

## บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคร้ายแรงซึ่งมีความผิดปกติเกิดขึ้นที่เซลล์เยื่อบุท่อน้ำดี และมีการอักเสบเรื้อรังของท่อทางเดินน้ำดีนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยทำการตรวจสอบบทบาทของวิถี JAK/ STAT3 ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งเป็นวิถีที่มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการอักเสบและการเกิดมะเร็ง ผลการศึกษาพบว่า สาร proinflammatory cytokines ได้แก่ interleukin-6 และ interferon- $\gamma$  สามารถกระตุ้นการทำงานของวิถี JAK/STAT3 ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้ ซึ่งแสดงผลโดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับโปรตีน phosphorylated-STAT3 สาร cytokine สามารถเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและการเกิดมะเร็งได้แก่ inducible nitric oxide synthase (iNOS) และ intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้สาร cytokine ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีมีการเคลื่อนที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย การศึกษาผลของสารยับยั้งวิถี JAK/STAT แบบจำเพาะได้แก่ AG490 และ piceatannol พบว่าสารทั้งสองนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของยีน iNOS และ ICAM-1 ที่เหนี่ยวนำโดย cytokine ได้ แสดงให้เห็นถึงบทบาทของวิถี JAK/STAT3 ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีในการควบคุมการแสดงออกของยีน iNOS และ ICAM-1 ดังนั้นวิถี JAK/STAT3 จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการออกฤทธิ์ของเคมีป้องกันหรือรักษามะเร็งท่อน้ำดีในอนาคตได้

Cholangiocarcinoma (CCA) is a highly malignant adenocarcinoma originating from the cholangiocytes. Chronic inflammatory disorders of the biliary tract predispose individuals to the development of this cancer. In this study, we have determined the role of JAK/STAT3 signaling pathway in CCA cell as this pathway is critical in inflammation and carcinogenesis. The results showed that cytokine mixture (interleukin-6 and interferon- $\gamma$ ) treatment could activate the STAT3 signaling cascade in CCA cells demonstrated by increased levels of phosphorylated-STAT3 protein (p-STAT3) in both whole cell lysates. The expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), the key molecules involving in inflammatory and tumorigenesis processes, was strongly induced by treatment with the cytokine combination in relation to the activation of STAT3. Cytokine treatment also significantly stimulated CCA cells migration. Detailed molecular analyses revealed that pretreatment of cells with specific JAK inhibitors, AG490 and piceatannol, diminished cytokine-induced iNOS and ICAM-1 expression in a dose-dependent manner, suggesting a role of JAK in cytokine mediated iNOS and ICAM-1 expression via STAT3 activation in CCA cells. Taken together, inhibition of STAT3 pathway could be valuable targets for prevention or treatment against CCA.