

## บทคัดย่อภาษาไทย

โปรตีน YKL-40 ในซีรัมที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นจากปกติสามารถตรวจพบได้ในมะเร็งหลายๆชนิดและมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีหรือระยะรอดชีพสั้นในผู้ป่วยมะเร็ง โดยหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าโปรตีน YKL-40 มีบทบาทในด้านการส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่เพื่อนำอาหารมาเลี้ยงเซลล์มะเร็งเพิ่มขึ้น ในการศึกษาของผู้วิจัยก่อนหน้านี้พบโปรตีน YKL-40 ในซีรัมที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติและยังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีปริมาณโปรตีน YKL-40 เพิ่มขึ้นกว่าค่าปกติมีความสัมพันธ์กับระยะรอดชีพสั้น จากการศึกษาของผู้วิจัยพบว่าโปรตีน YKL-40 ในซีรัมที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นนี้มีแหล่งผลิตมาจากเซลล์หลายๆชนิดได้แก่เซลล์ตับ เซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี แต่เมื่อพิจารณาระดับการแสดงออกของโปรตีน YKL-40 พบเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีมีการแสดงออกที่ต่ำกว่าเซลล์ตับและเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่อยู่ในบริเวณเนื้อเยื่อมะเร็ง ด้วยเหตุนี้จึงนำมาสู่วัตถุประสงค์ของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ ศึกษาบทบาทของโปรตีน YKL-40 ในด้านการพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดีผ่านการกระตุ้นของโปรตีน YKL-40 ที่มีแหล่งผลิตจากภายนอกและ/หรือภายในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยผู้วิจัยได้ผลิตโปรตีนรีคอมบิแนนท์ YKL-40 (recombinant YKL-40; rYKL-40) และนำไปทดลองกับเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี พบโปรตีน rYKL-40 สามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้น รวมทั้งมีผลให้เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีมีความสามารถในการยึดเกาะและเคลื่อนที่ได้เพิ่มขึ้นอีกด้วย ในขณะที่การทดสอบบทบาทหน้าที่ของโปรตีน YKL-40 ที่มีแหล่งผลิตมาจากภายในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีเอง ผลการทดลองที่เกิดขึ้นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาการกระตุ้นด้วยโปรตีน r YKL-40 คือ การแบ่งตัวของเซลล์ การเคลื่อนที่ของเซลล์ และการเจริญเติบโตของเซลล์แบบอิสระจากการยึดเกาะเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบอีกว่าหากเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีมีการแสดงออกของโปรตีน YKL-40 มากขึ้นจะมีผลให้เซลล์มีคุณสมบัติในการดื้อยาโดยเฉพาะยาเคมีบำบัดชนิด ซิสปลาติน (cisplatin) โดยสรุปการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าโปรตีน YKL-40 มีบทบาทในด้านการส่งเสริมการพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดีทั้งจากการกระตุ้นจากภายนอกและภายในเซลล์ และยังส่งเสริมการดื้อต่อยาเคมีบำบัดด้วย ดังนั้นการวิเคราะห์ปริมาณโปรตีน YKL-40 ในซีรัมหรือในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีน่าจะสามารถนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่บอกลถึงระดับการพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดี และโปรตีน YKL-40 อาจจะนำมาพัฒนาใช้เป็นยีนเป้าหมายสำหรับการรักษามะเร็งท่อน้ำดีต่อไป

### Abstract

Elevated YKL-40 plasma concentration has been found in several malignancies and is associated with poor prognosis and short survival time of the cancer patients. It has also been shown that YKL-40 can stimulate the growth of tumor by regulating angiogenesis. We previously showed that YKL-40 plasma concentration is significantly increased in CCA patients. Overall survival is worst in patients with elevated YKL-40 plasma concentration. However YKL-40 is rarely expressed in CCA tumor cells, but highly expressed in liver cells and connective tissue at intratumoral stroma. In this study, we demonstrated further that YKL-40 has an autocrine and paracrine functions in CCA progression. We expressed and purified recombinant YKL-40 (rYKL-40) in mammalian system for investigating the paracrine effects. Purified rYKL-40 protein significantly enhanced growth, cells adhesion, and migration of CCA cells. Similar effects were seen in CCA cells with exogenous YKL-40 overexpression that cell proliferation, anchorage-independent growth, and migration of CCA cells were increased. Moreover, overexpression of YKL-40 also led to an increased resistance to cisplatin. In summary, the present study showed that YKL-40 had an autocrine and paracrine functions to promote CCA progression and chemoresistance of CCA cells. Hence, YKL-40 expression level in plasma or CCA cells may use as a marker for monitoring disease progression and chemotherapeutic response in CCA and YKL-40 may serve as a potential therapeutic molecular target for treating CCA.