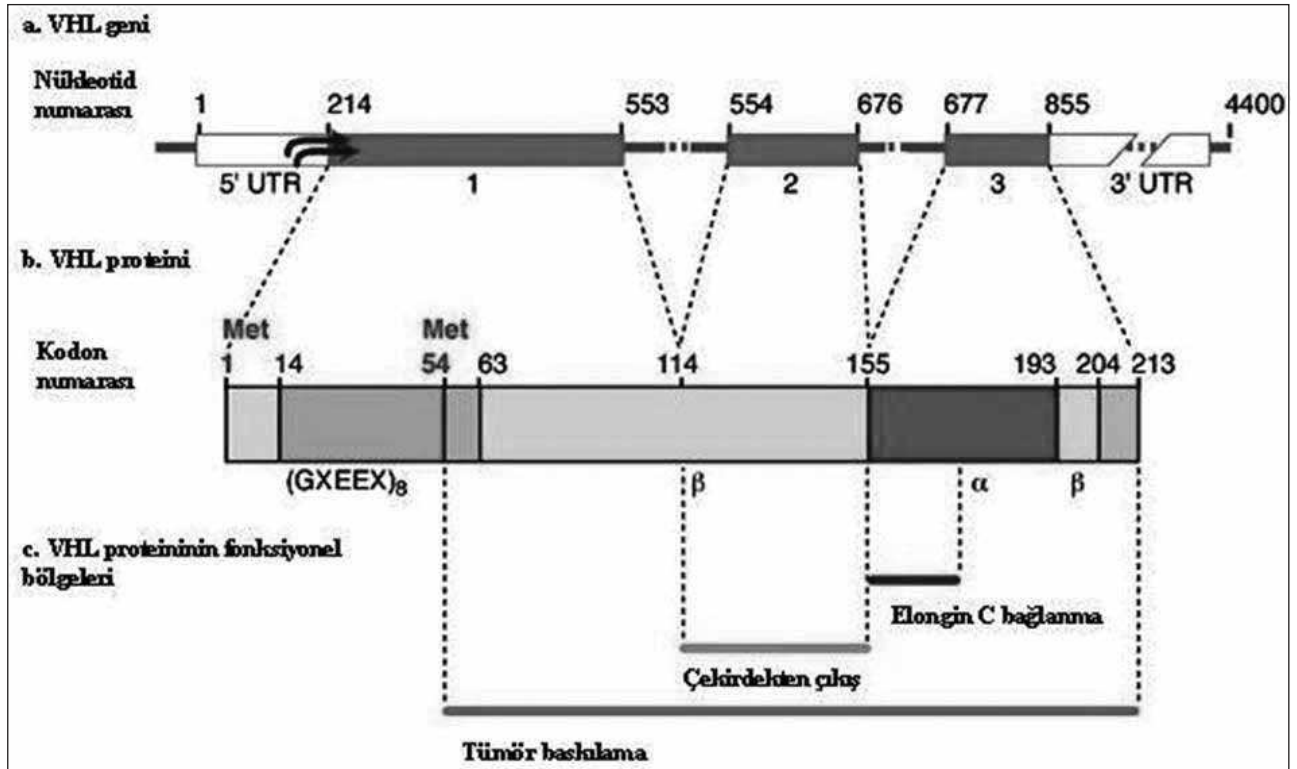
VHL hastalığında güçlü fenotip genotip bağlantısı vardır. VHL aileleri benzer hastalık prezentasyonu gösteren iki alt gruba ayrılır. Feokromasitoma riski düşük olanlar tip 1 VHL, yüksek olanlar ise tip 2 VHLdir. Tip 2 olan aileler neredeyse daima missens VHL geni mutasyonuna sahipken, tip 1 aileler nonsens ve delesyon gibi farklı çeşit mutasyonlara sahip olabilirler (4,10). Tip 2 daha ileri olarak üç alt tipe daha bölünür: Tip 2a (düşük renal hücreli kanser riski), Tip 2b (yüksek renal hücreli kanser riski) ve Tip 2c (HB ve berra hücreli renal hücre kanserinin görülmediği ailesel feokromasitoma) (10, 30).

VHL geni tarafından kodlanan protein (pVHL) öncelikli olarak sitoplazmada bulunmakla beraber, çekirdek ve hücre zarında da bulunabilir (31). Son zamanlarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki, normooksik durumlarda, pVHL elongin B ve C (bir transkripsiyon elongasyon faktörünün alt üniteleri), cullin-2 ve Rbx1 proteinleriyle VBC olarak adlandırılan bir E3 ubiquitin ligaz oluşturmak için

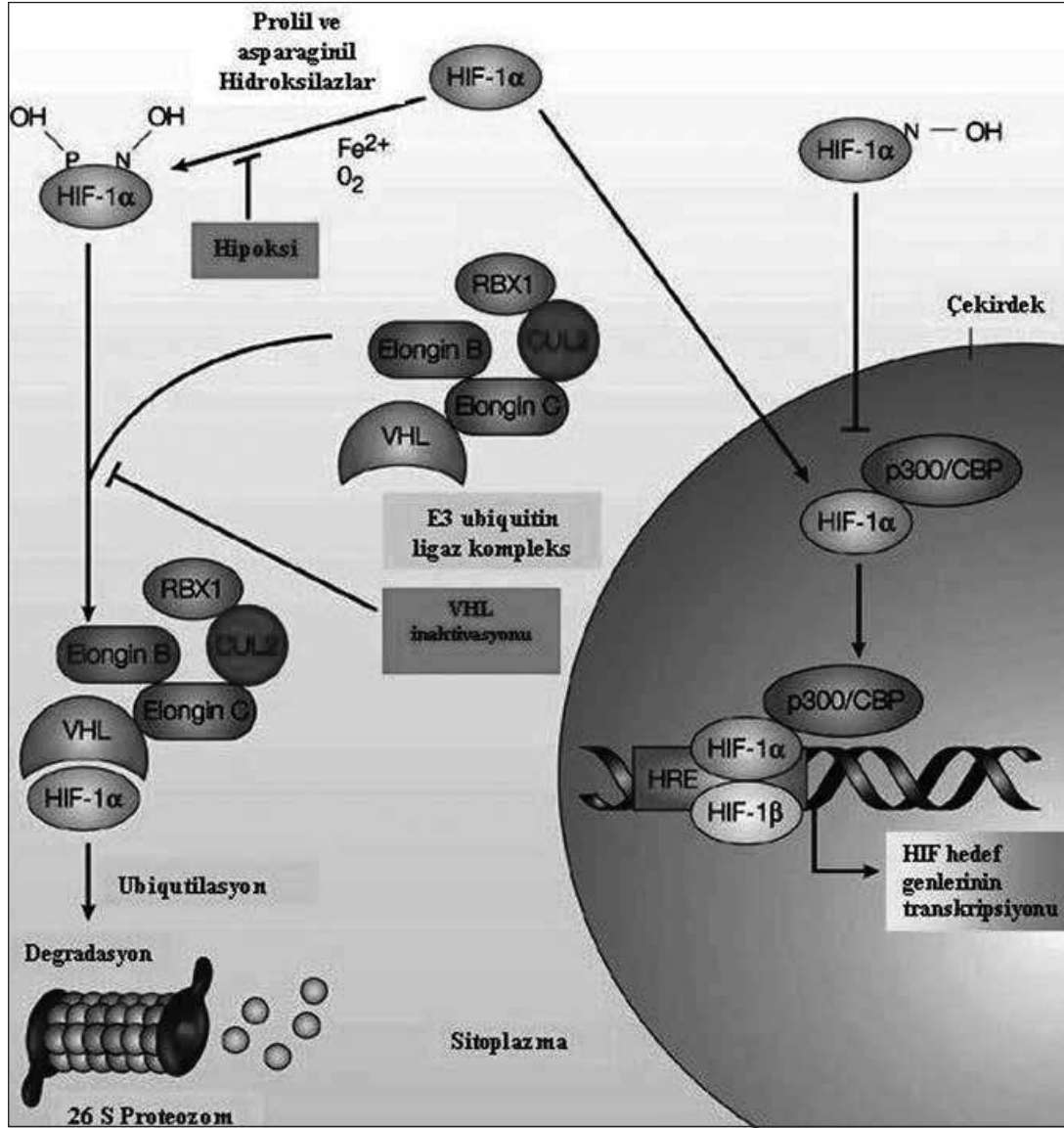


Şekil 2. VHL geninin 3. kromozom üzerindeki yeri.

bileşik oluşturur (3,10,11,13,23,24,27,28,30). VBC oksijen varlığında ubiquitin aracılı yıkım için hypoxia-inducible factor (HIF) transkripsiyon faktörünü hedef alır (3,13,29). HIF genel oksijen algılayan mekanizma gibi farzedilmiştir (8). Hipoksik durumlarda, pVHL inaktive olur ve HIF düzensizleşir (19,28). Normal oksijen koşullarında bile yabancı tip pVHLnin olmaması, HIF'e yanıt veren genlerin uygunsuz şekilde aktive olmalarına yol açar (Şekil 4) (3,29). VBC'nin inaktivasyonu HIF'in aşırı ekspresyonuna ve onun hedeflerinin (VEGF, eritpoetin, TGF- α ve TGF- β) miktarının artışına (upregülasyon) yolaçar (12,14,16,23,28). Aynı zamanda pVHLnin inaktivasyonunun fibronektin ekstrasellüler matriks oluşumunu değiştirebileceği ve pVHLnin hücrel farklılaşmada ve hücre siklusu kontrolünde de rol alabileceği hipotezleri önesürülmüştür (5,7,22,28). pVHL, F-box proteinin maya SCF kompleksinde (Skp1-Cdc53-F-box) olduğu gibi, VBC kompleksinin substrat tanıma bölgesi olarak fonksiyon görmektedir (25,28). VHL yolağının son zamanlarda keşfedilen bir üyeside, yine VHL inaktivasyonunda miktarında artış olan yağ farklılaşma ilişkili proteindir. Bu proteinin berrak ve vakuolize hücre morfolojisi oluşturmada rol aldığı ve bununla VHL ilişkili lezyonların kılavuz noktası olduğu ileri sürülmüştür (6,32).



Şekil 3. VHL geninin exonları, proteinin yapısı ve fonksiyonel üniteleri.



Şekil 4. VHL geninin ve proteininin etkileşimde olduğu proteinler ve yollar.

KAYNAKLAR

- Chan CC, Collins AB, Chew EY: Molecular pathology of eyes with von Hippel-Lindau (VHL) Disease: a review. *Retina* 27:1-7, 2007
- Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, et al: Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 49:926-931, 1997
- Clifford SC, Cockman ME, Smallwood AC, et al: Contrasting effects on HIF-1alpha regulation by disease-causing pVHL mutations correlate with patterns of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mol Genet* 10:1029-1038, 2001
- Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV: von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc* 75:265-272, 2000
- Cybulski C, Krzystolik K, Murgia A, et al: Germline mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene in patients from Poland: Disease presentation in patients with deletions of the entire VHL gene. *J Med Genet* 39:E38, 2002
- Haase VH: The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int* 69:1302-1307, 2006
- Ivan M, Kaelin WG, Jr: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Curr Opin Genet Dev* 11:27-34, 2001
- Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al: Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 292:468-472, 2001
- Kaelin WG, Jr: The von Hippel-Lindau gene, kidney cancer, and oxygen sensing. *J Am Soc Nephrol* 14:2703-2711, 2003
- Kaelin WG, Jr: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:680-4, 2007
- Kibel A, Iliopoulos O, DeCaprio JA, Kaelin WG, Jr: Binding of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein to Elongin B and C. *Science* 269:1444-6, 1995
- Kondo K, Kaelin WG, Jr: The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Exp Cell Res* 264:117-125, 2001

13. Kondo K, Klco J, Nakamura E, Lechpammer M, Kaelin WG, Jr: Inhibition of HIF is necessary for tumor suppression by the von Hippel-Lindau protein. *Cancer Cell* 1:237-246, 2002
14. Krieg M, Haas R, Brauch H, Acker T, Flamme I, Plate KH: Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Oncogene* 19:5435-5443, 2000
15. Lesko EP: Recognition and management of von Hippel-Lindau disease. *Am Fam Physician* 50:1269-1272, 1994
16. Levy AP, Levy NS, Iliopoulos O, Jiang C, Kaplin WG, Jr, Goldberg MA: Regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia and its modulation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Kidney Int* 51:575-578, 1997
17. Maher ER, Moore AT: Von Hippel-Lindau disease. *Br J Ophthalmol* 76:743-745, 1992
18. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 77:1151-1163, 1990
19. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399:271-275, 1999
20. Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 51:16-26, 1997
21. Ohh M: Ubiquitin pathway in VHL cancer syndrome. *Neoplasia* 8:623-629, 2006
22. Ohh M, Kaelin WG, Jr: The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: new perspectives. *Mol Med Today* 5:257-263, 1999
23. Ohh M, Takagi Y, Aso T, et al: Synthetic peptides define critical contacts between elongin C, elongin B, and the von Hippel-Lindau protein. *J Clin Invest* 104:1583-1591, 1999
24. Pause A, Lee S, Worrell RA, et al: The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:2156-2161, 1997
25. Pugh CW, Ratcliffe PJ: The von Hippel-Lindau tumor suppressor, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) degradation, and cancer pathogenesis. *Semin Cancer Biol* 13:83-89, 2003
26. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F: Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 243:547-553, 1998
27. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S: Von Hippel-Lindau disease: Molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol* 36:337-343, 2006
28. Sims KB: Von Hippel-Lindau disease: Gene to bedside. *Curr Opin Neurol* 14:695-703, 2001
29. Sufan RI, Jewett MA, Ohh M: The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. *Am J Physiol Renal Physiol* 287:F1-6, 2004
30. Weirich G, Klein B, Wohl T, Engelhardt D, Brauch H: VHL2C phenotype in a German von Hippel-Lindau family with concurrent VHL germline mutations P81S and L188V. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5241-5246, 2002
31. Yang H, Kaelin WG, Jr: Molecular pathogenesis of the von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: Implications for oxygen sensing. *Cell Growth Differ* 12:447-455, 2001
32. Yao M, Tabuchi H, Nagashima Y, et al: Gene expression analysis of renal carcinoma: adipose differentiation-related protein as a potential diagnostic and prognostic biomarker for clear-cell renal carcinoma. *J Pathol* 205:377-387, 2005