

## IMPLICAÇÕES DAS MUTAÇÕES NO GENE EPAS1 NA PATOGÊNESE E MANEJO DA DOENÇA VON HIPPEL-LINDAU

IMPLICAÇÕES DAS MUTAÇÕES NO GENE EPAS1 NA PATOGÊNESE E MANEJO DA DOENÇA VON HIPPEL-LINDAU

IMPLICACIONES DE LAS MUTACIONES DEL GEN EPAS1 EN LA PATOGENIA Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

Evelin Santiago Vasconcelos dos Santos.<sup>1</sup>; Almeida, Whendel Santos Santana<sup>2</sup>; Ana Vitória Ferreira Lima<sup>3</sup>; Polyana Campos de Oliveira<sup>4</sup>; Isabella Gonçalves Matos<sup>5</sup>; Bruno Santos Costa<sup>6</sup>; Ana Clara Salviano Couto<sup>7</sup>; Larissa Cristina Melo Bastos Leite<sup>8</sup>; Ana Júlia Borges Pereira<sup>9</sup>; Lara Silva Mattos<sup>10</sup>; Marcus Vinicius Cardoso Matos Cardoso<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Doutora, UFBA; Docente IF Baiano; estudante de Medicina – UNEX, Feira de Santana, Bahia, Brasil;

<sup>2</sup>Especialista, FUNORTE; estudante de Medicina- UNEX, Feira de Santana, Bahia, Brasil; <sup>3</sup>Estudante de Medicina – Unex, Feira de Santana, Bahia, Brasil; <sup>4</sup>Estudante de Medicina – Unex, Feira de Santana, Bahia, Brasil;

<sup>5</sup>Bacharel em Farmácia, UFS; estudante de Medicina – UNEX, Feira de Santana, Bahia, Brasil; <sup>6</sup>Estudante de Medicina- UNEX, Feira de Santana, Bahia, Brasil; <sup>7</sup>Bacharel em engenharia civil, UFAL; estudante de Medicina – UNEX, Feira de Santana, Bahia, Brasil; <sup>8</sup>Estudante de Medicina – UNEX, Feira de Santana, Bahia, Brasil;

<sup>9</sup>Estudante de Medicina – Unex, Feira de Santana, Bahia, Brasil; <sup>10</sup>Estudante de Medicina – Unex, Feira de Santana, Bahia, Brasil; <sup>11</sup>Doutor, UEFS; Docente UNEX – Feira de Santana, Bahia, Brasil.

\*Autor correspondente: [evelin.santos@ifbaiano.edu.br](mailto:evelin.santos@ifbaiano.edu.br)

Recebido: 15/02/2026 | Aprovado: 08/03/2026 | Publicado: 14/04/2026

**Resumo:** A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome genética hereditária rara, de herança autossômica dominante, caracterizada pelo desenvolvimento de tumores benignos e malignos. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos associados a exames laboratoriais, de imagem e testes genéticos, considerando achados específicos conforme a presença ou ausência de histórico familiar. Diversos genes estão associados à doença, entre eles o VHL e o EPAS1, este último localizado no cromossomo 2p21 e amplamente expresso em diferentes tecidos humanos. O presente estudo teve como objetivo analisar as principais mutações do gene EPAS1 no contexto da doença de Von Hippel-Lindau. Trata-se de um estudo ecológico, realizado por meio da análise de bancos de dados secundários, com consultas às plataformas NCBI e ClinVar para identificação de mutações, além de revisão da literatura nas bases PubMed, SciELO e LILACS, considerando publicações dos últimos dez anos. Foram identificados 94 genes nas plataformas, relacionados à doença de VHL, sendo o EPAS1 um dos mais estudados. Nesse gene, foram encontradas 13 mutações, das quais seis foram classificadas como patogênicas e do tipo missense. As mutações identificadas mostraram associação com diferentes manifestações clínicas da VHL, incluindo hemangioblastomas, feocromocitomas, carcinoma de células renais, tumores neuroendócrinos pancreáticos e cistos renais. As alterações observadas afetam proteínas envolvidas na resposta celular à hipóxia, contribuindo para o desenvolvimento tumoral. Conclui-se que as mutações no gene EPAS1 apresentam relevância na fisiopatologia da doença de Von Hippel-Lindau e afetam atividades vitais fundamentais.

**Palavras-chave:** EPAS 1. Neoplasia. Von Hippel-Lindau.

**Abstract:** Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a rare autosomal dominant hereditary syndrome characterized by the development of benign and malignant tumors. The diagnosis is based on clinical criteria combined with laboratory tests, imaging studies, and genetic testing, considering specific findings according to the presence or absence of a family history. Several genes are associated with the disease, including VHL and EPAS1, the latter located on chromosome 2p21 and widely expressed in different human tissues. This study aimed to analyze the main mutations of the EPAS1 gene in the context of Von Hippel-Lindau disease. An ecological study was conducted using secondary data obtained from public databases, including NCBI and ClinVar, for mutation identification, as well as a literature review performed in PubMed, SciELO, and LILACS, considering studies published over the last ten years. A total of 94 genes related to VHL disease were identified, with EPAS1 being one of the most frequently studied. Thirteen mutations were found in the EPAS1 gene, six of which were classified as pathogenic missense variants. These mutations were associated with different clinical

manifestations of VHL, including hemangioblastomas, pheochromocytomas, renal cell carcinoma, pancreatic neuroendocrine tumors, and renal cysts. The identified alterations affect proteins involved in cellular responses to hypoxia, contributing to tumor development. In conclusion, EPAS1 gene mutations play a relevant role in the pathophysiology of Von Hippel-Lindau disease and affect fundamental vital activities.

**Keywords:** EPAS 1. Neoplasm. Von Hippel-Lindau

**Resumen:** La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome hereditario raro, de transmisión autosómica dominante, caracterizado por el desarrollo de tumores benignos y malignos. El diagnóstico se basa en criterios clínicos combinados con pruebas de laboratorio, estudios de imagen y pruebas genéticas, considerando hallazgos específicos según la presencia o ausencia de antecedentes familiares. Diversos genes están asociados a la enfermedad, entre ellos el VHL y el EPAS1, localizado en el cromosoma 2p21 y ampliamente expresado en distintos tejidos humanos. El objetivo de este estudio fue analizar las principales mutaciones del gen EPAS1 en el contexto de la enfermedad de Von Hippel-Lindau. Se realizó un estudio ecológico mediante el análisis de bases de datos secundarias, utilizando las plataformas NCBI y ClinVar para la identificación de mutaciones, además de una revisión bibliográfica en PubMed, SciELO y LILACS, considerando publicaciones de los últimos diez años. Se identificaron 94 genes relacionados con la enfermedad de VHL, siendo el EPAS1 uno de los más estudiados. En este gen se identificaron 13 mutaciones, de las cuales seis fueron clasificadas como patogénicas y del tipo missense. Las mutaciones identificadas se asociaron con diferentes manifestaciones clínicas de la VHL, incluyendo hemangioblastomas, feocromocitomas, carcinoma renal, tumores neuroendocrinos pancreáticos y quistes renales. Las alteraciones afectan proteínas involucradas en la respuesta celular a la hipoxia, contribuyendo al desarrollo tumoral. Se concluye que las mutaciones del gen EPAS1 tienen relevancia en la fisiopatología de la enfermedad de Von Hippel-Lindau y afectan actividades vitales fundamentales.

**Palabras-clave:** EPAS 1. Neoplasia. Von Hippel-Lindau.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de *Von Hippel-Lindau* (VHL) é uma síndrome genética hereditária rara com padrão de herança autossômica dominante de câncer. Ela se manifesta pelo desenvolvimento de tumores benignos e malignos, como hemangioblastomas da retina e do sistema nervoso central (cerebelo, medula espinhal e tronco cerebral), feocromocitomas adrenais e carcinoma de células renais (RCC). A prevalência de VHL está entre 1 em 39.000 e 1 em 91.000 indivíduos, e a incidência de nascimento está entre 1 em 36.000 e 1 em 45.500 nascidos vivos em diferentes populações. (Binderup, 2018; Fernandes *et al.*, 2022).

O diagnóstico dessa patologia pode ser realizado com base em critérios clínicos e exames laboratoriais e de imagem. Em pacientes com histórico familiar de VHL, a presença de um único hemangioblastoma retiniano ou cerebelar, carcinoma de células renais ou feocromocitoma, além de múltiplos cistos pancreáticos, pode ser suficiente para confirmação da doença. Já em pacientes sem histórico familiar, são necessários dois ou mais hemangioblastomas retinianos ou cerebelares, ou um hemangioblastoma associado a um tumor visceral (Aronow *et al.*, 2019). Também são utilizados exames de imagem, como ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou ultrassonografia abdominal. Além disso, testes genéticos para análise de mutações nos genes VHL, VBP1 e EPAS1 permitem a identificação precoce de membros da família afetados (Fernandes *et al.*, 2022).

O tratamento preventivo oportuno das lesões é crucial para pacientes afetados pela doença de VHL. Nesse sentido, as abordagens cirúrgicas são comuns, no entanto, esse tipo de tratamento leva a múltiplas cirurgias, impactando sua qualidade de vida. Na última década, as terapias farmacológicas têm evoluído, mas ainda estão em grande parte em um estágio experimental (Aronow *et al.*, 2019). Por outro lado, estudos mais recentes revelam que a terapia farmacológica com *Belzutifan* se mostra eficaz, agindo diretamente na regulação

da transcrição gênica via HIF2 $\alpha$ , impedindo a expressão de fatores que favorecem o crescimento tumoral e auxiliando na redução de intervenções cirúrgicas (Jonasch *et al.*, 2021).

A doença de *Von Hippel-Lindau* pode ser causada por alterações em diversos genes, dentre eles, VHL (tendo como produto a pVHL que atua como supressora tumoral) e de forma relevante no EPAS1 (proteína 1 do domínio PAS epitelial), também conhecido como HLF, MOP2, ECYT4, HIF2A, HIF2 $\alpha$ , PASD2 e bHLHe73, cuja mutação se localiza no cromossomo 2p21. O gene possui ampla expressão corporal, presente em 20 tipos de tecidos humanos, principalmente, no pulmão (87%) e na placenta (79%) e pouco expresso no timo (2%) e no cérebro fetal (1,9%) (Quadro 1). Esse gene codifica um fator de transcrição envolvido na indução de genes regulados por oxigênio, sendo ativado quando os níveis de oxigênio diminuem. A proteína codificada contém um domínio de dimerização de proteína de hélice básica-alça-hélice, bem como um domínio presente em proteínas envolvidas na transdução de sinal relacionada à hipóxia (Haase, 2006).

Quadro 1– Expressão do gene EPAS1.

| Gene: EPAS1        |                        |
|--------------------|------------------------|
| Local de expressão | Nível de expressão (%) |
| Pulmão             | 87%                    |
| Placenta           | 79%                    |
| Timo               | 2%                     |
| Cérebro fetal      | 12                     |

(Fonte: própria)

As mutações no gene EPAS1 afetam principalmente tecidos com alta demanda metabólica e sensibilidade à variação de oxigênio, como os rins, fígado e glândulas adrenais. Além disso, estudos indicam sua expressão elevada no coração, demonstrando seu papel na adaptação celular à hipóxia (Aguilar, 2017). Ademais, afetam células de Sertoli, que podem estar associadas ao carcinoma de células renais claras e outros processos de tumorigênese (Elvidge *et al.*, 2006 e Pezzuto & Carico, 2018). Esses achados ressaltam a importância do EPAS1 na fisiologia celular e sua implicação em doenças associadas à hipóxia.

Destarte, diante da relevância do estudo sobre a doença de Von Hippel-Lindau, o trabalho tem como objetivo analisar as principais mutações do gene EPAS-1 no contexto da doença de VHL descritos nas plataformas NCBI e ClinVar .

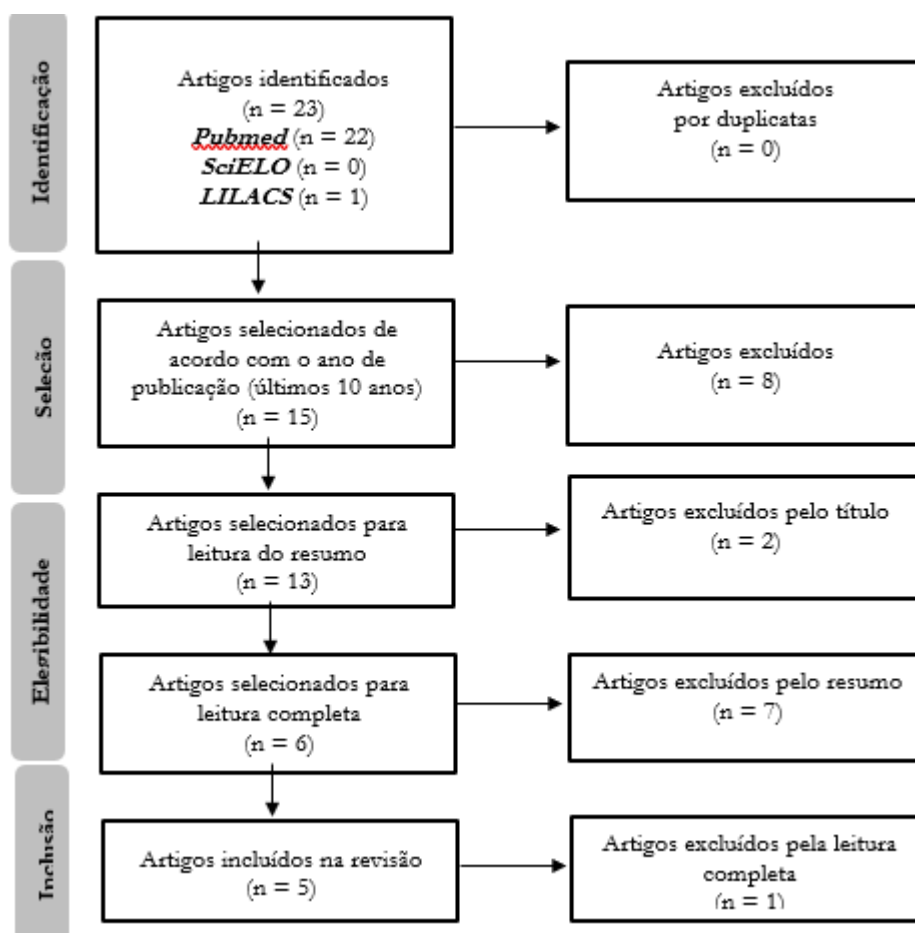
## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico, realizado pela consulta de bancos de dados secundários. Inicialmente foi acessada a plataforma “NCBI” (National Center for Biotechnology Information) e selecionada a categoria “GENE” para a pesquisa dos genes relativos à Síndrome de Von Hippel-Lindau, e destes foi definido o

EPAS1/HIF2A/HIF2 $\alpha$  para estudo. Ademais, foi realizada busca no “ClinVar”, onde foram analisadas as mutações patogênicas e *missenses* em genes que expressam proteínas relacionadas à doença. Também foram analisados artigos desta plataforma.

Os artigos para embasamento teórico foram pesquisados nos idiomas português, inglês e espanhol, nas bases de dados virtuais PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A estratégia de busca foi realizada utilizando os descritores padronizados e disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “EPAS1”, “HIF2A”, “VHL syndrome” e “mutation”. Os termos “EPAS1” e “HIF2A” foram combinados por meio do operador booleano OR, sendo posteriormente associados aos descritores “VHL syndrome” e “mutation” por meio do operador booleano AND, a fim de obter o maior número de produções científicas. Os critérios de exclusão empregados foram artigos duplicados e estudos que não especifiquem o gene EPAS1 na Doença de Von Hippel-Lindau e suas mutações. Os critérios de exclusão empregados foram artigos duplicados e estudos que não especifiquem o gene EPAS1 na Doença de Von Hippel-Lindau e suas mutações. Inicialmente foram encontrados 23 artigos e após adicionado o filtro de publicações dos últimos 10 anos, foram excluídos 8 estudos, assim como os que não se encaixaram no objetivo do estudo, restando 5 artigos incluídos ao final do processo de seleção, abrangendo tanto trabalhos originais, como revisões bibliográficas e relatos de caso (Figura 1).

**Figura 1** – Fluxograma de identificação do processo de seleção dos artigos incluídos no estudo ecológico.



(Fonte: autoria própria)

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os critérios estabelecidos na metodologia, foram encontrados 94 genes da espécie *Homo sapiens* relacionados com a doença Von Hippel-Lindau. Destes, o gene EPAS1 é um dos mais estudados e associado com a patologia, a partir disso foram verificadas 13 mutações (13,8%), sendo 6 patogênicas (46,1%) e simultaneamente missense.

A partir das mutações encontradas, foram avaliadas no ClinVar e observou-se que 6 delas resultam em alterações clínicas gênicas. Essas modificações estão associadas a hemangioblastomas do cérebro, medula espinhal e retina; cistos renais e carcinoma de células renais de células claras; feocromocitoma e paraganglioma; cistos pancreáticos e tumores neuroendócrinos; tumores do saco endolinfático; cistoadenomas epididimais e de ligamento largo.

Ao analisar mais detalhadamente as 6 alterações patogênicas que estão na linhagem germinativa, foram encontradas alterações proteicas diversas, sendo elas R64P, V130F, R161Q, R120Q, R167Q, R126Q, N78S e Y112N, gerando como consequência uma variante de nucleotídeo único (missense), tendo como resultado as alterações que ocorrem na doença deste estudo (Quadro 2).

**Quadro 2** - Especificação das mutações proteicas do gene EPAS1

| <b>Mutação tipo <i>missense</i></b> |                               |                                   |  |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Proteína</b>                     | <b>Mudança de nucleotídeo</b> | <b>Substituição de aminoácido</b> | <b>Patologia associada</b>   |
| R64P                                | Guanina → Citosina            | Arginina → Prolina                | Feocromocitoma bilateral.  |
| V130F                               | Guanina → Timina              | Valina → Fenilalanina             | Mutação passageira, sem impacto significativo.   |
| R161Q, R120Q                        | Guanina → Adenina             | Arginina → Glutamina              | Feocromocitoma (R161Q) e expressão fenotípica variável entre os indivíduos (R120Q).                      |
| R167Q, R126Q                        | Guanina → Adenina             | Arginina → Glutamina              | Feocromocitoma, tumor endócrino pancreático, nódulo adrenal esquerdo, hemangiomas retinianos bilaterais. |
| N78S                                | Adenina → Guanina             | Asparagina → Serina               | Expressão fenotípica variável entre os indivíduos.   |
| Y112N                               | Timina → Adenina              | Tirosina → Asparagina             | Carcinoma de células renais e feocromocitoma.  |

(Fonte: autoria própria)

Investigando a mutação da proteína R64P, observou-se que ela resulta de uma transversão de guanina para

citocina, levando à substituição do aminoácido arginina, com grupamento R polar carregado positivamente, por prolina, um aminoácido apolar que se destaca por ser um aminoácido, no qual o grupamento R é um substituinte do aminogruppo o que reduz sua solubilidade. Essa alteração estrutural está associada ao desenvolvimento de feocromocitoma bilateral (NCBI, 2025; Berg et al., 2021).

Em relação à variação da proteína V130F, ocorreu uma transversão de guanina por timina e gerou a troca do aminoácido valina, caracterizado com grupamento R apolar, que são os grupos menos solúveis devido à falta de agrupamentos hidrossolúveis, por fenilalanina que possui a mesma classificação, ou seja, é hidrofílico, não ocasionando impacto significativo no desenvolvimento de patologia, pois trata-se de uma mutação passageira. (NCBI, 2025; Berg et al., 2021).

Nas alterações das proteínas R161Q, R120Q, R167Q e R126Q, ocorreu uma transição, substituição de guanina por adenina, resultando na troca do aminoácido arginina, caracterizado com grupamento R polar carregado positivamente, por glutamina, apresentando grupamento R polar não carregado, ou seja, possuem grupos hidrofílicos que não sofrem ionização, mas aumentam a solubilidade da molécula. As mutações nas proteínas R161Q e R120Q estão associadas, respectivamente, ao feocromocitoma e à expressão fenotípica variável entre os indivíduos. Já as variações nas proteínas R167Q e R126Q podem estar relacionadas ao desenvolvimento de feocromocitoma, tumor endócrino pancreático, nódulo adrenal esquerdo e hemangiomas retinianos bilaterais. (NCBI, 2025; Berg et al., 2021).

A proteína N78S, sofreu uma transição de adenina por guanina, gerando a mudança de uma asparagina para uma serina, ambas classificadas como com grupamento R polar não-carregado, conferindo uma maior solubilidade para esses aminoácidos, e isso pode levar a expressão fenotípica variável entre os indivíduos. A última alteração encontrada foi da Y112N, que resultou na transversão de timina por adenina e do aminoácido tirosina, caracterizado por grupamento R polar não carregado, para asparagina, também identificado por grupamento R polar não carregado, contudo, com solubilidade inferior à tirosina, estando associada a manifestação de carcinoma de células renais e feocromocitoma (NCBI, 2025; Berg et al., 2021).

Em relação à origem genética dos feocromocitomas, a mutação missense é detectada em 92% das famílias afetadas, indicando o forte papel das mutações no gene VHL. Ademais, é importante pontuar que esses tumores muitas vezes são a primeira manifestação da Síndrome (Van Der Harst et al., 1998). Os feocromocitomas são tumores neuroendócrinos derivados das células cromafins da medula adrenal, caracterizados pela produção excessiva de uma combinação das catecolaminas norepinefrina e epinefrina. Essa secreção exacerbada pode ocasionar manifestações clínicas graves, como formas fatais de hipertensão e insuficiência cardíaca. Aproximadamente 80 a 90% dos casos de feocromocitomas ocorrem como tumores esporádicos, enquanto os 10 a 20% restantes estão associados a síndromes hereditárias, dentre elas, a doença de Von Hippel-Lindau. No entanto, após análise de critérios clínicos, foi demonstrado que dentre os casos de feocromocitomas esporádicos, 23% contam com forte associação com síndromes tumorais hereditárias (Van Der Harst et al., 1998).

O gene VHL tem como produto a pVHL, uma proteína supressora tumoral que marca, por meio da ubiquitinação, a subunidade  $\alpha$ , fator de transcrição induzível por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ) e seu homólogo HIF-2 $\alpha$ , para degradação. Essa ação impede a ativação de genes responsivos à hipóxia em condições normais de oxigênio. Essa

função ocorre com a mediação do domínio  $\alpha$ , responsável pela montagem do complexo ubiquitina ligase E3 do pVHL, e do domínio  $\beta$ , que atua no reconhecimento do HIF- $\alpha$  proil-hidroxilado (Knauth et al., 2006).

Em normóxia pVHL liga-se ao HIF-1/  $2\alpha$  promovendo degradação via sistema ubiquitina-proteassoma, enquanto por hipóxia a degradação de HIF-1/  $2\text{HIF}\alpha$  é inibida permitindo a ativação transcricional de genes relacionados à angiogênese, proliferação celular e metabolismo de glicose (Knauth et al., 2006). A inativação da pVHL compromete sua capacidade de formar o E3 ou de se ligar ao substrato, resultando em diversas mutações tumorais, especialmente quando há inativação oncogênica por mutações missense no VHL nas regiões de ligação L1 e L7 (Miller et al., 2005).

Nos casos das mutações que ocorrem na região no loop L1 N-terminal de pVH, dentre os oito aminoácidos dessa região, seis resíduos são frequentemente mutados em cânceres humanos, com destaque para a mutação R64P. Essa alteração resulta em uma alteração na degradação do HIF- $\alpha$  devido a estabilização anormal dessa subunidade. No entanto, por meio de análise de imunoprecipitação/imunoblot, percebe-se que mesmo com o mutante R64p a VHL ainda consegue formar o complexo multiproteico de ubitiquinização (VEC) com eficiência comparável ao pVHL selvagem (não alterado), demonstrando que a mutação não produz efeitos na montagem da estrutura e sim na função, alterando negativamente a capacidade de ligação ao HIF-1 $\alpha$  ao reduzi-la em aproximadamente 50%, afetando sua função reguladora (Miller et al., 2005).

A presença ou ausência de feocromocitoma define a divisão da doença VHL em dois tipos, sendo o tipo 1 marcado pela ausência de feocromocitoma e o tipo 2 pela presença. A doença do tipo 2 relaciona-se, principalmente a mutações missense do VHL e subdivide-se em 3 subtipos: 2A (baixo risco de RCC), tipo 2B (alto risco de RCC) e tipo 2C (apenas feocromocitoma). (Li et al., 2007).

Em relação ao fenótipo genético, a mutação R64P está associada ao tipo 2C da Síndrome de VHL, caracterizada pela presença isolada de feocromocitoma familiar sem os hemangioblastomas ou carcinoma de células renais, que são típicos de outros tipos da síndrome. O tipo 2C da doença é relacionado a mutações missense sutis, que mantêm a conformação estrutural da pVHL intacta. Contudo, há a especulação de que os mutantes tipo 2C adquiram um "ganho de função" que torna esse grupo diferente dos outros pela indução do feocromocitoma de forma isolada. Buscando explicar essa diferença entre perfis, surge a hipótese do ganho de função, que associa a pVHL a funções além da regulação do HIF, como também ao controle da matriz extracelular e do ciclo celular. Considerando assim, que a pVHL desempenha múltiplas funções de forma específica para determinados tecidos. (Miller et al., 2005).

Combinando essa hipótese, ao fato de que a mutação R64P reduz apenas em 50% a capacidade de ligação ao HIF, é plausível considerar que mesmo com essa aptidão reduzida, o pVHL ainda consiga interagir com o HIF e regular negativamente seus genes-alvo, explicando o motivo do tipo 2C não estar associado a outros tumores como hemangioblastomas e carcinoma renal típicos de outros tipos e promovidos pelo acúmulo de HIF. Sendo assim, de acordo com essa hipótese, o surgimento do feocromocitoma aparenta estar mais ligado a uma alteração no controle da matriz extracelular e não a uma perda total de função da pVHL (Hoffman et al., 2001; Miller et al., 2005).

Adicionalmente, essa alteração no controle da matriz extracelular é crucial para o surgimento do tumor,

uma vez que a perda da integridade da matriz extracelular pode facilitar a angiogênese tumoral, promovendo uma rota para infiltração de vasos sanguíneos nos tumores. Contudo, há ainda a necessidade de mais estudos para compreender plenamente o significado da desmontagem da matriz na doença VHL seja melhor compreendido (Kurban *et al.*, 2006).

Grande parte dos pacientes portadores da doença de Von-Hippel-Lindau desenvolvem carcinoma de células renais de células claras (ccRCC), que resulta de lesões microscópicas presentes em ambos os rins (Kim & Zschiedrich, 2018). Mais da metade dos casos de carcinomas renais de células claras esporádicos advém de mutações na linha germinativa responsáveis pela inativação do pVHL. (Li, *et al.*, 2007). Mutações que inativam o pVHL resultam em defeitos na regulação negativa do HIF-1/ 2 $\alpha$  mesmo sob condições normóxicas (Knauth, *et al.*, 2006). Entre os genes ativado pelo HIF estão VEGF, PDGF e TGFA, envolvidos na carcinogênese renal. Indícios apontam o HIF2 como substrato oncogênico crítico na carcinogênese renal, e a estabilização desse substrato pode impedir o pVHL de suprimir o crescimento de células VHL/ carcinoma renal *in vivo*. (Li, *et al.*, 2007).

A substituição de resíduos pVHL Y98N ou Y112N para asparagina ocasiona no mutante tipo 2B, o qual compromete a regulação do pVHL sobre o HIF. Mutantes do tipo 2B ligam-se ao HIF com menor afinidade, propiciando elevada expressão de genes pró-tumorais. Xenoenxertos de camundongos nus representados pela aplicação de células 786-O produzindo pVHL (Y112H) ou pVHL(Y112N) nos flancos contrários de camundongos nus, avaliaram a capacidade de formação de tumor *in vivo*. O resultado apresentado demonstrou formação tumoral superior em células com produção de mutantes 2B. Em comparação, células 786-O produtoras de diferentes mutantes Y112 no cultivo ortotópico nos rins dos camundongos, após 11 semanas pode-se observar que as células geradoras de Y98N e Y112N formaram grandes tumores que apresentavam 4 vezes o tamanho dos tumores formados por células geradoras de mutantes tipo 2A. (Li *et al.*, 2007).

Já para as alterações na proteína R167Q as manifestações clínicas são derivadas da modificação do fator induzível por hipóxia (HIF). Essa alteração atua danificando a interação da proteína VHL com Elongina C, isso significa que algumas funções regulatórias permanecem ativas, mas há falhas seletivas no controle da manipulação, resultando na decomposição da regulação do HIF1 $\alpha$  e HIF2 $\alpha$ , subunidades do HIF. Enquanto a regulação do HIF1 $\alpha$  permanece intacta, o HIF2 $\alpha$  apresenta um controle desordenado em resposta à hipóxia. Sob a privação de oxigênio, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é ativado e fortemente expresso em teratomas, sendo responsável pela natureza vascular desses tumores (Rathmel *et al.*, 2004).

Diversos tumores observados em pacientes com VHL indicam uma forte conexão com mutações específicas no gene. A mudança dessa proteína está associada ao tipo 2B da doença Von Hippel-Lindau, apresentando-se por feocromocitoma, hemangioblastoma e alto risco para carcinoma de células renais, em que, mutações de VHL foram detectadas em cistos renais e lesões displásicas, sugerindo fortemente que representam um evento precoce na tumorigênese renal (Rathmel *et al.*, 2004).

Nessas mutações do tipo 2B, como o R167Q, a capacidade da proteína BVS de se ligar à Elongina C é enfraquecida, mas segue parcialmente preservada, permitindo que parte da função do complexo VBC (VHL associada às proteínas Elongina) seja mantida. Como resultado, a regulação do HIF-1 $\alpha$  permanece relativamente

normal, tornando o impacto da mutação R167Q menos severo nas mutações do tipo 1. Entretanto, o EPAS-1 altera o controle, favorecendo a ativação de vias pró-angiogênicas e contribuindo para a formação de tumores característicos da doença de Von Hippel-Lindau (Hacker; Lee & Rathmell, 2008).

A perda da função da proteína VHL, em consequência de sua degradação pelo proteossoma, pode contribuir para o desenvolvimento de feocromocitomas. Mediante da análise de pulso e perseguição utilizando metionina, que investiga a degradação proteica e a meia-vida das proteínas, foi identificado que a variante R161Q da proteína VHL apresenta uma meia-vida significativamente reduzida. Essa situação ocorre porque a mutação compromete a capacidade da VHL de se associar às Elonginas, acelerando sua degradação. A perda da função ocasionada é um fator para a transformação neoplásica (Schoenfeld, Davidowitz & Burk, 2000).

A proteína V130F apresentou uma mutação passeira, sem impacto significativo, não afetando o indivíduo de forma relevante. Já a proteína N78S exibe uma expressão fenotípica variável, ou seja, embora os indivíduos compartilhem a mesma mutação gênica, a manifestação da patologia associada pode ser diferente para cada pessoa.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) representa um importante modelo de estudo para a relação entre predisposição genética e desenvolvimento de neoplasias. A doença é herdada de maneira autossômica dominante e sua mortalidade está relacionada, principalmente, ao desenvolvimento de carcinoma renal e tumores no Sistema Nervoso Central. A mutação dos genes VHL e EPAS1 afirmam o impacto dessas alterações na atividade celular e no ambiente local, afetando atividades vitais fundamentais, como o controle da resposta à hipóxia e a reorganização da matriz extracelular. As principais mutações envolvidas no EPAS-1 são: R64P, V130F, R161Q, R120Q, R167Q, R126Q, N78S e Y112N. Além disso, essas mutações não afetam apenas o funcionamento do próprio tumor; elas também interagem com elementos no microambiente que governam a disseminação do câncer. Assim, a pesquisa contínua sobre a VHL não apenas contribui para o entendimento da fisiopatologia tumoral, mas também impulsiona o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, beneficiando indivíduos com predisposição hereditária ao câncer.

#### Conflitos de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse. Todos os autores estão cientes da submissão do artigo.

#### Contribuições dos autores

Todos os autores participaram ativamente da concepção e delineamento do estudo, contribuindo para a definição do escopo, coleta e análise dos dados. Evélin Santiago Vasconcelos dos Santos contribuiu na revisão crítica do manuscrito, suporte metodológico, acompanhamento das etapas do estudo e aprovação final da versão a ser publicada. Ana Vitória Ferreira Lima contribuiu na redação da introdução do manuscrito e na aprovação final da versão a ser publicada. Whendel Santos Santana Almeida contribuiu na redação da introdução e na

aprovação final da versão a ser publicada. Isabella Gonçalves Matos contribuiu na elaboração da metodologia, revisão do estudo e na aprovação final da versão a ser publicada. Bruno Santos Costa contribuiu na análise e interpretação dos dados, redação de resultados e aprovação final da versão a ser publicada. Lara Silva Mattos contribuiu na análise e interpretação dos dados, redação de resultados e aprovação final da versão a ser publicada. Ana Clara Salviano Couto contribuiu na redação da discussão e na aprovação final da versão a ser publicada. Ana Júlia Borges Pereira contribuiu na redação da discussão e na aprovação final da versão a ser publicada. Polyana Campos de Oliveira contribuiu na redação da discussão e na aprovação final da versão a ser publicada. Larissa Cristina Melo Bastos Leite contribuiu na redação da conclusão e na aprovação da versão final a ser publicada.

## REFERÊNCIAS

- Aguilar, A. (2017). Impulso de autofagia para tratar ADPKD?. *Nat Rev Nephrol* 13 (3), 134-134. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.1>
- Aronow, M. E., Wiley, H. E., Gaudric, A., Krivosic, V., Gorin, M. B., Shields, C. L., Shields, J. A., Jonasch, E. W., Singh, A. D., & Chew, E. Y. (2019). VON HIPPEL–LINDAU DISEASE. *Retina*, 39(12), 2243–2253. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002555>
- Binderup, M. L. M. (2018). Von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Danish Medical Journal*, 65(3), B5461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510814/>
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Gatto, G. J., & Stryer, L. (2021). *Bioquímica* (9ª ed.). Guanabara Koogan.
- Fernandes, D. A., Mourão, J. L. V., Duarte, J. Á., Dalaqua, M., Reis, F., & Caserta, N. M. G. (2022). Manifestações de imagem da doença de von Hippel-Lindau: um guia ilustrado das manifestações abdominais. *Radiologia Brasileira*, 55(5), 317–323. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2021.0121>
- Därr, R., Nambuba, J., Jaydira Del Rivero, Janssen, I., Merino, M. J., Milena Todorović, Balint, B., Jochmanová, I., Prchal, J. T., Lechan, R. M., Tischler, A. S., Popović, V., Dragana Miljić, Adams, K. T., Prall, F., Ling, A., Golomb, M. R., Ferguson, M., Naris Nilubol, & Chen, C. C. (2016). Novel insights into the polycythemia–paraganglioma–somatostatinoma syndrome. *Endocrine-Related Cancer*, 23(12), 899–908. <https://doi.org/10.1530/erc-16-0231>
- Elvidge, G. P., Glenny, L., Appelhoff, R. J., Ratcliffe, P. J., Ragoussis, J., & Gleadle, J. M. (2006). Concordant Regulation of Gene Expression by Hypoxia and 2-Oxoglutarate-dependent Dioxygenase Inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, 281(22), 15215–15226. <https://doi.org/10.1074/jbc.m511408200>
- Gupta, G., Pacak, K., & AACE Adrenal Scientific Committee. (2017). Precision medicine: An update on genotype/biochemical phenotype relationships in pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Endocrine Practice*, 23(6), 690–704. <https://doi.org/10.4158/EP161718.RA>
- Hacker, K. E., Lee, C. M., & Rathmell, W. K. (2008). VHL Type 2B Mutations Retain VBC Complex Form and Function. *PLoS ONE*, 3(11), e3801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003801>
- Hoffman, M. A., Ferrara, J. L., & Ratcliffe, P. J. (2001). Von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Human Molecular Genetics*, 10(10), 1019–1027. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.10.1019>

- Jonasch, E., Donskov, F., Iliopoulos, O., Rathmell, W. K., Narayan, V. K., Maughan, Benjamin L., Oudard, S., Else, T., Maranchie, J. K., Welsh, S. J., Thamake, S., Park, E. K., Perini, R. F., Linehan, W. M., & Srinivasan, R. (2021). Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease. *New England Journal of Medicine*, 385(22), 2036–2046. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2103425>
- Kim, E., & Zschiedrich, S. (2018). Renal cell carcinoma in von Hippel–Lindau disease: From tumor genetics to novel therapeutic strategies. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 16. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00016>
- Knauth, K., Bex, C., Jemth, P., & Buchberger, A. (2006). Renal cell carcinoma risk in type 2 von Hippel–Lindau disease correlates with defects in pVHL stability and HIF-1 $\alpha$  interactions. *Oncogene*, 25(3), 370–377. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209062>
- Kurban, G., Hudon V., Duplan, E., Ohh, M., & Pause, A. (2006). Characterization of a von Hippel Lindau Pathway Involved in Extracellular Matrix Remodeling, Cell Invasion, and Angiogenesis. *Cancer Research*, 66(3), 1313–1319. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-2560>
- Li, L., Zhang, L., Zhang, X., Yan, Q., Minamishima, Y. A., Olumi, A. F., Mao, M., Bartz, S., & Kaelin, W. G. (2007). Hypoxia-Inducible Factor Linked to Differential Kidney Cancer Risk Seen with Type 2A and Type 2B VHL Mutations. *Molecular and Cellular Biology*, 27(15), 5381–5392. <https://doi.org/10.1128/mcb.00282-07>
- Miller, F., Kentsis, A., Osman, R., & Pan, Z. Q. (2005). Inactivation of VHL by tumorigenic mutations that disrupt dynamic coupling of the pVHL·hypoxia-inducible transcription factor-1 $\alpha$  complex. *Journal of Biological Chemistry*, 280(9), 7985–7996. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413160200>
- Neumann, H. P. H., & Wiestler, O. D. (1991). Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *The Lancet*, 337(8749), 1052–1054. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91705-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91705-y)
- Pezzuto, A., & Carico, E. (2018). Role of HIF-1 in cancer progression: Novel insights. A review. *Current Molecular Medicine*, 18(6), 343–351. <https://doi.org/10.2174/1566524018666181109121849>
- Haase, V. H. (2006). Hypoxia-inducible factors in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 291(2), F271–F281. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2006>
- Rathmell, W. K., Hickey, M. M., Bezman, N. A., Chmielecki, C. A., Carraway, N. C., & Simon, M. C. (2004). *In vitro* and *In vivo* Models Analyzing von Hippel-Lindau Disease-Specific Mutations. *Cancer Research*, 64(23), 8595–8603. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-1430>
- Schoenfeld, A. R., Davidowitz, E. J., & Burk, R. D. (2000). Elongin BC complex prevents degradation of von Hippel-Lindau tumor suppressor gene products. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), 5995–6000. <https://doi.org/10.1073/pnas.100486297>
- Sochorcova, L., Katarina Hlusickova Kapralova, Fialova Kucerova, J., Pospisilova, D., Prochazkova, D., Jahoda, O., Kurekova, S., Barbora Kralova, Divoka, M., Navratilova, J., Jirina Manakova, Kriegova, E., Karel Indrak, Faber, E., Divoky, V., & Horvathova, M. (2023). Elevated erythroferrone distinguishes erythrocytosis with inherited defects in oxygen-sensing pathway from primary familial and congenital polycythaemia. *British Journal of Haematology*, 202(3), 674–685. <https://doi.org/10.1111/bjh.18891>
- Redlich, A., Pamporaki, C., Lessel, L., Frühwald, M. C., Vorwerk, P., & Kuhlen, M. (2021). Pseudohypoxic pheochromocytomas and paragangliomas dominate in children. *Pediatric Blood & Cancer*, 68(7). <https://doi.org/10.1002/pbc.28981>

Taïeb, D., Barlier, A., Yang, C., Pertuit, M., Tchoghandjian, A., Rochette, C., Zattara-Canoni, H., Figarella-Branger, D., Zhuang, Z., & Pacak, K. (2016). Somatic gain-of-function HIF2A mutations in sporadic central nervous system hemangioblastomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 126(3), 473–481. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1983-y>

Toledo, R. A., Jimenez, C., Armaiz-Pena, G., Arenillas, C., Capdevila, J., & Dahia, P. L. M. (2022). Hypoxia-inducible factor 2 alpha (HIF2 $\alpha$ ) inhibitors: Targeting genetically driven tumor hypoxia. *Endocrine Reviews*, 44(2), 312–322. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac025>

Van der Harst, E., de Krijger, R. R., Dinjens, W. N., Weeks, L. E., Bonjer, H. J., Bruining, H. A., Lamberts, S. W. J., & Koper, J. W. (1998). Germline mutations in the VHL gene in patients presenting with phaeochromocytomas. *International Journal of Cancer*, 77(3), 337–340. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19980729\)77:3<337::AID-IJC5>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19980729)77:3<337::AID-IJC5>3.0.CO;2-P)