

Abstract

The inflammatory mediator interleukin-6 (IL-6) has been implicated in the pathophysiology of cholangiocarcinoma (CCA), a bile duct cancer with high prevalence in northeastern Thailand. IL-6 is capable of serving both as a mitogen and a survival factor for cholangiocytes and cholangiocarcinoma cells. IL-6 mediates its activity via a cell surface receptor complex composed of two subunits, a ligand-binding protein, interleukin-6 receptor (IL-6R, gp80) and a signal transducer gp130. Transcription factor STAT3 is the major mediator of IL-6 signaling. Cyanidin, an anthocyanidin found in pomegranate (*Punica granatum* L.) and berries, is reported to possess strong antioxidant and anti-tumorigenic properties. Interestingly, cyanidin was shown to downregulate IL-6 expression in human adipocytes. Therefore, the aim of this study is to examine whether cyanidin may mediate a protective effect against cholangiocarcinoma by inhibiting IL-6 signaling. In order to determine the importance of this cell signaling pathway in CCA, we examined the role of IL-6 in proliferation and migration of two CCA cell lines, KKU-M213 and KKU-100. Exogenous IL-6 stimulated tyrosine phosphorylation of transcription factor STAT3 and migration of KKU-M213 but not KKU-100 cells, as the latter contain low amounts of IL-6 receptor (gp80). However, IL-6 did not stimulate the proliferation of both cell lines. Cyanidin treatment inhibited IL-6-induced STAT3 phosphorylation and migration of KKU-M213 but not KKU-100 cells, suggesting that cyanidin acts on IL-6/STAT3 signaling pathway. This novel bioactivity of cyanidin could be exploited as a potential adjunct treatment of IL-6 responsive CCA.

Keywords : Interleukin-6, STAT3, cyanidin, cholangiocarcinoma

Project Code : MRG5380073

Project Title : Effect of cyanidin on IL-6 signaling in cholangiocarcinoma cell lines

Investigator : Dr. Waraporn Komyod

Department of Biochemistry, Faculty of Science, Mahidol University

E-mail Address : waraporn.kom@mahidol.ac.th

Project Period : 15 June 2010- 14 June 2012

บทคัดย่อ

Interleukin-6 (IL-6) เป็น inflammatory cytokine ชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีซึ่งพบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย จากการศึกษาวิจัยพบว่า IL-6 ช่วยให้เซลล์ท่อน้ำดี และเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี มีการเพิ่มจำนวน (mitogen) และอยู่รอด (survival) ได้ดีขึ้น IL-6 ทำงานผ่านทางตัวรับสัญญาณ (receptor) ซึ่งประกอบด้วยสองหน่วยย่อยของโปรตีน คือตัวจับกับ IL-6 (IL-6R, gp80) และตัวส่งสัญญาณ คือ gp130 การส่งสัญญาณของ IL-6 จะผ่านตัวกลางที่สำคัญ คือ STAT3 Cyanidin เป็นสารประกอบ anthocyanidin ที่พบได้ในน้ำทับทิมและผลไม้กลุ่มเบอร์รี่ มีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระและต้านมะเร็ง ที่น่าสนใจก็คือ มีผลการวิจัยระบุว่า cyanidin สามารถลดการแสดงออกของ IL-6 ใน adipocyte ได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดบริสุทธิ์ cyanidin ว่ามีผลต่อการยับยั้ง IL-6 signaling ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้หรือไม่ เราตรวจสอบบทบาทของ IL-6 ต่อการเจริญเติบโตและการเคลื่อนที่ของเซลล์แบบ migration ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีสองสายพันธุ์ ได้แก่ KKU-M213 และ KKU-100 พบว่า IL-6 กระตุ้นการเติมหมู่ฟอสเฟต ที่ตำแหน่งไทโรซีนของ STAT3 และกระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์ KKU-M213 แต่ไม่มีผลใดๆต่อเซลล์ KKU-100 เนื่องจากเป็นเซลล์ที่ไม่ตอบสนองต่อ IL-6 เนื่องจากไม่ค่อยมีตัวจับกับ IL-6 (IL-6R, gp80) อย่างไรก็ตาม IL-6 ไม่ได้มีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งทั้งสองสายพันธุ์ หลังจากใส่ cyanidin ลงไป พบว่า cyanidin สามารถยับยั้ง IL-6 กระตุ้นการเติมหมู่ฟอสเฟตของ STAT3 และยับยั้ง IL-6 กระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์ KKU-M213 แต่ cyanidin ไม่มีผลต่อเซลล์ KKU-100 งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า cyanidin ยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-6 ผ่านทาง STAT3 และ cyanidin อาจจะใช้เป็นยารักษาร่วมกันสำหรับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดที่ตอบสนองต่อ IL-6

คำสำคัญ : Interleukin-6, STAT3, cyanidin, มะเร็งท่อน้ำดี

รหัสโครงการ : MRG5380073

ชื่อโครงการ : ฤทธิ์ของ cyanidin ต่อ IL-6 signaling ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี

ชื่อนักวิจัย : ดร.วราภรณ์ คำยอด

ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : waraporn.kom@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 15 มิถุนายน 2553 ถึงวันที่ 14 มิถุนายน 2555

(งานวิจัยยังไม่ตีพิมพ์ โปรดอย่านำไปใช้อ้างอิงหรือเผยแพร่)