

Kasvurajoitegeeni perinnöllisessä Von Hippel- Lindaun syöpäoireyhtymässä

LuK-tutkielma
Turun Yliopisto
Bioteknologian laitos
Biokemia
Helmi Lattu

5.3.2025

Turku

Kandidaatintutkielma

Oppiaine: Biokemia

Tekijä: Helmi Lattu

Otsikko: Kasvurajoitegeeni perinnöllisessä Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymässä

Ohjaaja: FT Johanna Jokinen

Sivumäärä: 22 sivua

Päivämäärä: 5.3.2025

Von Hippel-Lindau (VHL) on perinnöllinen syöpäoireyhtymä, jolle on ominaista kasvaimien kehittyminen keskushermostoon, verkkokalvolle, munuaisiin ja haimaan. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymä johtuu kasvurajoitegeenin, VHL-geenin, mutaatioista aiheutuvasta virheellisen VHL-proteiinin eli pVHL:n toiminnasta. pVHL toimii solussa ubikitiinileimaamalla hypoksian indusoimia tekijöitä (HIF), jonka jälkeen HIF:it tuhoataan proteasomissa. HIF:it säätelevät hypoksisissa olosuhteissa solujen jakautumista edistäviä geenejä, jotka johtavat muun muassa angiogeneesiin ja erytropoietiinin tuotannon lisääntymiseen. Kun VHL-geeni on mutatoitunut, pVHL on rakenteeltaan virheellinen tai sitä ei tuoteta ollenkaan. Tällöin se ei säätele HIF:iä ubikitiinileiman avulla, jolloin normaalissa happipitoisuudessakin solut pääsevät jakautumaan hallitsemattomasti ja kudoksiin kehittyä kasvaimia. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän hoitomenetelmiin kuuluu kasvainten kirurginen poisto ja vuonna 2021 FDA:n hyväksymä Belzutifan-lääke, joka on HIF-inhibiittori. Muita mahdollisia hoitomenetelmiä ovat tyrosiinikinaasi-inhibiittorit, proteolyysiin kohdistuvat kimeerit eli PROTAC:it ja purpuriini, joka estää pVHL:n aggregoitumista. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymälle ei ole vielä vakiintunutta tehokasta hoitomenetelmää johtuen sairauden monista erilaisista ilmenemistavoista. Hoitomahdollisuuksia tutkitaan vielä ja ne vaativat kehitystä tehokkaan hoitomenetelmän löytymiseksi.

Avainsanat: Von Hippel-Lindau, kasvurajoitegeeni, pVHL, syöpä, Von Hippel-Lindaun hoitomenetelmät, Belzutifan

Sisällysluettelo

1	Johdanto.....	4
2	Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymä.....	5
3	Kasvurajoitegeeni Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymässä	7
3.1	VHL-geenin sijainti ja tehtävät.....	7
3.2	VHL-geenin mutaatiot	7
4	VHL-proteiinin toiminta solussa	10
4.1	VHL-proteiinin rakenne.....	10
4.2	VHL-proteiinin ja hypoksian indusoimien tekijöiden välinen yhteys.....	10
4.3	VHL-proteiinin aggregaation yhteys kasvaimien kehittymiseen.....	13
5.	Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän hoito	15
	Lähteet.....	20

1 Johdanto

Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymä on perinnöllinen sairaus, joka altistaa potilaan erilaisille kasvaimille (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Kasvaimet voivat olla hyvän- tai pahanlaatuisia ja Von Hippel-Lindau tapauksissa kasvaimia kehittyi keskushermostoon, verkkokalvoille, haimaan ja munuaisiin. Oireyhtymä on harvinainen ja on arvioitu, että noin 1:34000 syntyvistä ihmisistä sairastuu siihen.

Oireyhtymälle ominaisia tapauksia on tutkittu pitkään. Jo vuonna 1894 englantilainen silmälääkäri Treacher Collins kuvaili teksteissään Von Hippel-Lindaun oireyhtymään sopivia silmien kasvaimia tietyissä perheissä (Gossage ja muut 2015, katsausartikkeli). Sen jälkeen useat lääkärit kuvailivat kirjoituksissaan oireyhtymään sopivia perinnöllisiä kasvaimia, kunnes vuonna 1936 sairaus nimettiin Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymäksi kahden tapauksia tutkineen lääkärin mukaan. Tutkimus huipentui, kun vuonna 1993 tunnistettiin geeni, joka onnistuttiin liittämään oireyhtymään. Myöhemmin geeni todettiin kasvurajoitegeeniksi.

Ennen geenin löytymistä oli kuitenkin jo päätelty, että Von Hippel-Lindaun oireyhtymä liittyy vahvasti perimään. Samankaltaisten oireiden ilmeneminen vain tietyissä perheissä ja niiden harvinaisuus saivat tutkijat kiinnittämään huomionsa geneihin (Gossage ja muut 2015, katsausartikkeli). Tapauksien genotyyppien ja fenotyyppien välisiä yhteyksiä alettiin tunnistamaan jo 1990-luvun alussa, ja geenin sijainti rajattiin erilaisilla geneettisillä deleetioilla. Tällä vuosikymmenellä tutkimus on keskittynyt geenin säätelemiin reaktioteihin, geenin ilmentämän proteiinin toimintaan ja rakenteeseen sekä oireyhtymän hoitoon.

Tässä kandidaatintutkielmassa esitellään Von Hippel-Lindaun oireyhtymää yleisemmällä tasolla ja keskitytään siihen liittyvän kasvurajoitegeenin ja sen ilmentämän proteiinin tehtävään soluissa sekä pohditaan oireyhtymän hoitokeinoja ja niiden mahdollisia kehityskohteita.

2 Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymä

Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymä on nimetty saksalaisen silmälääkärin Eugen Von Hippelin ja ruotsalaisen patologin Arvid Lindaun mukaan (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Von Hippel kuvaili jo vuonna 1904 verkkokalvon pinnan solumuutoksia potilaillaan ja Lindau tutki ruumiinavauksien yhteydessä pikkuaivojen hemangioblastoomia sekä haiman, maksan ja munuaisten kystoja. Nämä löydökset on myöhemmin liitetty perinnölliseen Von Hippel-Lindau syöpäoireyhtymään. Sairaus ilmenee kliinisesti elinikäisenä taipumuksena useiden erilaisten kasvaimien kehittymiseen eri elimiin.

Yleisimmät kasvaintyytit ovat keskushermoston ja verkkokalvon hemangioblastoomat sekä munuaisten soluista kehittyvä munuaiskarsinoma (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Hemangioblastoomat ovat verisuonien soluista lähtöisin olevia verisuonittuneita kasvaimia (Menon ja muut 2021). Erilaiset kystat ovat myös yleisiä Von Hippel-Lindau-tapauksissa. Kystat ovat kudoksen sisään muodostuvia nesteeseen täyttymiä rakkuloita, joita Von Hippel-Lindau-tapauksissa voi kehittyä haimaan tai munuasiin (Gossage ja muut 2015, katsausartikkeli).

Yksi tutkituimmista Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän ilmenemistavoista on munuaiskarsinoma (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Von Hippel-Lindau-potilailla onkin elinikäinen riski sairastua munuaiskarsinomaan ja potilaista noin 40–60 %:a sairastuu siihen. Munuaiskarsinoomalla tarkoitetaan munuaissoluista kehittyviä kasvaimia. Munuaiskarsinoma voi olla synkroninen, jolloin pahanlaatuinen kasvain kehittyy puolen vuoden sisällä ensimmäisen kasvaimen löytymisestä, tai metakroninen, jolloin pahanlaatuinen kasvain kehittyy yli puolen vuoden jälkeen kasvaimen löytymisestä. Erityisesti kirkassoluiset munuaiskarsinomat ovat yleisiä Von Hippel-Lindaun potilailla. Tällöin kasvaimia kehittyi munuaistiehyissä, jotka suodattavat alkuvirtsasta vielä elimistölle tärkeitä aineita takaisin verenkiertoon.

Munuaiskarsinomat ja keskushermoston hemangioblastoomat ovat oireyhtymän kasvaimista vakavimpia (Kaelin 2002, katsausartikkeli). Niiden kehittyminen on yleisin Von Hippel Lindau-tapauksien kuolemaan johtavista syistä. Vaikka kuolleisuus ja menetettyjen potilaiden iät vaihtelevatkin, keskushermoston ja munuaisten kasvaimet aiheuttavat yleensä potilaan kuoleman ennen viidenkymmenen vuoden ikää. Näitä kasvaintyyppisiä hoidetaan yleensä leikkauksilla, joihin liittyy useita eri riskejä. Keskushermoston leikkaukset ovat aina riskialttiita

ja saattavat johtaa neurologisiin häiriöihin tai jopa halvaantumiseen. Munuaiset ovat myös tärkeä elin elimistön normaalin toiminnan kannalta ja niiden kirurgissa toimenpiteissä on riskejä. Munuaisten leikkaukset johtavat helposti munaisten vajaatoimintaan ja dialyysin tarpeeseen. Kuitenkin Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän perinnöllisyys tuo toivoa tapauksien hoitomenetelmille. Perinnöllisyystutkimuksien kehitys ja edistyminen on tuonut tällä vuosituhannella uusia hoitomenetelmiä ja hoitoa on pystytty tarkentamaan nimenomaan geenien ilmentämiin proteiineihin. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymä onkin pohjimmiltaan geneettinen sairaus ja sen aiheuttamaa geeniä ja geenin ilmentämää proteiinia tutkitaan jatkuvasti.

Von Hippel-Lindaun oireyhtymä johtuu taudin mukaan nimetyn geenin, VHL-geenin, patogeenisista mutaatioista ituradan soluissa (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Ituradan soluissa tapahtuneet mutaatiot periytyvät autosomaalisesti hallitsevasti myös jälkeläisille. Kuitenkaan pelkkä geenimutaatio ei takaa potilaalle diagnoosia oireyhtymästä, vaan ainoastaan lisää riskiä sairastumiseen. Oireyhtymän diagnoosi edellyttää oireyhtymälle ominaisen kasvaimen löytymistä. Kuitenkin 95 %:lla potilailla, joilla todetaan Von Hippel-Lindaun oireyhtymä, on myös ituradan soluissa mutatoitunut VHL-geeni. Diagnoosi voidaan myös antaa potilaalle, jolta on löydetty kaksi VHL-geenistä riippuvaista leesiota tai yksi leesio ja suvussa on todistetusti Von Hippel-Lindau-diagnoosi. Jälkimmäisessä tapauksessa potilaalla voi olla mosaikismi patogeenista VHL-geenin mutaatiota kohtaan eli yhdestä hedelmöityneestä munasolusta kehittyneitä perintötekijöiltään erilaisia soluja samassa yksilössä. Tällöin mutaatio voi olla vain tietyissä potilaan soluissa.

VHL-geenin mutaatiot ja geenin tehtävä soluissa ovat merkittäviä seikkoja Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän ymmärtämisen kannalta. Geenin toiminta ja merkitys soluissa vaikuttavat hoitomenetelmiin ja oireyhtymään liittyvien tutkimusten näkökulmiin. Myös geenien toiminnan ymmärrys yleisemmällä tasolla on tärkeää varsinkin syöpäoireyhtymien tutkimuksessa. Koska syövät kehittyvät tiettyjen solujen hallitsemattomasta jakautumisesta, on oleellista, että myös Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymään liitetyn geenin toiminta ymmärretään. Varsinkin oireyhtymän perinnöllisyys tekee geneettisestä tutkimuksesta tärkeää. VHL-geenin löytymisen jälkeen geeni on todettu kasvurajoitegeeniksi erilaisten tutkimuksien avulla.

3 Kasvurajoitegeeni Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymässä

Kasvurajoitegeenit ovat genejä, joiden avulla tuotetut proteiinit säätelevät solujen jakaantumista tai edesauttavat apoptoosia. Kasvurajoitegeenien mutaatiot johtavat usein syöpään, sillä geenin toimintaan vaikuttavat mutaatiot sallivat solujen hallitsemattoman jakaantumisen.

3.1 VHL-geenin sijainti ja tehtävät

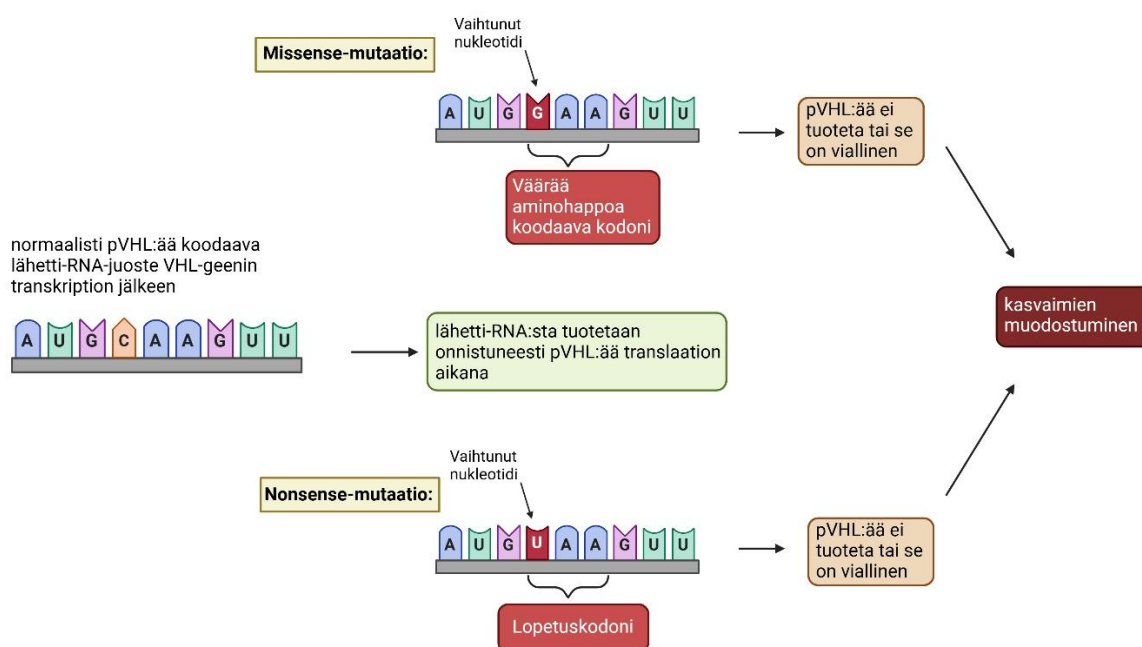
Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymään on yhdistetty kasvurajoitegeeni, joka on nimetty oireyhtymän mukaan VHL-geeniksi. VHL-geeni on löydetty vuonna 1993 (Cicchetti ja muut 2024, katsausartikkeli). VHL-geeni sijaitsee kolmannen kromosomin 3p25-alueella (Qiu ja muut 2020).

VHL-geenistä tuotetun proteiinin tehtäviin kuuluu hypoksia- ja angiogeneesigeenien sääteily (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Hypoksiolla tarkoitetaan kudoksen hapenpuutetta ja hypoksian säätelemät geenit pyrkivät korjaamaan ja vastustamaan hypoksian aiheuttamia vaurioita soluissa toimiessaan oikein. Angiogeneesiksi kutsutaan verisuonten uudelleenmuodostumista, joka on usein seuraus hypoksiasta. Uudelleenmuodostumisesta vastaa verisuonten endoteelin kasvutekijä VEGF. Hypoksia- ja angiogeneesigeenien tuotteiden säätelemät reaktiotiet edistävät solujen jakautumista, jolloin ongelmat geenien ilmenemisen säätelystä johtavat syöpään. On myös havaittu, että geeni heikentää hypoksian indusoimien tekijöiden (engl. *hypoxia-inducible factor*, HIF) yleissäätelyä (Maxwell ja muut 1999). HIF:t ovat hapenmuutoksiin soluissa reagoivia transkriptiotekijöitä. Ne säätelevät muun muassa solujen energiametaboliala, apoptoosia ja angiogeneesiä.

3.2 VHL-geenin mutaatiot

Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymä johtuu mutaatiosta VHL-geenissä. Ituradan soluissa tapahtunut mutaatio johtaa viallisen alleelin päätyminen kaikkiin soluihin (Cicchetti ja muut 2024, katsausartikkeli). Useimmissa VHL-tapauksissa viallinen alleeli on peritty toiselta vanhemmalta, jolloin toiselta vanhemmalta peritään villityypin alleeli. Kasvaimien syntymiseen vaaditaan mutaatio ituradan solujen VHL-geenissä sekä toinen somaattinen tapahtuma, jossa häviää heterotsygoottisyys geenin suhteen. Eli villityypin alleeli inaktivoituu solussa, jolloin VHL-geeni ei enää tuota tarpeeksi tai ollenkaan proteiinia tai proteiini ei toimi niin kuin pitäisi. Tällöin solut pääsevät jakautumaan rajoituksetta ja muodostuu kasvaimia.

Oireyhtymän kehittymiseen siis vaaditaan peritty mutaatio ituradan soluissa ja villityypin alleelin mutaatio (Cicchetti ja muut 2024, katsausartikkeli). Ituradan VHL-geenin yleisimpiä mutaatioita on kahdenlaisia: pistemutaatio, jossa yksi nukleotidi muuttuu toiseksi eikä kodoniin enää liity oikea aminohappo (engl. *missense mutation*) ja mutaatio, jossa yksi nukleotidi vaihtuu, mutta uusi kodoni muodostaa lopetuskodonin, jolloin RNA-polymeraasi lopettaa proteiinisynteesin väärästä kohdasta (engl. *nonsense mutation*) (Kuva 1). Muita mutaatiotyyppejä ituradan geenissä ovat tekijäinvaihdunta, erilaiset DNA-osioiden poistumiset ja silmukoinnin aikana tapahtuvat virheet. Silmukoinnin aikana tapahtuvat virheet johtuvat yleensä insertioista ja silmukointikohtamutaatioista, joka voi johtaa eksonien häviämiseen tai intronien mukaanottoon lähetti-RNA:han. Silmukointikohtamutaatiot ovat mutaatioita intronien ja eksonien rajalla.



Kuva 1. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän kasvurajoitegeenin eli VHL-geenin yleisimmät mutaatiot: missense- ja nonsense-mutaatiot ennen lähetti-RNA:n translaatiota proteiinisynteesin aikana. VHL-geenin DNA-juosteen nukleotidin vaihtuminen toiseksi ennen proteiinisynteesin alkamista aiheuttaa vääränlaisen proteiinin muodostumisen translaation aikana. Tällöin VHL-geenin koodaama pVHL-proteiini ei toimi oikein tai sitä ei saada ollenkaan tuotettua, jolloin elimistöön kehitty kasvaimia pVHL:n normaalisti rajoittamien signaalintireittien aktivoituessa. Kuva: Helmi Lattu, tehty BioRenderillä

Somaattisten villityypin alleelin sisältävien solujen VHL-geenin mutaatioista yleisimmät ovat alleelin menetykset ja hypermetylaatiot (Cicchetti ja muut 2024, katsausartikkeli). Alleelin menetyksellä tarkoitetaan heterotsygotian menetystä, jolloin villityypin alleeli katoaa kokonaan tai osittain solusta solun jakautumisen aikana erilaisten häiriöiden takia. Hypermetylaatiossa

DNA:han liitetään liikaa metyyliryhmiä, jolloin geenin transkriptio saattaa estyä. Myös pistemutaatiot voivat aiheuttaa geenin onkogeenisen mutaation. VHL-geenin mutaatiot johtavat geenin ilmentämän tuotteen puutteeseen solussa tai vääränlaiseen toimintaan, joka johtaa syövän kehittymiseen.

4 VHL-proteiinin toiminta solussa

Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän kasvurajoitegeenistä tuotetaan soluissa proteiinia, jonka päätehtävä on toimia substraattireseptorina E3 ubikitiiniligaasi proteiinikompleksille (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Proteiini toimii terveissä soluissa hilliten solujen jakautumista sen säätelemien signaalireittien avulla. VHL-geenien mutaatioiden takia proteiinia ei tuoteta tai se on viallinen.

4.1 VHL-proteiinin rakenne

VHL-kasvurajoitegeenistä tuotetaan VHL-proteiinia, jota kutsutaan pVHL:ksi. Proteiini koostuu 213 aminohappotähteestä ja on noin 24–30 kDa:n kokoinen ja sillä on kaksi domeenia α ja β (Qiu ja muut 2020). Proteiinista on myös saman geenin koodaama vaihtoehtoinen muoto, joka on 19 kDa:n kokoinen (Cicchetti ja muut 2024; Kaelin 2002, katsausartikkelit). Proteiinin vaihtoehtoista muotoa on löydetty useista eri kudoksista, ja se muodostuu vaihtoehtoisen translaation avulla alkaen kodonista 54. Proteiini sijaitsee yleensä sytosolissa, mutta sen tiedetään myös pystyvän liikkumaan tuman ja sytosolin välillä. Molempien proteiinin muotojen toimintaan vaikuttaa VHL-geenin 54. kodonin ja C-terminaalien välillä tapahtuvat inaktivoivat mutaatiot. Vaihtoehtoisen muodon ja tavallisen pVHL:n tehtävä on kuitenkin sama ja molemmat pystyvät vastustamaan kasvaimien kehittymistä. pVHL toimii substraattireseptorina E3 ubikitiiniligaasi proteiinikompleksille ja sen pääsubstraatteina toimii hypoksian indusoimat tekijät HIF1 α ja HIF2 α (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli).

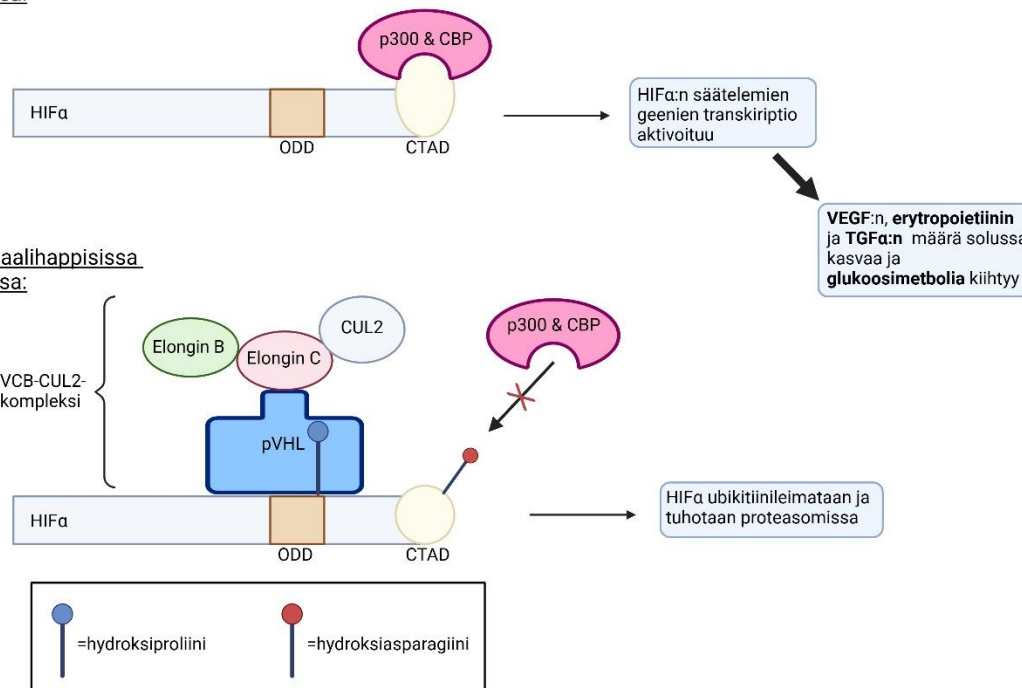
4.2 VHL-proteiinin ja hypoksian indusoimien tekijöiden välinen yhteys

VHL-proteiinin tehtävänä on siis ubikitiinileimata HIF-transkriptiotekijöitä niiden proteiinisynteesin transkriptiovaiheessa vaikuttaen transkriptin pidentymiskompleksi elonginiin (engl. *transcription elongation complex elongin*) (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli) HIF:ien ubikitiinileimaus johtaa niiden tuhoutumiseen proteasomissa, jolloin ne eivät pääse aktivoimaan säätelemiään genejä, jotka lisäävät solujen jakautumista. Transkriptin pidentymisellä tarkoitetaan RNA-juosteen pituuden kasvua uusien nukleotidien lisäämisen myötä transkription aikana. Eli RNA-polymeraasi liittyy kasvavaan RNA-juosteeseen nukleotideja DNA:n mallijuosteen mukaan. Transkriptin pidentymiskompleksi elongin on heterotrimeerinen pidentymistekijä RNA-polymeraasi II:lle (Chen ja muut 2023). Se koostuu A-, B ja C-alayksiköistä, joita kutsutaan nimillä ELOA, ELOB ja ELOC. Elonginin oletetaan

edistävän transkriptiota, vaikka vapaiden nukleotidien määrä olisikin vähissä. Sen alayksikkö ELOA sitoutuu RNA-polymeraasi II:n suurimpaan alayksikköön, RPB1:een. Se muodostaa salvan, joka edistää RNA-juosteen pidentymistä aiheuttamalla rakenteellisen muutoksen polymeraasin aktiivisessa keskuksessa. Elongin siis edistää transkription etenemistä säätelemällä RNA-polymeraasi II:n aktiivista keskusta allosteerisesti.

VHL-proteiinin tunnetuin tehtävä on HIF:ien ubikitiinileimaaminen, jolloin kompleksi merkataan proteasomin hajotettavaksi (Cicchetti ja muut 2024, katsausartikkeli). HIF on heterodimeerinen transkriptiotekijä, joka aktivoituu vähähappisissa olosuhteissa ja säätelee verisuonien solujen jakautumista. HIF koostuu kahdesta alayksiköstä, epävakaasta α -alayksiköstä ja vakaasta β -alayksiköstä. Normaalihappisissa olosuhteissa HIF α :an tiettyihin proliini aminohappoihin lisätään hydroksyyliiryhmä hapesta riippuvassa hajotusdomeenissa (engl. *oxygen-dependent degradation domain*, ODD). HIF α :n hydroksylaatio helpottaa pVHL:n sitoutumista yhdisteeseen. Ennen pVHL:n sitoutumista HIF α :aan, pVHL muodostaa VCB-CUL2 kompleksin sitoutumalla elonging C:hen, joka vuorostaan sitoutuu elongin B:hen ja CUL2:een (Kuva 2). VCB-CUL2 on ligaasiaktiivinen proteiinikompleksi, joka sitoutuessaan HIF α :aan aiheuttaa sen ubikitiinileimaamisen. Ubikitiinileimatut yhdisteet tuhoaan proteasomin toimesta solussa. Toimiessaan oikein pVHL säätelee siis hypoksian indusoimia tekijöitä solun happipitoisuuden ollessa normaalilla tasolla.

HIF α hypoksisissa olosuhteissa:



Kuva 2. Hypoksian indusoiman tekijän HIF α :n sääteley pVHL:n avulla. Hypoksisissa olosuhteissa HIF α on vuorovaikutuksessa transkription koaktivaattori p300:n ja syklisen-AMP:n vaste-elementtejä sitovan proteiinin (engl. *cAMP response element-binding protein*, CBP) kanssa HIF α :ssa olevassa C-terminaalissa transaktivaatiodomeenissa (CTAD). Vuorovaikutus saa aikaan HIF α :n säätelemien geenien ilmenemisen, mikä johtaa verisuonien endoteelisen kasvutekijä A:n eli VEGF:n, punasolujen muodostumista lisäävän erytropoietiinin ja kasvutekijän TGF α :n tuotannon lisääntymiseen soluissa. Myös solun glukoosimetabolia kiihtyy. Normaalihappisissa olosuhteissa haapesta riippuvan hajotusdomeenin (engl. *oxygen-dependent degradation domain*, ODD) tiettyihin proliini aminohappoihin lisätään hydroksyyliiryhmä, jolloin pVHL sitoutuu ODD:seen helpommin. Ennen sitoutumista pVHL sitoutuu elongin C:hen, joka sitoutuu elongin B:hen ja CUL2-kompleksiin muodostaen VCB-CUL2-kompleksin. VCB-CUL2-kompleksin sitoutuminen HIF α :aan aiheuttaa sen ubikitiinileimauksen, jonka ansiosta HIF α tuhoataan proteasomissa eikä solujen jakautuminen kiihdy. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymässä pVHL ei toimi oikein tai sitä ei tuoteta ollenkaan, jolloin HIF α :n reaktiotiet toimivat niin kuin hypoksisissa olosuhteissa, mikä johtaa kasvaimien syntyyn. Kuva: Helmi Lattu, tehty BioRenderillä

Hypoksian indusoimista tekijöistä eli HIF:eistä on eri muotoja. HIF:illä on kolme alpha isomeeriä HIF1 α , HIF2 α ja HIF3 α (Wu ja muut 2015). Osa isomeerien rakenteesta on konservoituneita, mutta HIF1 α ja HIF2 α eroavat osittain toiminnaltaan ja sijainniltaan. HIF1 α :aa esiintyy kaikissa solutyypeissä ja se säätelee HIF2 α :n kanssa joitakin samoja geenejä. HIF2 α :aa esiintyy vain tietyissä solutyypeissä (Shulman ja muut 2021, katsausartikkeli). HIF3 α : toimintaa ei vielä tunneta tarkasti. Alpha-alayksiköt muodostavat heterodimeerin beta-alayksikön eli HIF β :n kanssa (Wu ja muut 2015). HIF β :aa kutsutaan myös ARNT:iksi, joka on englanninkielinen lyhenne Ah-reseptorista eli aryylihiilivetyreseptorista. Tämä heterodimerisaatio vaaditaan HIF:n transkriptiotekijänä toimimiseen hypoksisissa oloissa.

Vähähappisissa, hypoksisissa olosuhteissa HIF α :aa ei lähetetä proteasomin tuhottavaksi, vaan sen tehtävänä on aktivoida säätelemiensä geenien ilmenemistä solussa (Cicchetti ja muut 2024, katsausartikkeli). Tällöin HIF α vuorovaikuttaa syklisen AMP:n vaste-elementtejä sitovan proteiinin (engl. *cAMP response element-binding protein*, CBP) ja transkription koaktivaattori p300:n kanssa aktivoiden geeniensä ilmentämisen. Jos VHL-geeni on mutatoitunut ja pVHL ei toimi oikein tai sitä ei ole solussa lainkaan, HIF α :n säätelemät reaktiotiet voivat johtaa kasvaimien syntyyn (Kuva 2). HIF α :n säätelemien geenien ilmeneminen johtaa muun muassa VEGF:n, erytropoietiinin ja TGF α :n määrän kasvuun solussa. VEGF on verisuonten endoteelin kasvutekijä A, joka säätelee verisuonten pintasolujen jakaantumista. Erytropoietiini on munuaisissa muodostuva hormoni, joka edistää punasolujen tuottoa ja TGF α on kasvutekijä ja ligandi epidermaalisen kasvutekijän reseptorille. Yhdessä TGF α ja sen reseptori aktivoivat solujen jakaantumista, erilaistumista ja kehitystä.

VHL-geenin inaktivaatiosta johtuva pVHL:n puute solussa aiheuttaa hypoksian indusoimien tekijöiden määrän kasvuun, koska niitä ei ubiquitiinileimata ja viedä tuhottavaksi (Shulman ja muut 2021, katsausartikkeli). HIF α :t ovat tärkeitä proteiineja, kun happipitoisuus laskee liian alhaiseksi solun normaalia toimintaa varten (Wu ja muut 2015). Hapenpuutteen aiheuttama stressi korjataan angiogeneesillä ja lisäämällä erytropoietiinin tuotantoa, jotta solut saavat enemmän happea ja ravinteita selvitäkseen. Myös glukoosin kuljetusproteiinien ja glykolyyttisten entsyymien ilmeneminen lisääntyy, jolloin solun glukoosimetabolia toimii tehokkaammin ja solut pystyvät jakautumaan, vaikka happea on vähän saatavilla.

Jokainen HIF α :n säätelemä signaalintireitti siis johtaa solujen jakautumiseen. Kun pVHL-proteiinia ei ole käytettävänä, HIF:iä ei tuhota proteasomissa ja HIF:ien säätelemät signaalintireitit aiheuttavat kudosten solujen jakautumista ilman säätelevää tekijää myös normaalissa happipitoisuudessa (Wu ja muut 2015). Useiden eri kudosten solujen hillitsemätön jakautuminen aiheuttaa kasvainten kehittymisen eri kehonosiin, joka on Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymälle ominaista.

4.3 VHL-proteiinin aggregaation yhteys kasvaimien kehittymiseen

VHL-proteiinin eli pVHL:n tunnetuin tehtävä solussa on säädellä hypoksian indusoimia tekijöitä. Tällöin VHL-geenin mutaatiosta johtuva pVHL:n puute solussa aiheuttaa hypoksian indusoimien tekijöiden säätelemien geenien ilmentymisen aktivoitumisen, mikä johtaa

kasvaimien muodostumiseen. On kuitenkin havaittu, että pVHL pystyy aggregoitumaan, mikä voi myös johtaa kasvaimien kehittymiseen (Kumar ja muut 2021). VHL-geenin mutaatioista johtuvat pVHL:n rakenteelliset muutokset voivat olla myös alueella, joka ei liity rakenteisiin, jotka vuorovaikuttavat hypoksian indusoimien tekijöiden kanssa. Myös tällaiset pVHL:n rakenteelliset muutokset johtavat joskus syöpään, eikä sen mekanismeja tunneta vielä kunnolla. Yksi hypoteesi kuitenkin on, että pVHL:n rakenteelliset muutokset aiheuttavat pVHL:n aggregoitumisen.

Proteiinien aggregaatio tarkoittaa proteiinien kasaantumista yhteen epätavallisesti, joka johtuu aminohappojärjestyksen muuttumisesta seuraavasta väärin laskostumisesta. Proteiinien kasaantuminen kimpuksi estää niiden toiminnan normaalisti solussa. Aminohappojärjestyksen häiriöitä aiheuttaa proteiinia koodaavan geenin mutaatiot. Proteiinisynteesin loppupuolella translaation jälkeen proteiini laskostuu aminohappojen välisten fysiokemiallisten vuorovaikutuksien avulla. Jos mutaation aiheuttama aminohappojärjestyksen muutos on tarpeeksi merkittävä, voi proteiini laskostua väärin ja muodostaa aggregaatin. Aggregaattien muodostuminen on yhdistetty useisiin sairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin, mutta Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymään vaikuttavien pVHL:n aggregaattien tutkimus on vielä kesken. Tutkimuksissaan Kumar ja muut ovat kuitenkin todistaneet, että VHL-geenin mutaatioista johtuvat pVHL:n rakenteelliset muutokset voivat johtaa pVHL:n aggregoitumiseen ja sitä kautta myös kasvaimien kehittymiseen (Kumar ja muut 2021).

Kumar ja muut ovat vuoden 2021 tutkimuksessaan todistaneet, että pVHL:n epävakaana luonne ja aminohapposekvenssi tekevät siitä alttiin aggregaatiolle (Kumar ja muut 2021, 2024). pVHL:n aminohapposekvenssissä on monia kohtia, jotka voivat johtaa sen aggregaatioon ja varsinkin VHL-geenin mutaatioista johtuvat pVHL:n rakenteen muutokset voivat aiheuttaa proteiinin aggregaation. Kumar ja muut ovat keskittyneet tutkimuksissaan nimenomaan pVHL:n 19 kDa:n kokoiseen muotoon. Tutkimuksissaan he ovat havainneet, että pVHL-proteiini muodostaa amyloidifibrilliinejä happamissa olosuhteissa *in vitro*. Amyloidifibrilliinien muodostuminen estää pVHL:n vuorovaikutusta HIF:ien kanssa, mikä aiheuttaa kasvaimien kehittymisen aiemmassa luvussa käsitellyn signalointireitin välityksellä (Kuva 2). Kumarin ja muiden tutkimuksien tuloksista ei kuitenkaan voida päätellä, että pVHL:n aggregaatio olisi yleistä elimistössä, vaikka VHL-geeni olisikin mutatoitunut. Kuitenkin tutkimuksien tulokset ovat merkittäviä, koska kaikkia Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän aiheuttajia ei vielä tunneta tarkasti. Kumarin ja muiden tutkimukset myös laajentavat käsitystä siitä, miten Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymää voitaisiin hoitaa.

5. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän hoito

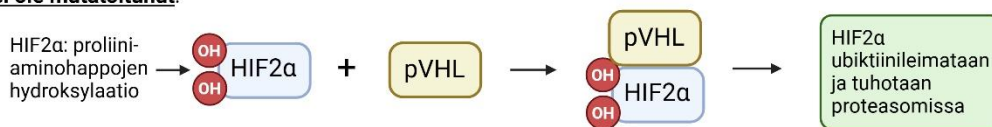
Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymälle ei ole yhtä oikeaa hoitomenetelmää, sillä oireyhtymälle ominaisia kasvaimia on paljon erilaisia ja niitä kehittyvä vaihtelevasti eri elimiin (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Syövän kehittyessä yksi huolen aiheista hoidon puolesta on etäpesäkkeiden muodostuminen. Syöpäsolujen mutaatiot ja aggressiivinen luonne joskus mahdollistavat niiden siirtymisen verenkierron avulla muihin elimiin alkuperäisen kasvaimen mikroympäristöstä. Tämän takia Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän hoidossa keskitytäänkin etäpesäkkeiden muodostumisen estämiseen, oireiden lievittämiseen ja kasvaimen valtaaman elimen toiminnan säilyttämiseen.

Oireyhtymässä kasvaimia kehittyvä kriittisiin elimiin, joita keho tarvitsee selviytyäkseen normaaleista ympäristön aiheuttamista vaaroista. Keskushermoston kasvaimet voivat helposti vaurioittaa hermoston toimintaa, joka saattaa johtaa vakaviin seurauksiin, esimerkiksi halvaantumiseen. Kasvaimen aiheuttama munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa munuaisten normaaliin kykyyn suodattaa verenkierrosta kuonaa ja toksiineja, jotka munuaisten toimiessa huonosti saattaa johtaa niiden jäämisen verenkiertoon, mikä taas saattaa johtaa muiden elimien toiminnan heikkenemiseen. Hoidossa siis tärkeää on kasvaimien varhainen havainnointi ja sijainnin selvitys (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). Kasvaimen koko vaikuttaa hoitomenetelmän valintaan suuresti, kun tarkoitus on poistaa kasvain kirurgisesti. Etenkin munuaiskarsinooman tapauksessa kasvaimen halkaisijan ollessa alle kolme senttimetriä kasvaimen ei ajatella muodostavan etäpesäkkeitä. Kasvainten annetaan kasvaa halkaisijaltaan kolme senttimetriseksi ennen niiden poistamista leikkauksella, jotta säilytetään tarpeeksi tervettä munuaiskudosta. Kun kasvain ylittää kolmen senttimetrin rajan halkaisijaltaan, se leikataan.

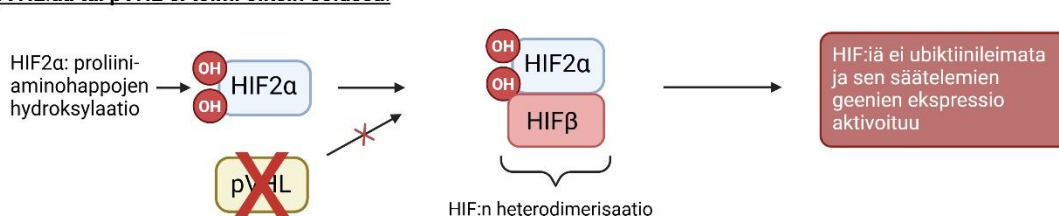
Kasvaimien kirurgisen poiston lisäksi Von Hippel-Lindau syöpäoireyhtymän hoitomenetelmiin kuuluu radiotaajuuksia hyödyntävä RF-ablaatio (RFA) ja kryoablaatio (Iliopoulos 2023, katsausartikkeli). RF-ablaatioissa käytetään radioaaltoja kasvaimen tuhoamiseen tappamalla kasvaimen soluja lämmön avulla (Gazelle ja muut 2000). Kryoablaatioissa taas kasvain tuhotaan jäädyttämällä kudosta lämpötilaan, jossa kasvaimen solut kuolevat syntyvien jääkiteiden vaikutuksesta (Yakkala ja muut 2019, katsausartikkeli). Näiden ablaatiomenetelmien avulla siis voidaan tuhota tietyt kasvaintyyppit helposti ja kohdistetusti. Ne ovat vähemmän kajoavia kuin perinteiset leikkauksen avulla tehdyt kasvaimen poistot, jolloin myös kehon on helpompi palautua toimenpiteestä eikä kuollutta kudosta tarvitse poistaa elintärkeistä elimistä.

Kirurgisten toimenpiteiden lisäksi Von Hippel-Lindau syöpäoireyhtymän hoitoon on kehitetty myös lääkkeitä. Etenkin oireyhtymän aiheuttamaa munuaiskarsinoomaa hoidetaan nykyisin belzutifan nimisellä lääkkeellä (Jonasch ja muut 2021). Belzutifan hyväksyttiin käyttöönoton puolesta elokuussa 2021 ja sitä myydään tuotenimellä Welireg (Fallah ja muut 2022). Lääkkeen valmistaa saksalainen lääkevalmistaja Merck. Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymässä munuaiskarsinooman aiheuttaa VHL-geenin mutaatiosta johtuva pVHL-proteiinin puute solussa, joka johtaa hypoksian indusoiman tekijän HIF2 α :n tuotantoon ilman hypoksisia olosuhteita. Belzutifan sitoutuu HIF2 α :aan ja inhiboi sen vuorovaikutusta HIF1 β :n kanssa (Kuva 3). Tällöin HIF2 α ei pääse vaikuttamaan säätelemiensä geenien ilmentymistä sitä kautta vähentää kudoksissa tapahtuvaa angiogeneesiä ja erytropoietiinin tuotantoa, jota HIF2 α normaalisti lisää. Belzutifan on siis HIF2 α -inhibiittori.

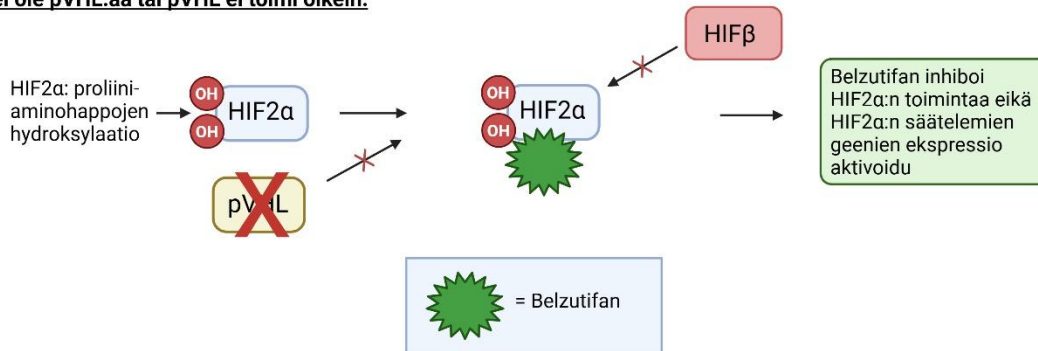
Normaali happipitoisuus ja VHL-geeni ei ole mutatoitunut:



VHL-geenin mutaatioiden takia solussa ei pVHL:ää tai pVHL ei toimi oikein solussa:



Belzutifanin vaikutus HIF2α:aan, kun solussa ei ole pVHL:ää tai pVHL ei toimi oikein:



Kuva 3. Hypoksian indusoiman tekijän HIF2α:n, pVHL:n ja belzutifanin väliset vuorovaikutukset yksinkertaistettuna. Ensimmäisessä osassa, normaalihappisissa olosuhteissa, pVHL sitoutuu HIF2α:an, joka aiheuttaa HIF2α:n ubikiitiinileimaamisen ja tuhoamisen proteasomissa. Toisessa osassa on kuvattu sama reaktiotie silloin kuin pVHL:ää ei ole solussa VHL-geenin mutaatioiden takia, jolloin HIF2α pääsee heterodimerisoitumaan HIFβ:n kanssa. Tämä heterodimerisaatio vaaditaan, jotta HIF:it pystyvät aktivoimaan säätelemiensä geenien ekspressiota. Kolmannessa osassa on kuvattu belzutifan-lääkkeen vaikutus samaan reaktiotiehen. Belzutifan inhiboi HIF2α:n toimintaa sitoutumalla siihen ja estäen HIF2α:n ja HIFβ:n heterodimerisaation. Kuva: Helmi Lattu, tehty BioRenderillä

Belzutifan hyväksyttiin käytettäväksi aikuisilla Von Hippel Lindau -potilailla, joiden kasvaimet eivät vaadi akuuttia kasvaimen poistoa kirurgisesti (Fallah ja muut 2022). Lääkkeellä voidaan hoitaa Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän aiheuttamaa munuaiskarsinoomaa, keskushermoston hemangioblastoomia ja haiman kasvaimia. Lääkkeen turvallisuutta on testattu lähinnä munuaiskarsinoomapotilailla, joiden oireet on liitetty Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymään. Lääkkeen yleisimmät sivuvaikutukset ovat olleet anemia, väsymys, kreatiniiniarvojen nousu, päänsäryt, huimaus ja pahoinvointi sekä verensokerin nousu.

Yksikään potilaista ei ole kuollut lääkkeen vaikutuksesta sen testausvaiheissa. Belzutifanin hyöty-riskisuhde on siis suotuisa lääkkeen käyttöä varten ja se on ensimmäinen FDA:n hyväksymä systeeminen hoito Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän kasvaimiin. Lääkkeen vaikutusta muihin syöpäoireyhtymän aiheuttamiin kasvaimiin tutkitaan vielä.

Toinen Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän aiheuttaman munuaiskarsinooman hoitomahdollisuuksista on tyrosiinikinaasi-inhibiittorit (Tsimafeyeu ja Demidov 2010). Tyrosiinikinaasi-inhibiittorit eli TKI:t ovat käytössä jo satunnaisissa, ei-perinnöllisissä munuaiskarsinoomatapauksissa. Tapausselostuksessaan Tsimafeyeu ja Demidov pohtivat TKI:den käyttöä myös Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymään liitetyissä munuaiskarsinoomatapauksissa. TKI:t inhiboivat verisuonten endoteelin kasvutekijöiden reseptorien, eli VEGFR:ien, toimintaa vaikuttaen angiogeneesiin (Cheng ja muut 2014, katsausartikkeli). On osoitettu, että joillain Von Hippel-Lindau-potilailla TKI:t ovat toimiva hoitokeino (Ma ja muut 2019). Tutkimuksessaan Ma ja muut ovat käyneet läpi TKI:den vaikutusta erilaisiin Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän aiheuttamiin kasvaimiin. Ma ja muut pääsivät lopputulokseen, että etenkin oireyhtymän aiheuttamissa munuaiskarsinoomatapauksissa TKI:t helpottivat potilaiden oireita ilman haitallisia sivuvaikutuksia. Tutkimuksen mukaan TKI:den käyttö Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän hoidossa vaatii vielä tutkimusta.

Yksi lupaavista uudemmissa hoitomenetelmistä ovat proteolyysiin kohdistuvat kimeerit eli PROTAC:sit (engl. *proteolysis-targeting chimera*) (Manda ja muut 2025). PROTAC:sit ovat molekyylijä, jotka indusoivat tiettyjen proteiinien ubikitiinileimaamista ja hajottamista proteasomissa (Li ja muut 2023, katsausartikkeli). Tutkimuksessaan Manda ja muut valmistivat PROTAC:in Cereblon-proteiinin (CRBN) ja Von Hippel-Lindau E3-ligandin avulla (Manda ja muut 2025). Ryhmän PROTAC perustui pienimolekyylisiin ATP:n kanssa kilpaileviin CDK1-inhibitoorisiin paulloneihin (engl. *paullone*). CDK:t ovat sykliineistä riippuvaisia kinaaseja, jotka edistävät solusyklin etenemistä. CDK1:n liiallista ilmenemistä on havaittu useissa eri syövässä, esimerkiksi rintasyövässä ja munasarjasyövässä. CDK1:n liiallinen ilmeneminen johtaa aggressiiviseen kasvaimen kasvuun ja sen inhibointi vähentää syöpäsolujen onkogeneenistä toimintaa. Mandan ja muiden valmistama PROTAC vaikuttaa kohdennetusti CDK1:en määrään syöpäsoluissa häiriten niiden toimintaa ja lopulta tuhoten ne. Ryhmän valmistaman PROTAC:in tarkoitus oli vaikuttaa CDK1:een suuremmalla spesifisyydellä, kuin perinteisten CDK1-inhibiittorien. Vaikka PROTAC:ien vaikutusta juuri Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän aiheuttamiin kasvaimiin ei vielä tunneta, PROTAC:it ovat silti mahdollinen

ja tutkimuksen arvoinen hoitomenetelmä, joka voi tarjota erittäin toimivan hoitokeinon kasvaimien kehityksen lopettamiseen. Erityisesti PROTAC:ien proteiinispesifisyys herättää kysymyksen, olisiko mahdollista kehittää sellainen PROTAC, jolla voitaisiin korvata pVHL solussa. VHL-geenin mutaation takia pVHL:ää ei ole solussa tai se ei toimi oikein, jolloin HIF:iä ei ubiquitiinileimata ja ne pääsevät aktivoimaan liiallista solujen jakautumista. PROTAC:illa voitaisiin ubiquitiinileimata HIF:it, jolloin pVHL:n puute solussa ei enää aiheuttaisi kasvainten kehittymistä.

Mahdollisista hoitomenetelmistä vielä yksi mainittava on pVHL:n aggregaatioon liittyvä pieni molekyyli purpuriini (Kumar ja muut 2024). Vaikkei pVHL:n aggregaation vaikutusta syövän kehittymiseen ei vielä tunneta kunnolla, Kumarin ja muiden mukaan VHL-geenin mutaatioista aiheutuvan pVHL:n väärin laskostumisesta muodostuvat aggregaatit pystyvät aiheuttamaan kasvaimien kehittymistä. VHL-proteiinin aggregoituminen estää sen toimimisen HIF:ien ubiquitiinileimaajana, jolloin HIF:ien säätelemät reaktiotiet johtavat kasvainten kehittymiseen samoilla aiemmin mainituilla signaalintireiteillä. Kumar ja muut ovat todenneet tehokkaimmaksi aggregaation aiheuttaman amyloidifibrillien muodostumisen estäjäksi purpuriinin. Purpuriini on pieni molekyyli, joka estää amyloidifibrillien muodostumisen. Purpuriini on luonnossa esiintyvä antrakiniyhdiste ja väriaine. Kumar ja muut ovat aiemmissa tutkimuksissaan todistaneet purpuriinin lieventävän tau-proteiinien amyloidien muodostumista (Viswanathan ja muut 2020). Kumarin ja muiden tutkimukset siis näyttävät, että myös purpuriinia voitaisiin käyttää Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymän hoitoon.

Vaikka Von Hippel-Lindau syöpäoireyhtymä on harvinainen, sen hoitomenetelmien kehitys ja oireyhtymän tutkimus on tärkeää. Geneettisen tutkimuksen kehittyessä vieläkin pidemmälle, voi joskus olla mahdollista selvittää keino, jolla estää VHL-geenin mutaatioita ja näin ollen estää myös kasvaimien kehittymistä. Syöpätutkimus edistyy jatkuvasti ja erilaisia hoitokeinoja on koko ajan kehitteillä. Myös muiden syöpätyyppien uusista hoitomenetelmistä voi olla hyötyä Von Hippel-Lindau syöpäoireyhtymän hoidossa, mikä vaatii tutkijoilta rohkeutta laajentaa kohderyhmiä sisältämään myös Von Hippel-Lindaun syöpäoireyhtymälle tyypillisiä kasvaintyypppejä.

Lähteet

- Chen, Y., Kobic, G., Dienemann, C., Dybkov, O., Urlaub, H. & Cramer, P. (2023) Structure of the transcribing RNA polymerase II–Elongin complex. *Nat Struct Mol Biol* **30**:1925–1935.
- Cheng, A.-L., Hsu, C.-H., Shen, Y.-C., Shao, Y.-Y. & Hsu, C. (2014) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* **85**.
- Cicchetti, R., Basconi, M., Litterio, G., Mascitti, M., Tamborino, F., Orsini, A., ... Marchioni, M. (2024) Advances in Molecular Mechanisms of Kidney Disease: Integrating Renal Tumorigenesis of Hereditary Cancer Syndrome. *Int J Mol Sci* **25**:9060.
- Fallah, J., Brave, M. H., Weinstock, C., Mehta, G. U., Bradford, D., Gittleman, H., ... Beaver, J. A. (2022) FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease–Associated Tumors. *Clin Cancer Res* **28**:4843–4848.
- Gazelle, G. S., Goldberg, S. N., Solbiati, L. & Livraghi, T. (2000) Tumor Ablation with Radio-frequency Energy. *Radiology* **217**:633–646.
- Gossage, L., Eisen, T. & Maher, E. R. (2015) VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer* **15**:55–64.
- Iliopoulos, O. (2023) Diseases of Hereditary Renal Cell Cancers. *Urol Clin North Am* **50**:205–215.
- Jonasch, E., Donskov, F., Iliopoulos, O., Rathmell, W. K., Narayan, V. K., Maughan, B. L., ... Srinivasan, R. (2021) Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease. *N Engl J Med* **385**:2036–2046.
- Kaelin, W. G. (2002) Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* **2**:673–682.
- Kumar, V., Kaushik, V., Kumar, S., Levkovich, S. A., Gupta, P., Laor Bar-Yosef, D., ... Segal, D. (2024) The von Hippel-Lindau protein forms fibrillar amyloid assemblies that are mitigated by the anti-amyloid molecule Purpurin. *Biochem Biophys Res Commun* **690**:149250.

- Kumar, V., Viswanathan, G. K. K., Ralhan, K., Gazit, E. & Segal, D. (2021) Amyloidogenic Properties of Peptides Derived from the VHL Tumor Suppressor Protein. *ChemMedChem* **16**:3565–3568.
- Li, M., Zhi, Y., Liu, B. & Yao, Q. (2023) Advancing Strategies for Proteolysis-Targeting Chimera Design. *J Med Chem* **66**:2308–2329.
- Ma, K., Hong, B., Zhou, J., Gong, Y., Wang, J., Liu, S., ... Gong, K. (2019) The Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors for Von Hippel–Lindau Disease: A Retrospective Study of 32 Patients. *Front Oncol* **9**:1122.
- Manda, S., Chatakonda, V. K., Ugale, V. G., Tanwar, S., Raperthi, C., Borkar, M., ... Reddy, P. N. (2025) Development of novel paullone-based PROTACs as anticancer agents. *J Mol Struct* **1327**:141273.
- Maxwell, P. H., Wiesener, M. S., Chang, G.-W., Clifford, S. C., Vaux, E. C., Cockman, M. E., ... Ratcliffe, P. J. (1999) The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* **399**:271–275.
- Menon, S. G., Ramachandran, G. M., Jacob, M., Hegde, A. & Pai, K. (2021) Aggressive-fungating retinal hemangioblastoma. *J Cancer Res Ther* **17**:279–281.
- Qiu, J., Zhang, K., Ma, K., Zhou, J., Gong, Y., Cai, L. & Gong, K. (2020) The Genotype-Phenotype Association of Von Hippel Lindau Disease Based on Mutation Locations: A Retrospective Study of 577 Cases in a Chinese Population. *Front Genet* **11**:532588.
- Shulman, M., Shi, R. & Zhang, Q. (2021) Von Hippel-Lindau tumor suppressor pathways & corresponding therapeutics in kidney cancer. *J Genet Genomics* **48**:552–559.
- Tsimafeyeu, I. & Demidov, L. (2010) Treatment options for renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Cancer Res Ther* **6**:575.
- Viswanathan, G. K., Shwartz, D., Losev, Y., Arad, E., Shemesh, C., Pichinuk, E., ... Segal, D. (2020) Purpurin modulates Tau-derived VQIVYK fibrillization and ameliorates Alzheimer's disease-like symptoms in animal model. *Cell Mol Life Sci* **77**:2795–2813.
- Wu, D., Potluri, N., Lu, J., Kim, Y. & Rastinejad, F. (2015) Structural integration in hypoxia-inducible factors. *Nature* **524**:303–308.

Yakkala, C., Chiang, C. L.-L., Kandalaft, L., Denys, A. & Duran, R. (2019) Cryoablation and Immunotherapy: An Enthralling Synergy to Confront the Tumors. *Front Immunol* **10**:2283.