

Kdm6 demethylases are critical regulators of pancreatic cancer development and plasticity

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln



vorgelegt von

Laura Franziska Leonhardt
aus Frankfurt am Main

San Francisco/Köln 2022

Berichtersteller/in: Prof. Dr. Mirka Uhlirova
PD Dr. Thomas Wunderlich
Prof. Dr. Matthias Hebrok

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 07.11.2022

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassung

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDA) weist eine der schlechtesten Prognosen aller Krebsarten auf. Gegenwärtig angewandte Methoden zur Früherkennung und Therapie haben begrenzte Effektivität, so dass zugrundeliegende Krankheitsprozesse weiter erforscht werden müssen. Epigenetische Regulation wurde als wichtiger Aspekt der Krankheitsentstehung und auf Grund der Reversibilität von Chromatin-Veränderungen als potentiell Interventionziel erkannt. Eine Rolle der Histon-Demethylasen Kdm6a und Kdm6b im PDA ist impliziert, jedoch sind die genauen Funktionen von Kdm6b sowie ihr Zusammenspiel bisher wenig verstanden. Durch Studien an autochthonen Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass ein Verlust von Kdm6b die Identität pankreatischer Azinus-Zellen stört, ihre Neigung zur azinär-duktalem Metaplasie erhöht und zu beschleunigter Kras-induzierter Neoplasie führt, was auf eine tumorunterdrückende Rolle hinweist. Im Gegensatz dazu beeinträchtigt der gleichzeitige Verlust von Kdm6a und Kdm6b die Neoplasie-Entwicklung stark und impliziert Kdm6a/b Aktivitäten als wichtige Regulatoren in der azinären Re-Programmierung. In späteren Stadien des PDA nimmt Kdm6b abhängig von der Genodosis die Rolle eines Onkogens an. Ausschließlich heterozygote Mäuse haben ein geringeres mittleres Überleben mit schlecht differenzierten, hoch-proliferativen Tumoren im Vergleich zu Kontroll-Mäusen. Homozygoter Verlust von Kdm6b hingegen führt nicht zu einem Überlebens-Defizit, jedoch zu verringerter Metastasierung, Krebsstammzell-Identität und Proliferation der Primärtumoren. Der Verlust von Kdm6a/b resultiert in der Entwicklung von sarkomatoiden Pankreaskarzinomen (SCP), eine seltene, aggressive Variante des PDA mit mesenchymaler und epithelialer Differenzierung sowie veränderter onkogener Signalwege.

In Kdm6b-mutierten Tumoren ist eine Störung des Notch-Signalweges detektierbar, welche im Kdm6a/b-defizientem SCP noch verstärkt ist. Inhibierung von Kdm6a/b durch GSK-J4 verzögert das Voranschreiten der Neoplasie zu PDA, beeinträchtigt das Wachstum von murinen und humanen PDA Zellen und führt zu einer Herunterregulierung des Notch-Liganden Jagged1. Somit wurden Kdm6 Demethylasen als bisher unbekannte Regulatoren des onkogenen Notch-Signalweges sowie der Zellplastizität im PDA identifiziert, welche wichtige Auswirkungen auf die Entwicklung von Biomarkern und gezielten Therapien haben könnte.

SUMMARY

Summary

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) carries one of the worst prognoses in all of medicine. Currently applied tools for an early diagnosis and treatment regimens have limited effectiveness, necessitating further study of the underlying disease processes. Epigenetic regulation has emerged as a critical contributor to tumorigenesis and a promising area of therapeutic intervention due to the general reversibility of chromatin modifications. Two such epigenetic factors, histone demethylases Kdm6a and Kdm6b, have been implicated in PDA, yet the precise function of Kdm6b as well as their interplay remain poorly understood.

By employing sophisticated autochthonous mouse models it was demonstrated that Kdm6b deficiency perturbs pancreatic acinar identity, increases acinar-ductal metaplasia propensity and leads to accelerated Kras-driven neoplasia, indicative of a tumor suppressive function. In contrast, concomitant loss of Kdm6a and Kdm6b strongly impairs neoplasia formation, implicating Kdm6a/b activities as important regulators of acinar reprogramming. During advanced stages of tumorigenesis however, Kdm6b adopts a dosage-dependent oncogenic role. Only mice heterozygous for Kdm6b show rapid progression to PDA with a reduced median survival and poorly differentiated, highly proliferative tumors compared to control mice. Mice with complete loss of Kdm6b on the other hand do not exhibit a survival deficit, but a strongly reduced metastatic occurrence as well as diminished cancer stem cell identity and reduced proliferation in primary tumors. Kdm6a/b deficiency results in formation of sarcomatoid carcinomas of the pancreas (SCP), a rare, aggressive PDA variant which exhibits features of epithelial and mesenchymal differentiation and altered oncogenic signaling networks.

Perturbation of the Notch pathway is observed in Kdm6b mutant tumors, and further exacerbated in Kdm6a/b deficient SCP. Inhibition of Kdm6a/b by GSK-J4 treatment delays progression of neoplasia to PDA, impairs growth of mouse and human PDA cells and leads to a downregulation of Notch ligand Jagged1. These findings uncover Kdm6 demethylases as novel regulators of oncogenic Notch signaling as well as cellular plasticity in PDA, which may have important implications for the development of biomarkers and targeted therapies.