



## Funktionen des VHL-Proteins bei Entstehung und Progression von Nierenzellkarzinomen

Moch, H

**Abstract:** Die Keimbahninaktivierung des von-Hippel-Lindau- (VHL-)Gens ist verantwortlich für das VHL-Syndrom. Somatische VHL-Mutationen finden sich in klarzelligem Nierenzellkarzinomen, aber auch anderen Tumoren. In den letzten Jahren konnten vielfältige Funktionen des von VHL-kodierten Proteins (pVHL) aufgeklärt werden. pVHL hat keine eigene enzymatische Aktivität, aber interagiert mit verschiedenen Proteinpartnern. Man geht heute davon aus, dass pVHL ein Mehrzweckadapterprotein ist, welches zahlreiche Genexpressionsprogramme kontrolliert. Die am besten charakterisierte pVHL-Funktion ist die Regulation des Hypoxie-induzierbaren-Faktor- $\alpha$ - (HIF- $\alpha$ -)Transkriptionsfaktors. Daneben gibt es aber noch zahlreiche andere HIF-unabhängige pVHL-Funktionen. Diese beinhalten z. B. die Beeinflussung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, die Stabilisierung der Mikrotubuli in einer Zelle, die Regulation verschiedener Zielproteine mit Enzymaktivität oder die Hemmung der Nierenzytenbildung. Diese komplexen Mechanismen zeigen, dass die Konsequenzen einer pVHL-Dysregulation verschiedenste molekulare Veränderungen bei der Tumorbildung bzw. -progression in unterschiedlicher Art und Weise beeinflusst. In der vorliegenden Übersicht soll die Funktion des VHL-Proteins als ein Mehrzweckadapterprotein beschrieben werden, durch das verschiedenste zelluläre Prozesse kontrolliert werden. Schlüsselwörter Nierenzellkarzinom - VHL - Zilie - Mikrotubuli - pVHL

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-008-1034-y>

Other titles: Von-Hippel-Lindau (VHL) protein function by initiation and progression of renal cancer

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-11095>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Moch, H (2008). Funktionen des VHL-Proteins bei Entstehung und Progression von Nierenzellkarzinomen. *Der Pathologe*, 29(Suppl.):149-152.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-008-1034-y>

# Funktionen des VHL-Proteins bei Entstehung und Progression von Nierenzellkarzinomen

## Veränderungen des VHL-Gens in klarzelligen Nierenzellkarzinomen

Mutationen des von-Hippel-Lindau- (*VHL*-) Tumorsuppressorgens treten in verschiedenen erblichen und sporadischen Tumoren auf. Bei Patienten mit einem *VHL*-Syndrom liegt nahezu immer der klarzellige Subtyp des Nierenzellkarzinoms (NZK) vor. Diese Tumoren zeigen Deletionen von Chromosom 3p [26]. Die Untersuchung dieser hereditären Tumoren ermöglichte die Identifikation des *VHL*-Tumorsuppressorgens. Zahlreiche Arbeiten haben in den folgenden Jahren gezeigt, dass auch bei sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinomen (kNZK) Deletionen, Mutationen und Hypermethylierungen des *VHL*-Gens auftreten. Die Häufigkeit dieser Veränderungen wird in verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben, was u. a. auf die verschiedenen histologischen Klassifikationssysteme zurückzuführen ist. Man kann aber davon ausgehen, dass etwa 60–70% der kNZK *VHL*-Alterationen aufweisen [8, 14, 17, 19, 22].

Die Vererbung eines mutierten *VHL*-Allels prädisponiert nicht nur zur Nierentumorentstehung, sondern auch zur Bildung von Tumoren im Auge, im Zentralnervensystem, der Nebenniere, dem Pankreas, dem Nebenhoden u. a. Genetisch folgt damit *VHL* den Regeln der „Knudson-two-hit-Tumorsuppressorfunktion“. Dennoch ist die Tumorsup-

pression durch das *VHL*-Gen sehr komplex. Tumorentstehung und -progression sind sehr wahrscheinlich das Resultat verschiedener, möglicherweise kombinierter Effekte der verschiedenen, voneinander unabhängigen Funktionen von pVHL [15, 20]. Bei Menschen liegt das *VHL*-Protein in 2 Proteinisoformen vor:

- pVHL<sub>30</sub> und
- pVHL<sub>19</sub>.

Keine Isoform hat eine Domäne mit bekannter enzymatischer Aktivität. Interessanterweise wird offenbar nur pVHL<sub>19</sub> im Zellkern und im Zytoplasma exprimiert, während pVHL<sub>30</sub> nur im Zytoplasma nachzuweisen ist. Die nukleäre pVHL<sub>19</sub>-Expression ist mit einer günstigen Prognose assoziiert, was auf eine unterschiedliche biologische Bedeutung dieser Proteinisoformen hinweist [4, 25].

## HIF-abhängige pVHL-Funktionen

Die bislang am besten charakterisierte Funktion des pVHL ist die Bildung eines VCB-Cul2-E3-Ubiquitin-Ligase-Komplexes, der die proteolytische Degradation des Hypoxie-induzierbaren-Faktor- $\alpha$ - (HIF- $\alpha$ -) Transkriptionsfaktors reguliert [21]. Eine fehlende pVHL-Funktion führt zu Veränderungen verschiedener direkt durch HIF- $\alpha$  vermittelter Transkriptionsprogramme, die den zellulären Metabolismus sowie die Angiogenese, Invasion und Metastasierung von Tumoren

regulieren können. Ein wesentlicher Mechanismus in der Beeinflussung der Metastasierung ist die HIF- $\alpha$ -vermittelte Regulation von CXCR4, einem Chemokinrezeptor. Eine starke CXCR4-Expression in NZK ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und kann möglicherweise das teilweise unvorhersehbare Metastasierungsverhalten von NZK erklären [27].

pVHL ist indirekt über die Regulation von c-myc, PGC1 $\beta$ , OCT4 und Notch auch bei anderen Transkriptionsregulationen beteiligt. Diese Transkriptionsfaktoren können u. a. den Zellzyklus, das Verhalten von Stammzellen und die Epithel-Mesenchym-Transformation beeinflussen. Die Regulation von HIF- $\alpha$  wird damit als die Haupt-Tumorsuppressorfunktion von pVHL angesehen. Sicher sind viele der HIF- $\alpha$ -induzierten zellulären Prozesse verantwortlich für eine Tumorsuppression, jedoch reichen sie allein nicht aus, um die zahlreichen Tumorsuppressorfunktionen von pVHL zu erklären ([1, 9, 12, 15, 16, 32]; **Abb. 1**).

## HIF-unabhängige pVHL-Funktionen

Kürzlich wurde eine weitere Funktion von pVHL identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des Nukleären-Faktor- $\kappa$ B- (NF- $\kappa$ B-) Transkriptionsfaktors ebenfalls durch pVHL reguliert wird. Diese Funktion des pVHL erklärt möglicherweise verschiedene immunologische und

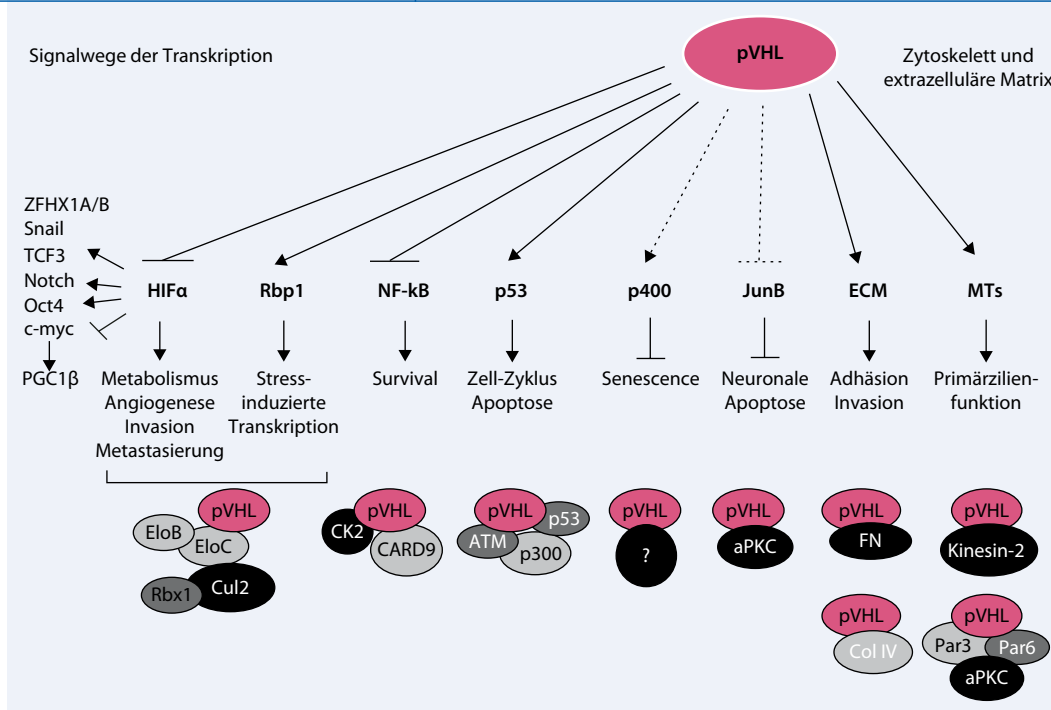


Abb. 1 ◀ Verschiedene Funktionen des VHL-Proteins. (Mod. nach [5]).

entzündliche Prozesse, aber auch die Regulation der Proliferation und Apoptose. In verschiedenen *VHL*-mutierten kNZK liegt eine erhöhte NF-κB-Aktivität vor. Da NF-κB die Resistenz gegen Apoptose fördert und das kNZK sich zumeist Apoptose-induzierenden Therapien entzieht, ist diese neu identifizierte Funktion des VHL-Proteins möglicherweise ein neuer Ansatz für die Behandlung von VHL-assoziierten Karzinomen [13, 31].

Das *p53*-Tumorsuppressorgen ist eines der wichtigsten Moleküle für die Tumorentstehung. Interessanterweise wurde gezeigt, dass das VHL-Protein die Transkriptionsfaktoraktivität von *p53* fördert, indem es die proteolytische Degradierung des *p53* in einem größeren Proteinkomplex beeinflusst. Eine Schädigung von *p53* in *VHL*-mutierten Zellen kann zu einer Akkumulation von genetischen Veränderungen und zur Progression von Karzinomen führen [2, 24]. Andere Regulatoren der Transkription über HIF- $\alpha$ -unabhängige Mechanismen beinhalten die Regulation des Zyklin-abhängigen Kinaseinhibitors p27 und die Regulation von JunB (▣ Abb. 1).

Zusätzlich zu den erwähnten Funktionen des pVHL spielt das Protein eine wichtige Rolle in der Regulation der extrazellulären Matrix und des Mikrotubulus-assoziierten Zytoskeletts. Zellen ohne

pVHL haben Defekte in der Kollagen-4- und Fibronectin-extrazellulären-Matrix (ECM-)Bildung [18, 23]. Diese Defekte können die Neoangiogenese und die Invasion von Tumorzellen erleichtern. Vor Kurzem konnte gezeigt werden, dass die Regulation von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) ebenfalls durch pVHL beeinflusst werden kann [28].

Kürzlich wurde eine weitere HIF-unabhängige Funktion des *VHL* identifiziert. Diese bezieht sich auf die Bildung von Nierenzysten. Nierenzysten sind ein wesentlicher Bestandteil des VHL-Syndroms und möglicherweise eine Vorläuferläsion der kNZK. Diese Bildung von Nierenzysten kann sich zumindest teilweise über die Rolle von pVHL in der Erhaltung der Struktur der Primärzilien erklären lassen. Die Primärzilie ist eine zelluläre sensorische Organelle, die eine unkontrollierte Zellproliferation sowie die Zystenbildung in der Niere verhindert [3]. Das VHL-Protein reguliert die Stabilität von Mikrotubuli. Diese Funktion ist bei einem Teil der natürlich vorkommenden *VHL*-Mutationen gestört. Wesentlich für die Aufrechterhaltung der Zilienfunktion durch *VHL* ist die gleichzeitige Aktivierung der Glykogen-Synthase-Kinase- (GSK) $3\beta$ . Kürzlich konnte gezeigt werden, dass GSK $3\beta$ -Inaktivierung und Verlust von Zilien in Nierenzysten von VHL-Patienten auftre-

ten. Man muss davon ausgehen, dass der Verlust der *VHL*-Funktion alleine nicht ausreicht, um die Proliferation von Nierentubuluszellen zu beschleunigen und damit die Tumorentstehung einzuleiten. Sicherlich sind Mutationen weiterer Gene für die Tumorentstehung erforderlich [4, 6, 7, 29, 30].

Zusammenfassend müssen aus heutiger Sicht neben dem pVHL-HIF- $\alpha$ -Signalweg auch die HIF-unabhängigen pVHL-Funktionen einbezogen werden, um die Entstehung kNZK zu erklären. Hierbei spielt neben gewebespezifischen Faktoren auch das Spektrum der verschiedenen *VHL*-Mutationen, die das VHL-Protein unterschiedlich beeinflussen können, eine Rolle. Das Verständnis der verschiedenen Mechanismen der Zellregulation ist bedeutsam, um künftige therapeutische Strategien für das Nierenzellkarzinom gezielter einsetzen zu können.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Moch

Institut für Klinische Pathologie, Departement Pathologie, UniversitätsSpital Zürich  
Schmelzbergstr. 12, 8091 Zürich  
Schweiz  
holger.moch@usz.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Covello KL, Kehler J, Yu H et al. (2006) HIF-2 $\alpha$  regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development and tumor growth. *Genes Dev* 20: 557–570
2. Efeyan A, Serrano M (2007) p53: guardian of the genome and policeman of the oncogenes. *Cell Cycle* 6: 1006–1010
3. Eley L, Yates LM, Goodship JA (2005) Cilia and disease. *Curr Opin Genet Dev* 15: 308–314
4. Frew IJ, Krek W (2007) Multitasking by pVHL in tumour suppression. *Curr Opin Cell Biol* 19: 685–690
5. Frew IJ, Krek W (2008) pVHL: a multi-purpose adaptor protein. *Science Signalling* 1: 30
6. Frew IJ, Minola A, Georgiev S et al. (2008) Combined Vhlh And Pten Mutation Causes Genital Tract Cystadenoma And Squamous Metaplasia. *Mol Cell Biol* 28: 4536–4548
7. Frew IJ, Thoma CR, Georgiev S et al. (2008) pVHL and PTEN tumour suppressor proteins cooperatively suppress kidney cyst formation. *Embo J* 27: 1747–1757
8. Gnarr JR, Tory K, Weng Y et al. (1994) Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 7: 85–90
9. Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ et al. (2007) HIF-2 $\alpha$  promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-myc transcriptional activity. *Cancer Cell* 11: 335–347
10. Gordan JD, Simon MC (2007) Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr Opin Genet Dev* 17: 71–77
11. Gordan JD, Thompson CB, Simon MC (2007) HIF and c-Myc: sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation. *Cancer Cell* 12: 108–113
12. Gustafsson MV, Zheng X, Pereira T et al. (2005) Hypoxia requires notch signalling to maintain the undifferentiated cell state. *Dev Cell* 9: 617–628
13. Hayden MS, Ghosh S (2008) Shared principles in NF- $\kappa$ B signalling. *Cell* 132: 344–362
14. Herman JG, Latif F, Weng Y et al. (1994) Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 9700–9704
15. Kim WY, Kaelin WG (2004) Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 22: 4991–5004
16. Koshiji M, Kageyama Y, Pete EA et al. (2004) HIF-1 $\alpha$  induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc. *Embo J* 23: 1949–1956
17. Kovacs G, Erlandsson R, Boldog F et al. (1988) Consistent chromosome 3p deletion and loss of heterozygosity in renal cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 1571–1575
18. Kurban G, Duplan E, Ramlal N et al. (2008) Collagen matrix assembly is driven by the interaction of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein with hydroxylated collagen IV alpha 2. *Oncogene* 27: 1004–1012
19. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M et al. (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260(5112): 1317–1320
20. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. (2003) von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361(9374): 2059–2067
21. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW et al. (1999) The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399(6733): 271–275

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:149–152 DOI 10.1007/s00292-008-1034-y  
© Springer Medizin Verlag 2008

H. Moch

**Funktionen des VHL-Proteins bei Entstehung und Progression von Nierenzellkarzinomen**

**Zusammenfassung**

Die Keimbahninaktivierung des von-Hippel-Lindau- (*VHL*-)Gens ist verantwortlich für das *VHL*-Syndrom. Somatische *VHL*-Mutationen finden sich in klarzelligen Nierenzellkarzinomen, aber auch anderen Tumoren. In den letzten Jahren konnten vielfältige Funktionen des von *VHL*-kodierten Proteins (pVHL) aufgeklärt werden. pVHL hat keine eigene enzymatische Aktivität, aber interagiert mit verschiedenen Proteinpartnern. Man geht heute davon aus, dass pVHL ein Mehrzweckadap- terprotein ist, welches zahlreiche Genexpres- sionsprogramme kontrolliert. Die am besten charakterisierte pVHL-Funktion ist die Regu- lation des Hypoxie-induzierbaren-Faktor- $\alpha$ - (HIF- $\alpha$ -)Transkriptionsfaktors. Daneben gibt es aber noch zahlreiche andere HIF-unabhän- gige pVHL-Funktionen. Diese beinhalten z. B. die Beeinflussung der Zusammensetzung der

extrazellulären Matrix, die Stabilisierung der Mikrotubuli in einer Zelle, die Regulation ver- schiedener Zielproteine mit Enzymaktivität oder die Hemmung der Nierenzystenbildung. Diese komplexen Mechanismen zeigen, dass die Konsequenzen einer pVHL-Dysregulation verschiedenste molekulare Veränderungen bei der Tumorbildung bzw. -progression in unterschiedlicher Art und Weise beeinflusst. In der vorliegenden Übersicht soll die Funkti- on des *VHL*-Proteins als ein Mehrzweckadap- terprotein beschrieben werden, durch das verschiedenste zelluläre Prozesse kontrol- liert werden.

**Schlüsselwörter**

Nierenzellkarzinom · *VHL* · Zilie · Mikro- tubuli · pVHL

**Von-Hippel-Lindau (VHL) protein function by initiation and progression of renal cancer**

**Abstract**

Germ line inactivation of the von-Hippel-Lin- dau (*VHL*) tumor suppressor gene causes von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome, and somatic mutations of this gene have been linked to the development of sporadic hemangioblastomas and clear cell renal car- cinomas. The protein encoded by *VHL*, pVHL, has no known enzymatic activities but inter- acts with various partner proteins. In this re- view, various pVHL functions are highlighted. pVHL acts as a multi-purpose adaptor protein that controls different gene expression pro- grams. Through its oxygen-dependent regu-

lation of hypoxia-inducible factor  $\alpha$  (HIF $\alpha$ ), pVHL plays a central role in the oxygen-sen- sing pathway. In addition, many HIF $\alpha$ -inde- pendent functions of pVHL have recently been identified. These include microtubule- based processes, extracellular matrix assem- bly and suppression of kidney cyst formation. These complex pVHL functions can explain the diverse consequences of pVHL dysregula- tion in tumor formation and progression.

**Keywords**

Renal cancer · *VHL* · Cilia · Microtubuli · pVHL

22. Moch H, Schraml P, Bubendorf L et al. (1998) Intratumoral heterogeneity of von Hippel-Lindau gene deletions in renal cell carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 58: 2304–2309
23. Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM et al. (1998) The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Mol Cell* 1: 959–968
24. Roe JS, Kim H, Lee SM et al. (2006) p53 stabilization and transactivation by a von Hippel-Lindau protein. *Mol Cell* 22: 395–405
25. Schraml P, Hergovitz A, Hatz F et al. (2003) Relevance of nuclear and cytoplasmic von hippel lindau protein expression for renal carcinoma progression. *Am J Pathol* 163: 1013–1020
26. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ et al. (1988) Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 332(6161): 268–269
27. Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J et al. (2003) Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature* 425(6955): 307–311
28. Struckmann K, Mertz K, Steu S et al. (2008) pVHL co-ordinately regulates CXCR4/CXCL12 and MMP2/MMP9 expression in human clear-cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 214: 464–471
29. Thoma CR, Frew IJ, Hoerner CR et al. (2007) pVHL and GSK3beta are components of a primary cilium-maintenance signalling network. *Nat Cell Biol* 9: 588–595
30. Thoma CR, Frew IJ, Krek W (2007) The VHL tumor suppressor: riding tandem with GSK3beta in primary cilium maintenance. *Cell Cycle* 15: 1809–1813
31. Yang H, Minamishima YA, Yan Q et al. (2007) pVHL acts as an adaptor to promote the inhibitory phosphorylation of the NF-kappaB agonist Card9 by CK2. *Mol Cell* 28: 15–27
32. Zhang H, Gao P, Fukuda R (2007) HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. *Cancer Cell* 11: 407–420