

Hereditäre Paragangliome

Pathogenese und „Parent-of-Origin-Effekte“

Unter Paragangliomen versteht man meist gutartige, stark vaskularisierte Tumoren, die sich aus Zellen des paraganglionären Systems entwickeln. Paraganglien sind ektodermalen Ursprungs. Sie bilden ein feines Gewebe, das mit dem parasympathischen und sympathischen Nervensystem assoziiert ist und Nerven sowie Blutgefäße umgibt und in Organen vorkommt.

Paraganglionäres Gewebe, das mit dem parasympathischen Nervensystem in Verbindung steht, findet sich besonders im Kopf- und Halsbereich. Das am besten verstandene paraganglionäre Organ dieser Gruppe ist das Glomus caroticum in der Bifurcatio carotidis, welches bei der Regulation der Sauerstoffversorgung des Organismus eine wichtige Rolle spielt. Es wirkt als Sensor des O₂- und CO₂-Drucks, seine Rezeptoren werden durch Hypoxie aktiviert [15]. Weitere morphologisch gut definierte Paraganglien sind das

- Paraganglion jugulare (Glomus jugulare),
- Paraganglion laryngium (Glomus laryngium) sowie das
- Paraganglion tympanicum (Glomus tympanicum),

deren Funktion jedoch noch nicht genau verstanden ist.

Zu den sympathischen Paraganglien, die aus chromaffinen, Katecholamine sezernierenden Zellen bestehen, zählen die Medulla der Nebenniere (Nebennierenmark) und das Zuckerkandl-Organ (Paraganglion aorticum abdominale) am Abgang der A. mesenterica inferior. Das Zuckerkandl-Organ ist während der Embryonalentwicklung gut differenziert und bildet sich gegen Ende der Pränatalperiode zurück. Die von diesem Organ se-

zernierten Katecholamine regulieren den Blutdruck des Fetus während der frühen Schwangerschaft. Nach der Geburt erfüllen die von den sympathischen (chromaffinen) Paraganglien des Nebennierenmarks sezernierten Katecholamine (v. a. Adrenalin und Noradrenalin) wichtige Funktionen, u. a. bei der Regulierung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, des Blutzuckerspiegels und bei Stresssituationen. Weiteres sympathisches Paragangliengewebe findet sich im thorakalen und abdominalen Bereich.

Während Paragangliome keine endokrine Aktivität aufweisen, sind Tumoren aus chromaffinen Paraganglienzellen i. d. R. endokrin aktiv und werden als Phäochromozytome bezeichnet [10, 27]. Diese Klassifikation findet in vielen Publikationen Anwendung. Manche Autoren bezeichnen jedoch nur adrenale katecholaminsezernierende Tumoren als Phäochromozytome und gruppieren nichtadrenale chromaffine Tumoren als „sezernierende Paragangliome“ ein. Entsprechend ihrem Ursprung finden sich Paragangliome primär im Kopf- und Halsbereich und Phäochromozytome besonders häufig im Bereich des Bauches/Beckens.

Paragangliome/Phäochromozytome können isoliert oder als ein Zeichen innerhalb eines hereditären (Tumor)syndroms auftreten oder als monogene Merkmale vererbt werden. Eine bekannte Ursache für das Auftreten eines sporadischen Paraganglioms ist verminderter Sauerstoffdruck der Atemluft. So ist die Häufigkeit dieser Tumoren bei Personen, die in großer Höhe (Z. B. Anden) leben, signifikant gegenüber Individuen erhöht, die in niedrig gelegenen Regionen wohnen [1]. Zu Syndromen, die häufig mit Phäochromo-

zytomen assoziiert sind, zählen die Neurofibromatose, Typ 1, das Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) und die multiple endokrine Neoplasie 2 (MEN II; [9, 24]).

Monogene Paragangliome/Phäochromozytome

Zwischen 10 und 50% aller Paragangliome des Kopf- und Halsbereichs treten familiär auf. Bisher sind 3 monogene Formen des Paraganglioms/Phäochromozytoms bekannt, PGL1, PGL3 und PGL4. Diese Formen sind im Gegensatz zu den monogenen Tumorsyndromen, bei denen Phäochromozytome ein Zeichen von vielen sein können, nicht mit weiteren klinischen Merkmalen assoziiert [5, 13, 21, 22].

PGL1, 3 und 4 werden autosomal-dominant vererbt. Bei PGL1, nicht jedoch bei PGL3 und 4, findet sich fast ausschließlich paternale Transmission, was auf maternales Imprinting hindeutet. PGL1, 3 und 4 werden durch Mutationen in Genen, welche für 3 der 4 Untereinheiten des mitochondrialen Komplexes II (Succinat-Ubiquinon-Reduktase) der Atmungskette kodieren, verursacht (■ **Abb. 1**). Die 2 Untereinheiten SDHA (Flavoprotein-Untereinheit) und SDHB (Eisen-Schwefel-Protein-Untereinheit) haben katalytische Funktionen und werden durch die kleineren Untereinheiten SDHC und SDHD in der inneren Mitochondrienmembran verankert (■ **Abb. 1**). SDHA ist mit 70 kDa, bestehend aus 664 Aminosäuren, die größte Untereinheit und wird von dem aus 16 Exons zusammengesetzten Gen *SDHA* auf Chromosom 5 (5p15) kodiert. Untereinheit SDHB ist ein Polypeptid von 30 kDa und 280 Aminosäuren. Das ko-

dierende Gen *SDHB* liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p35-p36.1) und besteht aus 8 Exons. Die kleinen Untereinheiten *SDHC* und *SDHD* bestehen aus Polypeptiden der Größe 15 kDa (169 Aminosäuren) bzw. 12 kDa (159 Aminosäuren) und werden von Genen, die sich aus 6 bzw. 4 Exons zusammensetzen, kodiert. *SDHC* liegt im langen Arm von Chromosom 1 (1q21) und *SDHD* im langen Arm von Chromosom 11 (11q23; <http://www.gdb.org>).

Die ersten Mutationen bei hereditären Paragangliomen (PGL1) wurden im Gen *SDHD* im Jahr 2000 entdeckt [7]. Im selben Jahr fand sich eine familiäre Mutation in *SDHC* bei PGL3 [23] und im darauf folgenden Jahr wurden Mutationen in *SDHB* bei PGL4 [3] beschrieben. Außer Paragangliomen im Kopf- und Halsbereich können Mutationen in diesen 3 Genen auch Phäochromozytome verursachen. Entsprechend ihrem Ursprung aus chromaffinen sympathischen Zellen finden sich Phäochromozytome meist in anderen Regionen als dem Kopf- und Halsbereich.

Mutationen von *SDHC* und *SDHD* führen vermehrt zu Paragangliomen im Kopf und Halsbereich, während *SDHB*-Mutationen vermehrt mit Paragangliomen/Phäochromozytomen in anderen Körperregionen assoziiert sind. Außerdem neigen *SDHB*-Mutationen häufiger zu maligner Entartung als *SDHD*- und *SDHC*-Paragangliome [2, 3, 4, 7, 8, 14, 22, 23]. Mutationen in *SDHA* schließlich führen nicht zu Paragangliomen, sondern sind mit einer Form des autosomalrezessiven Leigh-Syndroms (progressive neurodegenerative Erkrankung mit frühem Beginn) assoziiert.

Mechanismen der Tumorentstehung bei PGL1, 3, 4

In den hereditären Paragangliomen/Phäochromozytomen findet sich „loss of heterozygosity“ (LOH) (zur Erklärung s. Artikel von Lohmann in derselben Ausgabe) im Bereich des mutierten Gens. Dies führt zu weitgehendem Verlust des entsprechenden Genprodukts, d. h. von *SDHB*, C oder D. Damit sind bei diesen Paragangliomen/Phäochromozytomen der Krebszyklus [28] und die Atmungskette gestört, es findet sich eine

medgen 2010 · 22:434–438 DOI 10.1007/s11825-010-0240-1
© Springer-Verlag 2010

U. Müller

Hereditäre Paragangliome. Pathogenese und „Parent-of-Origin-Effekte“

Zusammenfassung

Hereditäre Paragangliome/Phäochromozytome werden autosomal-dominant vererbt. Es lassen sich 3 Formen, PGL1, PGL3 und PGL4 unterscheiden. Sie werden verursacht durch Mutationen in den Genen *SDHD*, *SDHC* und *SDHB*, welche für Komponenten des Komplexes II der mitochondrialen Atmungskette (Succinat-Ubiquinon-Reduktase, SDH) kodieren. Bei allen 3 Formen findet sich „loss of heterozygosity“ (LOH) der Region des mutierten Gens in Tumor-DNA. Dies führt zu Funktionsverlust der SDH, Anhäufung von Succinat sowie Sauerstoffradikalen. Dadurch werden hypoxieabhängige Stoffwechselwege aktiviert, welche zur Tumorbildung führen könnten. Während PGL3 und PGL4 sowohl durch maternal als auch durch pater-

nal vererbte Keimbahnmutationen der Gene *SDHC* bzw. *SDHB* verursacht werden, findet sich PGL1 fast ausschließlich bei paternaler Transmission des mutierten *SDHD*-Gens. Diese Beobachtung lässt sich erklären durch partielle Inaktivierung (Imprinting) des maternalen *SDHD*-Gens und Induktion hypoxieabhängiger Gene in Paragangliengewebe, wodurch der Verlust des gesamten maternalen Chromosoms 11 durch Non-Disjunction begünstigt werden könnte.

Schlüsselwörter

Paragangliom · Phäochromozytom · Multiple endokrine Neoplasie 2 · „Loss of heterozygosity“ · Komplex II der mitochondrialen Atmungskette

Hereditary paraganglioma. Pathogenesis and parent-of-origin effects

Abstract

Hereditary paragangliomas/pheochromocytomas are inherited as autosomal dominant traits. Three types, i. e. PGL1, PGL2, and PGL3 can be distinguished. They are caused by mutations of the genes *SDHD*, *SDHC*, and *SDHB*, which encode components of mitochondrial complex II (succinate-ubiquinone reductase, SDH) of the respiratory chain. „Loss of heterozygosity“ (LOH) of the region harbouring the disease gene is found in all 3 types of paragangliomas. LOH results in functional loss of SDH, the accumulation of succinate and of reactive oxygen species. As a consequence, hypoxia-dependent metabolic pathways are induced which appear to trigger tumorigenesis. PGL3 and PGL4 can be caused

by germ-line mutations in either the paternal or the maternal copy of the respective disease gene, i. e. *SDHC* and *SDHB*. In contrast, PGL1 only occurs after paternal transmission of a mutation in *SDHD*. This observation can be explained by partial inactivation („imprinting“) of the maternal *SDHD*-gene and induction of hypoxia-dependent genes, which in turn favour non-disjunction and loss of chromosome 11.

Keywords

Paraganglioma · Pheochromocytoma · Multiple endocrine neoplasia type 2 · Loss of heterozygosity · Electron transport complex II

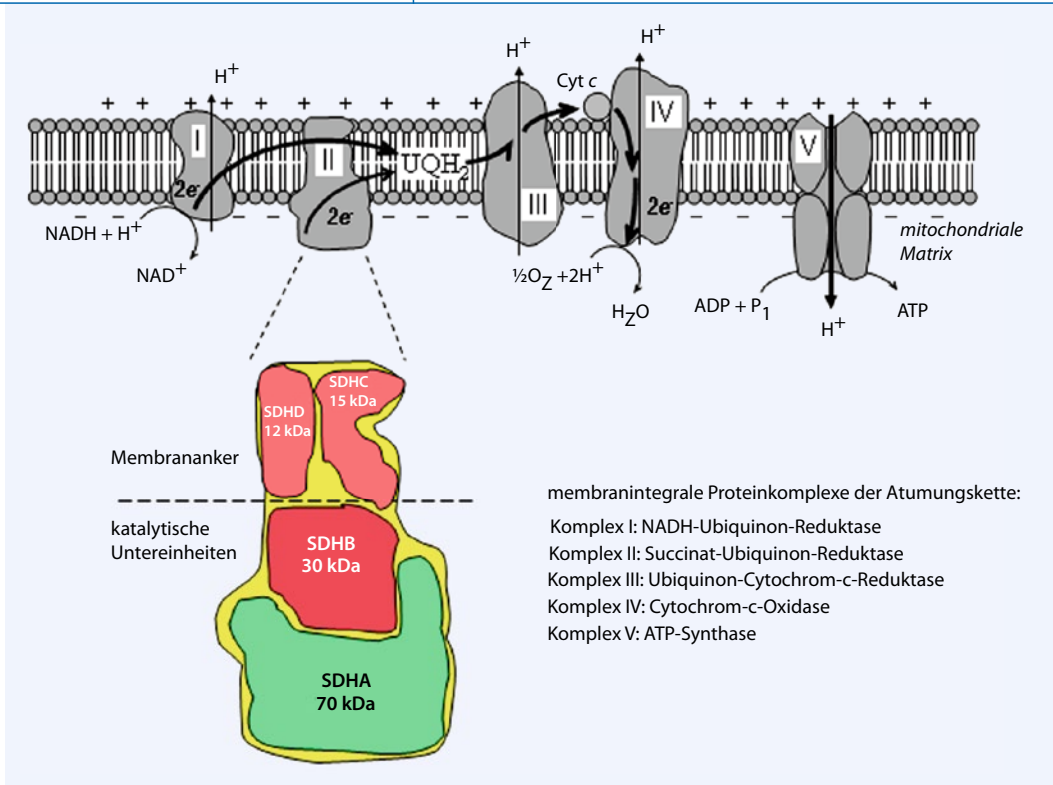


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der mitochondrialen Atmungskette. *Farbig hervorgehoben* ist Komplex II; *rot* SDHB, SDHC und SDHD, die, wenn mutiert, zu PGL4, PGL3 bzw. PGL1 führen; *grün* Untereinheit SDHA, die bei der Entstehung von Paragangliomen/Phäochromozytomen keine Rolle spielt. (Weitere Erläuterungen s. Text)

membranintegrale Proteinkomplexe der Atmungskette:

- Komplex I: NADH-Ubiquinon-Reduktase
- Komplex II: Succinat-Ubiquinon-Reduktase
- Komplex III: Ubiquinon-Cytochrom-c-Reduktase
- Komplex IV: Cytochrom-c-Oxidase
- Komplex V: ATP-Synthase

Anhäufung von Succinat und von Sauerstoffradikalen („reactive oxygen species“, ROS; [20, 34]). Succinat ist ein wichtiger „oxygen sensor“ und stabilisiert die hypoxieabhängige Untereinheit α des „hypoxia inducible factor 1“ (HIF1) durch Inhibition der für die Degradierung wesentlichen HIF-Prolyl-Hydroxylase (PHD, HPH oder EgIn) 3 [19, 30]. HIF1 α aktiviert hypoxieabhängige Stoffwechselwege [12].

Beispielsweise wird durch Hypoxie der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) induziert, der die Angiogenese fördert, ein Befund, der konsistent ist mit der starken Vaskularisierung von Paragangliomen. ROS wiederum, deren Anhäufung bei SDH-Mutationen in Hefen, Nematoden, Hamsterzelllinien und Mausmodellen gezeigt wurde [18, 26, 31, 32, 33], führen ebenfalls zu einer Aktivierung hypoxieabhängiger Stoffwechselwege. Bisher ist noch nicht genau bekannt, welche weiteren Mechanismen außer der VEGF-induzierten vermehrten Vaskularisierung zur Entstehung von Paragangliomen/Phäochromozytomen beitragen. Hemmung der Apoptose neuronaler Zellen könnte ein weiterer Mechanismus der Tumorigenese sein. So wird die proapoptische Wirkung der PHD/HPH/EgIn₃

durch Succinat gehemmt [19], ein Vorgang, der die Transformation von Paraganglienzellen zu Tumoren begünstigen könnte. Wenn dieser Mechanismus eine Rolle spielt, sollte sich eine apoptotische Hemmung besonders der „chief cells“ (Typ-1-Zellen) des paraganglionären Gewebes finden, da dieser Zelltyp bei Tumoren transformiert ist.

Paternale Transmission von PGL1

Mutationen in *SDHD* führen zu PGL1 bei paternaler, nicht jedoch bei maternaler Transmission. Dies wurde mit einer Ausnahme, bei der sich maternale Transmission fand [25], in Hunderten Fällen beobachtet und lässt auf maternales Imprinting des *SDHD*-Gens schließen [6]. Obwohl attraktiv, wird diese Hypothese durch mehrere Befunde kompliziert:

- *SDHD* wird biallelisch in verschiedenen Organen wie Gehirn, Niere und lymphoblastoiden Zellen exprimiert [7]. Über das Expressionsmuster von *SDHD* in Paraganglien liegen keine überzeugenden Befunde vor.
- Die Region im langen Arm von Chromosom 11 (11q23), in der *SDHD* lokalisiert ist, unterliegt keinem Imprinting.

- Der *SDHD*-Promotor ist weder in der normalen Medulla der Nebenniere noch bei Phäochromozytomen und Mammatumoren methyliert [11, 17].
- Voraussetzung für die Entwicklung eines Paraganglioms bei paternaler Transmission der Keimbahnmutation ist LOH durch Verlust des maternalen Allels, in den meisten Fällen des gesamten Chromosoms 11 [16, 29]. Wenn *SDHD* tatsächlich maternal vollständig inaktiviert würde, sollten sich Tumoren auch in Abwesenheit von LOH bilden [21]. Andernfalls sprechen die Befunde für Expression des maternalen Allels von *SDHD*, die reduziert sein könnte.

Um obigen Befunden gerecht zu werden, haben Hensen et al. [16] vorgeschlagen, dass in Tumoren durch Verlust des gesamten maternalen Chromosoms 11 auch ein hypothetisches paternal inaktiviertes, jedoch maternal aktives Tumorsuppressorgen in der „geprägten“ („imprinted“) Region im kurzen Arm von Chromosom 11 (11p15) verloren geht (▣ **Abb. 2**). Durch somatische Non-Disjunction des gesamten maternalen Chromosoms 11 würden damit 2 Gene inaktiviert werden, was zur Tumorentstehung führen wür-

de (■ **Abb. 2a**). Nur das paternale hypothetische Tumorsuppressorgen müsste einem Imprinting unterliegen, jedoch *SDHD* selbst nicht. Im umgekehrten Fall (maternale Transmission, Verlust des paternalen Chromosoms 11) wären mindestens 2 Ereignisse nötig, was eine Tumorentstehung unwahrscheinlicher machen würde (■ **Abb. 2c**). Würde bei maternalen Transmission durch Non-Disjunction das paternale Chromosom 11 unverändert verloren gehen, wäre das hypothetische Tumorsuppressorgen auf dem maternalen Chromosom 11 noch aktiv und die Tumorigenese würde nicht initiiert (■ **Abb. 2b**).

Diese Hypothese ist jedoch nicht ganz überzeugend. So würde man bei PGL₃ und PGL₄, deren Entstehung ebenfalls LOH der homologen Region der mutierten Gene (hier *SDHC* bzw. *SDHB*) auf Chromosom 1 zur Voraussetzung hat, einen zusätzlichen Verlust von Chromosom 11 erwarten. Dies wurde zum einen nicht beobachtet [23] und würde mehrere Ereignisse erforderlich machen, was den vorgeschlagenen Mechanismus unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Eine alternative Erklärung der Befunde wäre die Annahme verminderter Expression der maternalen, nicht jedoch der paternalen Kopie des *SDHD*-Gens. Demnach wäre der Succinat Spiegel in Paragangliengewebe bei einer paternalen Keimbahnmutation durch vermehrte Hemmung der SDH höher als bei Vorliegen einer maternalen Keimbahnmutation. Durch die vermehrte Anhäufung von Succinat bei paternalen Transmission und die verstärkte Induktion zahlreicher hypoxieabhängiger Gene könnte Non-Disjunction und damit vollständiger Verlust des maternalen Chromosoms eher begünstigt sein als bei vergleichsweise normalem Succinat Spiegel, der bei maternalen Transmission der Keimbahnmutation zu erwarten wäre. Diese Hypothese wäre konsistent mit vermehrtem Auftreten von Paragangliomen in Regionen mit relativem Sauerstoffmangel, d. h. großer Höhe und ließe sich an Zellen testen, die unter hypoxischen Bedingungen kultiviert werden oder bei denen die *SDHD*-Aktivität durch „Small-interfering-RNA-(siRNA-) Technik“ reduziert wurde. Die Hypothese würde jedoch nicht den Mechanismus

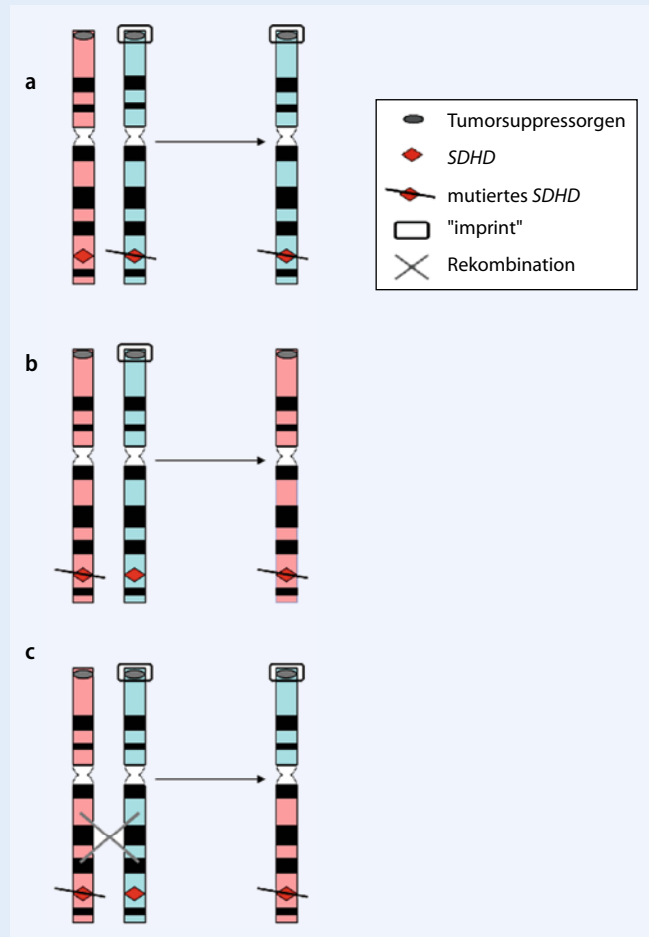


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung des von Hensen et al. vorgeschlagenen Modells zur Entstehung eines Paraganglioms, Typ 1 (PGL1), bei paternalen, nicht jedoch bei maternalen Transmission der *SDHD*-Mutation. Rot maternales, blau paternales Chromosom 11. Das hypothetische Tumorsuppressorgen würde im distalen Bereich des kurzen Arms von Chromosom 11 liegen, einer Region, die paternalem Imprinting unterliegt. **a** Bei paternalen Transmission des mutierten *SDHD*-Gens führt der Verlust des maternalen Chromosoms 11, z. B. durch Non-Disjunction, zur Tumorentstehung, da außer *SDHD* auch das paternale „geprägte“ („imprinted“) hypothetische Tumorsuppressorgen nicht aktiv ist. **b** Bei maternalen Transmission der *SDHD*-Mutation und Verlust des paternalen Chromosoms würde kein Tumor entstehen, da bei vorhandenem aktivem hypothetischem Tumorsuppressor auf dem maternalen Chromosom 11p Tumorentstehung nicht initiiert würde. **c** Bei maternalen Transmission der *SDHD*-Mutation käme Tumorentstehung nur nach mehreren Ereignissen (z. B. mitotische Rekombination mit anschließender Non-Disjunction) zustande. Dies ist jedoch äußerst unwahrscheinlich. (Mod. nach [16])

unvollständiger Inaktivierung des maternalen Allels der *SDHD* erklären.

Fazit für die Praxis

Hereditäre Paragangliome werden durch Mutationen in 3 von 4 Genen des Komplexes II der mitochondrialen Atmungs-

kette verursacht. Die Mutationen führen in Verbindung mit Verlust des Wildtyp-Allels zur Aktivierung hypoxieabhängiger Stoffwechselwege. Die Beobachtung fast ausschließlicher paternalen Transmission bei PGL1 lässt sich durch eine hypothetische partielle Inaktivierung (Imprinting) des maternalen *SDHD*-Gens erklären.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Müller

Institut für Humangenetik

Justus-Liebig-Universität Gießen

Schlangenzahl 14, 35392 Gießen

ulrich.mueller@humangenetik.med.uni-

giessen.de

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

Literatur

- Arias-Stella J, Valcarcel J (1976) Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes: physiologic and pathologic significance. *Hum Pathol* 7:361–373
- Astuti D, Hart-Holden N, Latif F et al (2003) Genetic analysis of mitochondrial complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and pheochromocytoma susceptibility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:728–733
- Astuti D, Latif F, Dallol A et al (2001) Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 69:49–54
- Bayley JP, Minderhout I van, Weiss MM (2006) Mutation analysis of SDHB and SDHC: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC Med Genet* 7:1
- Baysal BE (2002) Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet* 39:617–622
- Baysal BE (2008) Clinical and molecular progress in hereditary paraganglioma. *J Med Genet* 45:689–694
- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE et al (2000) Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 287:848–851
- Benn DE, Croxson MS, Tucker K et al (2003) Novel succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) mutations in familial pheochromocytomas and paragangliomas, but an absence of somatic SDHB mutations in sporadic pheochromocytomas. *Oncogene* 22:1358–1364
- Bravo EL, Tagle R (2003) Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 24:539–553
- Bryant J, Farmer J, Kessler LJ et al (2003) Pheochromocytoma: The expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 95:1196–1204
- Cascon A, Ruiz-Llorente S, Fraga MF et al (2004) Genetic and epigenetic profile of sporadic pheochromocytomas. *J Med Genet* 41:e30
- Dahia PL, Ross KN, Wright ME et al (2005) A HIF1 alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *Plos Genet* 1:72–80
- Favier J, Brière JJ, Strompf L et al (2005) Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res* 63:171–179
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P et al (2001) The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 69:1186–1197
- Gonzalez C, Almaraz L, Obeso A et al (1994) Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev* 74:829–898
- Hensen EF, Jordanova ES, Minderhout IJHM van et al (2004) Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in SDHD-linked paraganglioma and pheochromocytoma families. *Oncogene* 23:4076–4083
- Huang KT, Dobrovic A, Fox SB (2009) No evidence for promoter region methylation of the succinate dehydrogenase and fumarate hydratase tumour suppressor genes in breast cancer. *BMC Res Notes* 2:194
- Ishii N, Fujii M, Hartman PS et al (1998) A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome b causes oxidative stress and ageing in nematodes. *Nature* 394:694–697
- Lee S, Nakamura E, Yang H (2005) Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: Developmental culling and cancer. *Cancer Cell* 8:155–167
- McLennan HR, Degli Esposti M (2000) The contribution of mitochondrial respiratory complexes to the production of reactive oxygen species. *J Bioenerg Biomembr* 32:153–162
- Müller U, Troldl C, Niemann S (2005) SDHC mutations in hereditary paraganglioma/pheochromocytoma. *Fam Cancer* 4:9–12
- Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M et al (2004) Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 292:943–951
- Niemann S, Müller U (2000) Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 26:268–270
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G et al (2001) Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 134:315–329
- Pigny P, Vincent A, Bauters CC et al (2008) Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1609–1615
- Piruat JI, Pintado CO, Ortega-Sáenz P et al (2004) The mitochondrial SDHD gene is required for early embryogenesis, and its partial deficiency results in persistent carotid body glomus cell activation with full responsiveness to hypoxia. *Mol Cell Biol* 24:10933–10940
- Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP (2006) Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis* 1:49–55
- Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA et al (2005) Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet* 14:2231–2239
- Riemann K, Sotlar K, Kupka S et al (2004) Chromosome 11 monosomy in conjunction with a mutated SDHD initiation codon in nonfamilial paraganglioma cases. *Cancer Genet Cytogenet* 150:128–135
- Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED et al (2005) Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 7:77–85
- Slane BG, Aykin-Burns N, Smith BJ et al (2006) Mutation of succinate dehydrogenase subunit C results in increased O₂·, oxidative stress, and genomic instability. *Cancer Res* 66:7615–7620
- Smith EH, Janknecht R, Maher LJ III (2007) Succinate inhibition of alpha-ketoglutarate-dependent enzymes in a yeast model of paraganglioma. *Hum Mol Genet* 16:3136–3148
- Szeto SS, Reinke SN, Sykes BD et al (2007) Ubiquinone-binding site mutations in the *Saccharomyces cerevisiae* succinate dehydrogenase generate superoxide and lead to the accumulation of succinate. *J Biol Chem* 282:27518–27526
- Yankovskaya V, Horsefield R, Tornroth S et al (2003) Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. *Science* 299:700–704