

CDK6 kontrolliert JAK2 V617F mutierte MPN durch NF-κB und apoptotische Netzwerke

Die aktivierende Punktmutation JAK2 V617F kommt in 80% der Patienten mit Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) vor. Die geläufige Behandlung durch JAK-Inhibierung führt bestenfalls zu einer Linderung der Symptome, aber zu keiner Heilung der Krankheit, was deutlich macht, wie dringend neue und innovative Therapieansätze benötigt werden. In unserer Arbeit zeigen wir die signifikante Rolle von CDK6 hinsichtlich MPN-Entwicklung. Durch fehlendes CDK6 werden sowohl klinische Symptome gelindert, als auch die Überlebensdauer erhöht. Abgesehen von der Regulierung der Stilllegung bösartiger Stammzellen, hat das CDK6-Protein großen Einfluss auf die Krankheit. Es fördert den Signalweg des Transkriptionsfaktors NF-κB, trägt zur Zytokinproduktion bei und hemmt Apoptose. Diese Effekte werden nicht durch den für Brustkrebs zugelassenen CDK4/6-Inhibitor Palbociclib widerspiegelt, was beweist, dass die Funktionen von CDK6 in der MPN Pathogenese größtenteils kinaseunabhängig sind. Anhand unserer Erkenntnisse erweist sich CDK6 somit als vielversprechendes Ziel von Therapieansätzen gegen MPN.

CDK6 coordinates JAK2 V617F mutant MPN via NF-κB and apoptotic networks

Over 80% of patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) harbor the acquired somatic JAK2 V617F mutation. JAK inhibition is not curative and fails to induce a persistent response in most patients, illustrating the need for the development of novel therapeutic approaches. We describe a critical role for CDK6 in MPN evolution. The absence of Cdk6 ameliorates clinical symptoms and prolongs survival. The CDK6 protein interferes with 3 hallmarks of disease: besides regulating malignant stem cell quiescence, it promotes nuclear factor κB (NF-κB) signaling and contributes to cytokine production while inhibiting apoptosis. The effects are not mirrored by palbociclib, showing that the functions of CDK6 in MPN pathogenesis are largely kinase independent. Our findings thus provide a rationale for targeting CDK6 in MPN.