

Yongchao Yang

Dr. med.

C-reactive protein (CRP) promotes proliferation and metastasis in pancreatic neuroendocrine neoplasms

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

Betreuer: PD Dr. med. Simon Schimmack

Pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs) are a group of rare malignancies arising in the pancreas, with an increased incidence rate worldwide. Because prognosis varies widely between individual patients of this disease, there is a critical need to better define the molecular features associated with prognosis in these tumors. C-reactive protein (CRP) is an acute-phase protein which can lead to secretion of pro-inflammatory cytokines associated with pathogenesis and progression of many cancer entities through the interaction with Fc-receptors such as CD16, CD32 and CD64. Recently, elevated pre-operative CRP values have been shown to be a new prognostic marker for survival in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms. Patients with elevated pre-operative CRP levels had a shorter overall survival, but the molecular mechanisms of this phenomenon have not been illuminated.

In this study, we showed that pancreatic neuroendocrine neoplastic cells (BON1) up-regulate and secrete CRP when stimulated by Interleukin-6 (IL-6). Additionally, IL-6 was secreted when the cells were exposed to CRP. Both, CRP and IL-6 increased proliferation and especially invasion and migration of BON1 cells. Furthermore, ERK, AKT, and/or STAT3 signaling were delineated as critical effector pathways that are strongly associated with the essential malignant properties of cancer cells. Those *in vitro* observations were confirmed in human neuroendocrine disease. Increased CRP and IL-6 expression, as well as ERK/AKT/STAT3 phosphorylation in tissue of pNEN patients with elevated CRP serum levels, were identified.

The present study indicates that CRP may play a role in pNEN progression

using an IL-6/AKT/STAT-3/CRP signaling. CRP binds to an unknown receptor or becomes internalized by endocytosis, triggers IL-6 production, and activates the IL-6/AKT/STAT3/CRP axis in BON1 cells. The mutual stimulation between CRP and IL-6 in BON1 cells may represent a positive feedback mechanism, which promotes tumor progression as well.

In conclusion, by inducing IL-6 expression, C-reactive protein activated IL-6/AKT/STAT3/CRP axis and promoted growth and metastasis of pancreatic neuroendocrine neoplasms.

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNENs) sind die zweit häufigste Tumorentität der Bauchspeicheldrüse und sind in den letzten Jahrzehnten mit der Inzidenz um mehrere 100 Prozent angestiegen. Die Prognose ist oft unklar und die Erkrankung bei Erstdiagnose oft metastasiert, sodass gute Bio- und Prognosemarker dringend von Nöten sind. C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein, welches meist von der Leber sezerniert wird, mit Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen assoziiert ist und außerdem über die Rezeptoren CD16, CD32 und CD64 zur Pathogenese und Progression vieler Tumorentitäten führt. Neulich wurde gezeigt, dass pNEN Patienten mit einem erhöhten präoperativen CRP-Wert eine schlechtere Prognose haben. Die Gründe und molekularen Mechanismen dafür sind unbekannt. In dieser Arbeit zeigen wir, dass BON1-Zellen (pankreatische neuroendokrine Tumorzellen) CRP sezernieren und hochregulieren, wenn sie mit Interleukin-6 (IL-6) behandelt werden. Andersherum wurde IL-6 ebenfalls sezerniert, wenn sie CRP ausgesetzt wurden. CRP und IL-6 stimulierten Proliferation und Invasionsverhalten der Tumorzellen. Hauptstationen von Wachstums-Signalkaskaden wie ERK oder AKT sowie die Entzündungskaskade um STAT3 wurden ebenfalls durch CRP und IL-6 beeinflusst. Diese Beobachtungen wurden in Untersuchungen an Patientengewebe und –blut bestätigt. Patienten mit erhöhten präoperativen Serum-CRP Werten zeigten erhöhte CRP und IL-6-Expression als auch ERK/AKT/STAT3 Phosphorylierung im Tumorgewebe. CRP bindet an einen bislang unbekanntem Rezeptor bzw. wird durch Endozytose internalisiert, triggert IL-6 Produktion und aktiviert die IL-6/AKT/STAT3/CRP Achse in BON1 Zellen.