

EVALUATION OF IL-6 AND SIL-6R SIGNALING EXPRESSION IN SEVERAL CHOLANGIOCARCINOMA CELL LINES IN RELATION TO THE MECHANISM OF RESISTANCE TO GEMCITABINE IN VITRO

Dang Thuy Linh^{1*}, Nguyen Thi Mai Ly¹, Bui Khac Cuong², Can Van Mao², Ngo Thu Hang³

¹Department of Pathophysiology, Military Medical Academy - 160 Phung Hung, Ha Dong Ward, Hanoi City, Vietnam

²Department/Faculty of Biochemistry, Military Hospital 103 - 261 Phung Hung, Ha Dong Ward, Hanoi, Vietnam

³Central Military Hospital 108 - 1B Tran Hung Dao, Hai Ba Trung Ward, Hanoi, Vietnam

Received: 27/08/2025

Revised: 15/10/2025; Accepted: 25/10/2025

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the mRNA expression of IL6 and key components of the IL-6 signaling axis in a gemcitabine-resistant cholangiocarcinoma cell line (TFK1-G28) compared to its parental line (TFK1), to clarify the potential involvement of IL-6 signaling in chemoresistance.

Materials and Methods: The TFK1-G28 cell line was established through prolonged exposure of TFK1 cells to gemcitabine. Both TFK1 and TFK1-G28 cell lines were cultured and treated with various concentrations of gemcitabine for 72 hours. Cell viability and IC₅₀ values were determined using the MTT assay. The relative mRNA expression levels of IL6, IL6R, IL6ST, JAK2, and STAT3 were quantified using RT-qPCR, normalized to GAPDH, and calculated using the 2^{-ΔCt} method.

Results: The TFK1-G28 cells exhibited markedly increased resistance to gemcitabine, with an IC₅₀ value of 20.6 μM—approximately 690-fold higher than that of the parental TFK1 cells (IC₅₀ = 0.030 μM). RT-qPCR analysis revealed no significant difference in IL6 expression between the two cell lines. In contrast, IL6R expression was nearly 18-fold higher in TFK1-G28 cells ($p < 0.01$). Moreover, JAK2 showed moderate but statistically significant increases ($p < 0.05$), while STAT3 expression remained unchanged.

Conclusion: The upregulation of IL6R and JAK2 in the gemcitabine-resistant TFK1-G28 cell line suggests that enhanced intracellular IL-6 signaling, rather than elevated IL-6 production, may contribute to chemoresistance. These findings support a potential role for IL-6 signaling in the development of gemcitabine resistance and provide a foundation for future studies targeting this pathway in cholangiocarcinoma.

Keywords: TFK1, TFK1-G28, gemcitabine, IL-6 signaling, IL6R, JAK2, RT-qPCR, drug resistance, cholangiocarcinoma.

*Corresponding author

Email: danglinh46bhvqy@gmail.com Phone: (+84) 982990747 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3646>



ĐÁNH GIÁ BIỂU HIỆN TÍN HIỆU IL-6 VÀ SIL-6R TRÊN MỘT SỐ DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ BIỂU MÔ ĐƯỜNG MẬT LIÊN QUAN ĐẾN CƠ CHẾ KHÁNG GEMCITABINE IN VITRO

Đặng Thùy Linh^{1*}, Nguyễn Thị Mai Ly¹, Bùi Khắc Cường², Cấn Văn Mão², Ngô Thu Hằng³

¹Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y- 160 Phùng Hưng, phường Hà Đông, thành phố Hà Nội, Việt Nam

²Bộ môn/ khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103- 261 Phùng Hưng, phường Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Trung ương Quân đội 108- 1B Trần Hưng Đạo, phường Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 27/08/2025

Ngày chỉnh sửa: 15/10/2025; Ngày duyệt đăng: 25/10/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá biểu hiện mRNA IL-6, IL-6R, STAT3, JAK2 của dòng tế bào ung thư biểu mô đường mật ban đầu (TFK1) và dòng tế bào kháng Gemcitabine (TFK1-G28).

Đối tượng và phương pháp: Dòng tế bào TFK1-G28 được cảm ứng kháng thuốc từ dòng TFK1 thông qua tiếp xúc lâu dài với Gemcitabine. Cả hai dòng tế bào được nuôi cấy đồng thời với các nồng độ khác nhau của Gemcitabine trong 72 giờ. Nghiệm pháp MTT được sử dụng để đánh giá khả năng sống sót và xác định giá trị IC₅₀, biểu hiện mRNA của các gen liên quan đến trục tín hiệu IL-6 gồm IL6, IL6R, JAK2 và STAT3 được phân tích bằng kỹ thuật RT-qPCR, chuẩn hóa theo gene nội chuẩn GAPDH và phân tích bằng phương pháp 2^{-ΔCt}.

Kết quả: Dòng tế bào TFK1-G28 cho thấy khả năng sống sót cao hơn đáng kể sau xử lý với Gemcitabine, với giá trị IC₅₀ là 20,6 μM, cao gấp khoảng 690 lần so với dòng TFK1 (IC₅₀ = 0,030 μM). Phân tích RT-qPCR cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về biểu hiện IL6 giữa hai dòng tế bào. Tuy nhiên, biểu hiện IL6R ở dòng TFK1-G28 tăng gần 18 lần so với dòng TFK1 (p < 0,01). Bên cạnh đó JAK2 cũng tăng có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Kết luận: Sự tăng biểu hiện IL6R và JAK2 ở dòng tế bào TFK1-G28 cho thấy trục tín hiệu IL-6 có thể liên quan đến cơ chế kháng Gemcitabine.

Từ khóa: TFK1, TFK1-G28, Gemcitabine, IL-6, IL6R, RT-qPCR

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô đường mật (UTBMĐM) là một trong những loại ung thư đường tiêu hóa hiếm gặp nhưng có tiên lượng rất xấu, chủ yếu do bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn và chỉ có phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt để. Theo GLOBOCAN 2022, UTBMĐM ghi nhận khoảng 115.000 ca mắc mới và 111.000 ca tử vong mỗi năm trên toàn cầu, chiếm khoảng 0,6% tổng số ung thư và tử vong do ung thư [1]. Tại Việt Nam, mặc dù không nằm trong nhóm ung thư phổ biến nhất, UTBMĐM vẫn được xem là loại ung thư có tỷ lệ sống còn thấp, với tỷ lệ mắc và tử vong gần tương đương nhau [1]. Vì vậy, điều trị UTBMĐM, đặc biệt ở giai đoạn tiến triển không còn khả năng phẫu thuật, hiện vẫn là một thách thức lớn.

Trong điều trị UTBMĐM tiến xa, gemcitabine là thuốc hóa trị hàng đầu, thường được sử dụng đơn

độc hoặc kết hợp với các thuốc khác như cisplatin. Gemcitabine là một chất tương tự nucleoside, hoạt động thông qua việc ức chế tổng hợp DNA và cảm ứng quá trình apoptosis ở tế bào ung thư [2]. Nghiên cứu đột phá của Valle và cộng sự (2010) đã chứng minh rằng phác đồ Gemcitabine-Cisplatin cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh tiến triển so với đơn trị [3]. Kết quả này đã được xác nhận trong nhiều nghiên cứu sau đó và hiện là tiêu chuẩn điều trị quốc tế được khuyến cáo bởi các hướng dẫn như NCCN và ESMO.

Tuy nhiên, hiệu quả điều trị bằng gemcitabine còn rất khiêm tốn, với tỷ lệ đáp ứng thấp và hiện tượng kháng thuốc ngày càng phổ biến. Cơ chế kháng gemcitabine đã được nghiên cứu trong nhiều năm,

*Tác giả liên hệ

Email: danglinh46bhvqy@gmail.com Điện thoại: (+84) 979446799 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3646>

chủ yếu tập trung vào các yếu tố liên quan đến được động học như giảm biểu hiện enzyme kích hoạt thuốc (deoxycytidine kinase), tăng hoạt động enzyme bất hoạt (cytidine deaminase), hoặc giảm vận chuyển thuốc qua màng tế bào (hENT1) [4] [5]. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy môi trường vi mô của khối u và các tín hiệu viêm như IL-6 cũng đóng vai trò quan trọng trong điều hoà khả năng kháng thuốc của tế bào ung thư.

IL-6 là một cytokine gây viêm đa chức năng, được chứng minh có liên quan đến nhiều quá trình sinh học trong ung thư như tăng sinh, xâm lấn, tạo mạch và kháng điều trị. IL-6 hoạt động thông qua liên kết với thụ thể IL-6R (dạng màng hoặc hòa tan – sIL-6R), kích hoạt phức hợp với gp130 và khởi động các con đường tín hiệu nội bào như *JAK/STAT3*, *MAPK* hoặc *PI3K/AKT*. Trong nhiều loại ung thư, IL-6 có liên quan đến tình trạng kháng hóa trị, bao gồm cả Gemcitabine. Tuy nhiên, vai trò cụ thể của IL-6 và trực tiếp hiệu IL-6 trong cơ chế kháng Gemcitabine của UTBMĐM vẫn chưa được làm rõ đầy đủ, đặc biệt trên mô hình tế bào.

Xuất phát từ vấn đề nêu trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá biểu hiện của *IL-6*, *IL-6R* và các yếu tố liên quan đến trực tiếp IL-6 trên dòng tế bào UTBMĐM kháng Gemcitabine (TFK1-G28) so với dòng ban đầu (TFK1). Việc làm sáng tỏ mối liên hệ giữa IL-6 và cơ chế kháng Gemcitabine có thể góp phần mở ra các hướng điều trị kết hợp mới, hướng đến cải thiện hiệu quả hóa trị ở bệnh nhân UTBMĐM.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng dòng tế bào ung thư biểu mô đường mật người TFK1 (ATCC® CRL-1830) và dòng tế bào TFK1-G28 kháng Gemcitabine được cảm ứng từ TFK1 sau áp lực chọn lọc với gemcitabine thời gian dài. Thuốc Gemcitabine (tên thương mại: Gemzar, 200 mg, Eli Lilly, Hoa Kỳ) được dùng để xử lý tế bào. Tỷ lệ sống sót tế bào sau xử lý được đánh giá bằng bộ kit MTT (Sigma-Aldrich, mã số M5655, Hoa Kỳ). Để phân tích biểu hiện gen *IL6*, *IL6R*, *JAK2* và *STAT3*, RNA tổng số được tách bằng bộ kit GeneJET (Thermo Scientific) và chuyển thành cDNA bằng RevertAid RT KIT (invitrogen, Hoa Kỳ). Phản ứng RT-qPCR được thực hiện với mỗi đặc hiệu, chuẩn hóa theo GAPDH.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Kỹ thuật nuôi cấy các dòng tế bào ung thư:

Môi trường RPMI 1640, 10% FBS, 1% Penicillin và Streptomycin (Sigma, Hoa Kỳ) được sử dụng để nuôi cấy tế bào TFK1 và TFK1-G28. Khi tế bào phát triển đạt đến 70-80% diện tích đáy chai nuôi cấy thì tế bào được tách khỏi chai nuôi cấy bằng dung dịch Trypsin EDTA 1X (Sigma, Hoa Kỳ). Dịch huyền phù tế bào được ly tâm loại bỏ môi trường, thu tế bào và điều chỉnh về nồng độ 10^6 tế bào/mL.

2.2.2. Nghiệm pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5 diphenyl tetrazolium bromide): Tế bào TFK1 và TFK1-G28 được gieo vào đĩa 96 giếng với mật độ 2.000 tế bào/giếng. Sau 24 giờ nuôi cấy, các nhóm điều trị được xử lý Gemcitabine với các nồng độ từ 0,01 đến 400 μ M, trong khi nhóm chứng chỉ thay môi trường mới. Sau 72 giờ, thực hiện nghiệm pháp MTT: 100 μ L dung dịch MTT (5 mg/mL pha trong PBS), với thể tích tương ứng bằng 10% thể tích môi trường nuôi ban đầu. Đĩa được ủ ở 37°C trong 4 giờ để cho phép tế bào sống khử MTT thành tinh thể formazan không tan. Sau đó, loại bỏ dung dịch MTT và thêm 100 μ L dung dịch hòa tan M-8910 (DMSO) vào mỗi giếng. Đĩa được lắc nhẹ trong 10 phút để hòa tan hoàn toàn tinh thể formazan. Đo mật độ quang học tại bước sóng 490 nm, tính toán % tế bào sống: %Tỷ lệ tế bào sống (%OD) = $(OD \text{ nhóm điều trị} - OD \text{ blank}) / (OD \text{ nhóm chứng} - OD \text{ blank}) \times 100$.

RT-qPCR: RNA tổng số được tách chiết từ tế bào TFK1 và TFK1-G28 bằng bộ kit GeneJET RNA Purification (Thermo Scientific), tổng hợp cDNA từ 1 μ g RNA sử dụng bộ RevertAid RT kit. Thực hiện RT-qPCR với các cặp mồi đặc hiệu cho *IL6*, *IL6R*, *JAK2*, *STAT3*, và *GAPDH* làm **nội chuẩn**. Các primer được sử dụng gồm *IL-6_F*: 5'-ATG AAC TCC TTC AAG ACG GTA-3'; *IL-6_R*: 5'-GTC TTT GGG AGT GAT GTT GCT-3'; *IL6-R_F*: 5'-AAG GCC ATG GAC AGA AAG AGT-3'; *IL6-R_R*: 5'-CTC GTC TTC TGC TCA GTA AGG-3'; *JAK2_F*: 5'-CAG ATT TCA GGC CGT CAT TT-3'; *JAK2_R*: 5'-ATC CAA GAG CTC CAG TTC GTA T-3'; *STAT3_F*: 5'-AGC AGC ATC TTG CCG AGA TA-3'; *STAT3_R*: 5'-ACA CAG ATA AAC TTG GTC TTC AGG T-3'.

Hỗn hợp phản ứng Realtime PCR chứa 10 μ L Master Mix có Syber Green 2X, 2,0 μ L mẫu cDNA, 0,5 μ L primer forward, 0,5 μ L primer reverse, và 7,0 μ L H₂O, cho thể tích cuối cùng là 20 μ L. Biến tính ở 95°C trong 10 phút; 40 chu kỳ khuếch đại cDNA gồm: 95°C trong 10 giây, gắn mồi trong 30 giây 60,5 °C, 72°C trong 30 giây. Các mức mRNA của *JAK2*, *IL-6*, *IL6-R*, *STAT3* được so sánh với gen chứng nội (mRNA GAPDH). Biểu hiện tương đối mRNA của các gen được tính = $2^{-(\Delta Ct)}$ với $\Delta Ct = Ct \text{ JAK2, IL-6, IL6-R, STAT3} - Ct \text{ GAPDH}$.

2.2.3. Xử lý thống kê:

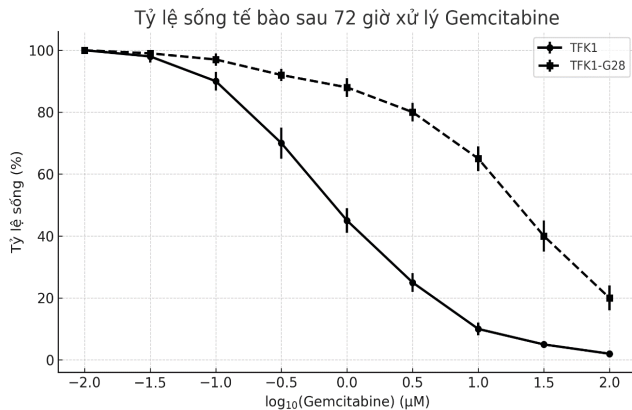
Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 28.0 và GraphPad Prism 8.4.3. Tiến hành so sánh giá trị trung bình của các nhóm độc lập bằng T-test, so sánh trung bình của các nhóm bằng phân tích phương sai anova, khi các biến tuân theo phân phối chuẩn. Với các biến không tuân theo phân phối chuẩn, tiến hành so sánh trung vị của các nhóm độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học. Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

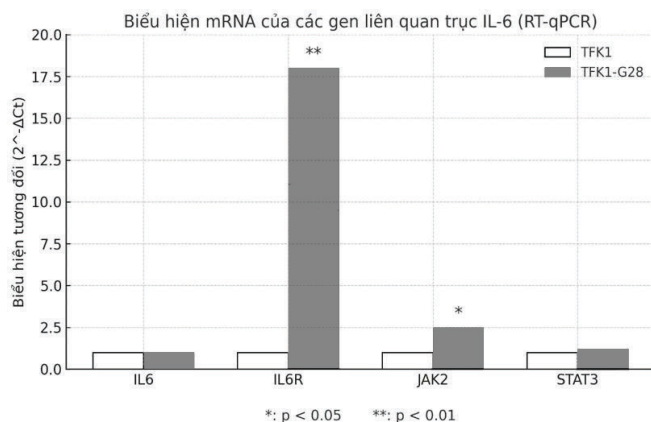
3. KẾT QUẢ

Kết quả thử nghiệm MTT tại thời điểm 72 giờ cho thấy sự khác biệt rõ rệt về đáp ứng với Gemcitabine giữa hai dòng tế bào TFK1 và TFK1-G28. Dòng tế bào TFK1 (dòng nguyên bản) có tỷ lệ sống giảm mạnh theo liều lượng Gemcitabine. Ở nồng độ 0,05 μM , mật độ tế bào đã bắt đầu suy giảm rõ rệt, và ở nồng độ 4 μM , tỷ lệ sống gần như về 0%. Ngược lại, dòng tế bào TFK1-G28 (dòng kháng thuốc) vẫn duy trì tỷ lệ sống cao ở các nồng độ thấp và trung bình. Tỷ lệ sống chỉ bắt đầu giảm đáng kể từ nồng độ 100 μM trở lên. Giá trị IC_{50} được xác định là 0,030 μM đối với TFK1 và 20,6 μM đối với TFK1-G28 – cao hơn gần 690 lần, cho thấy dòng TFK1-G28 đã phát triển tính kháng Gemcitabine mạnh (Hình 1).



Hình 1. Mối liên hệ giữa nồng độ Gemcitabine ($\log_{10} [\mu\text{M}]$) và tỷ lệ sống của tế bào TFK1 và TFK1-G28 sau 72 giờ điều trị

Kết quả RT-qPCR cho thấy mức biểu hiện mRNA của IL6 không khác biệt đáng kể giữa hai dòng tế bào. Tuy nhiên, biểu hiện IL6R ở dòng TFK1-G28 tăng gần 18 lần so với dòng TFK1 ($p < 0,01$). Ngoài ra, biểu hiện sIL6R và JAK2 cũng tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), trong khi STAT3 không có thay đổi rõ rệt (Hình 2). Điều này cho thấy mặc dù IL-6 không được tiết nhiều hơn ra môi trường ngoại bào, dòng tế bào kháng TFK1-G28 có thể trở nên nhạy cảm hơn với IL-6 thông qua việc tăng biểu hiện IL6R và JAK2, từ đó thúc đẩy hoạt hóa các con đường tín hiệu nội bào liên quan đến kháng Gemcitabine.



Hình 2. Biểu hiện mRNA tương đối (phân tích bằng phương pháp $2^{-\Delta\text{Ct}}$) của các gen liên quan đến trục IL-6 ở hai dòng tế bào TFK1 và TFK1-G28. Ký hiệu thống kê: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy dòng tế bào TFK1-G28 có khả năng kháng Gemcitabine rõ rệt, thể hiện qua giá trị IC_{50} cao gấp khoảng 690 lần so với dòng tế bào TFK1. Điều này chứng minh rằng mô hình kháng thuốc đã được thiết lập thành công, là nền tảng đáng tin cậy để tiếp cận và phân tích các cơ chế sinh học liên quan đến kháng Gemcitabine trong ung thư biểu mô đường mật. Dòng tế bào kháng thuốc vẫn duy trì tỷ lệ sống cao ngay cả khi xử lý với nồng độ Gemcitabine lên đến hàng chục micromol trong khi dòng tế bào TFK1 bị giảm mạnh tỷ lệ sống ngay từ nồng độ thấp. Điều này phù hợp với một số nghiên cứu trước đây đã ghi nhận rằng hiện tượng kháng Gemcitabine ở các loại ung thư khác nhau có thể đi kèm với sự thay đổi trong các con đường tín hiệu tế bào sống và cytokine [6]. Mặc dù mức biểu hiện mRNA của IL6 không thay đổi đáng kể giữa hai dòng tế bào, nhưng kết quả RT-qPCR cho thấy có sự tăng đột biến đáng kể về biểu hiện IL6R ở dòng kháng thuốc TFK1-G28, cao gần 18 lần so với dòng gốc TFK1. Bên cạnh đó, biểu hiện mRNA của sIL6R và JAK2 cũng tăng nhẹ nhưng đạt ý nghĩa thống kê. Những dữ liệu này gợi ý rằng mặc dù IL-6 không được tiết nhiều hơn, dòng TFK1-G28 có thể trở nên nhạy cảm hơn với tín hiệu IL-6 thông qua việc tăng biểu hiện thụ thể và các thành phần truyền tín hiệu. Đây là điểm đáng chú ý vì trong nhiều nghiên cứu gần đây, đặc biệt ở ung thư tụy và gan, trục tín hiệu IL-6/IL-6R/JAK/STAT3 được ghi nhận là có vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy khả năng kháng hóa chất, tăng sinh, xâm lấn và khả năng sống sót tế bào [7]. Một số nghiên cứu trên ung thư đường mật cũng đã xác nhận rằng IL-6 có thể thúc đẩy tăng sinh tế bào, làm giảm hiệu quả của Gemcitabine, đặc biệt khi kết hợp với hoạt hóa STAT3 [8].

Việc STAT3 không thay đổi rõ rệt ở mức mRNA trong nghiên cứu này không loại trừ khả năng con đường tín hiệu JAK/STAT3 đang được hoạt hóa tại mức protein hoặc phospho-protein. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự phosphoryl hóa STAT3 (p-STAT3) mới là yếu tố quyết định chức năng, trong khi mức mRNA của STAT3 không phản ánh đầy đủ trạng thái hoạt hóa chức năng của con đường [7]. Do đó, nghiên cứu tiếp theo nên mở rộng phân tích ở mức protein, đặc biệt là p-JAK2 và p-STAT3 để đánh giá đầy đủ hoạt tính sinh học của tín hiệu IL-6 trong dòng kháng thuốc.

Tổng thể, kết quả này góp phần gợi ý vai trò quan trọng của trục IL-6/IL6R/JAK trong cơ chế kháng Gemcitabine ở ung thư biểu mô đường mật. Mặc dù mới chỉ trên invitro nhưng việc tăng biểu hiện IL6R và JAK2 trong khi IL-6 không đổi cho thấy cơ chế kháng thuốc ở dòng TFK1-G28 nhiều khả năng xuất phát từ thay đổi về khả năng tiếp nhận và dẫn truyền tín hiệu nội bào, hơn là từ sự tăng sản xuất cytokine ra môi trường. Những dữ liệu này đồng thời mở ra hướng tiếp cận mới trong điều trị ung thư đường mật kháng hóa trị, cụ thể là hướng tới việc ức chế IL6R hoặc JAK/STAT3 như một liệu pháp bổ trợ tiềm năng.

Một số nghiên cứu gần đây đã thử nghiệm thành công các thuốc như Tocilizumab (ức chế IL6R) hoặc ruxolitinib (ức chế JAK1/2) trong mô hình tế bào và chuột mang khối u, cho thấy hiệu quả tăng độ nhạy với Gemcitabine [9, 10]

Như vậy, kết quả nghiên cứu này không chỉ góp phần làm rõ cơ chế kháng Gemcitabine qua trục tín hiệu IL-6 mà còn gợi mở tiềm năng ứng dụng các liệu pháp nhắm trúng đích IL-6R/JAK trong điều trị cá thể hóa ung thư biểu mô đường mật.

5. KẾT LUẬN

Dòng tế bào TFK1-G28 cho thấy khả năng sống sót cao hơn đáng kể sau xử lý với Gemcitabine. Biểu hiện mRNA *IL6R*, *sIL6R*, *JAK2* ở dòng TFK1-G28 tăng có ý nghĩa thống kê với dòng TFK1 ($p < 0,05$).

6. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Dự án VINIF.2021. DA00199 “Nghiên cứu tổng hợp sgp130 tái tổ hợp nhắm đích con đường IL-6 chuyển tín hiệu (IL-6 trans-signalling) và ứng dụng điều trị một số ung thư người trên thực nghiệm”

7. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bray, F., et al., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024. 74(3): p. 229-263.
- [2] Mini, E., et al., Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol*, 2006. 17 Suppl 5: p. v7-12.
- [3] Valle, J., et al., Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362(14): p. 1273-81.
- [4] Nakano, Y., et al., Gemcitabine chemoresistance and molecular markers associated with gemcitabine transport and metabolism in human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer*, 2007. 96(3): p. 457-63.
- [5] Spratlin, J., et al., The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with reduced survival in patients with gemcitabine-treated pancreas adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(20): p. 6956-61.
- [6] Monsour, M., et al., Contemplating IL-6, a double-edged sword cytokine: Which side to use for stroke pathology? *CNS Neurosci Ther*, 2023. 29(2): p. 493-497.
- [7] Li, Y., et al., IL-6/STAT3 Signaling Contributes to Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma Through Targeting Cancer Stem Cells. *Onco Targets Ther*, 2020. 13: p. 9721-9730.
- [8] Wehbe, H., et al., Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression. *Cancer Res*, 2006. 66(21): p. 10517-24.
- [9] Chen, I.M., et al., Randomized Phase II Study of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine With or Without Tocilizumab as First-Line Treatment in Advanced Pancreatic Cancer: Survival and Cachexia. *J Clin Oncol*, 2025. 43(18): p. 2107-2118.
- [10] Dadgar, N., et al., Targeting interleukin-6 as a treatment approach for peritoneal carcinomatosis. *J Transl Med*, 2024. 22(1): p. 402.

