

18 β -Glycyrrhetic Acid Overcomes the Doxorubicin-resistance Involving Inhibition of Glo1 Overexpression in Human Breast Cell Lines

Yun-yun ZHU [#], Xiao-xiao LIN [#], Yi-yi HU, Zheng-feng LIN & Xiao-xiao YE ^{*}

*Pharmacy Department of Wenzhou Medical University Affiliated
Second Hospital Wenzhou, Zhejiang Province, 325000, China*

SUMMARY. Doxorubicin (DOX) is an anthracycline chemotherapeutic agent. However, the widespread application of doxorubicin inevitably causes the development of drug resistance. Glyoxalase I is a glutathione - dependent enzyme which is overexpressed in cancers and associated with multidrug resistance to chemotherapy. 18 β -glycyrrhetic acid (GA) is an active ingredient extracted from licorice with the function of Glo1 inhibition, which has become a potential anti-tumor drug. This study aimed to discover the effect and mechanism of GA to reverse the DOX chemotherapy resistance. The potential suppression effect of DOX in combination with GA on MCF-7 and adriamycin resistant breast cancer cell lines (MCF-7/ADR) proliferation was evaluated by MTT colorimetric assay, annexin V/PI apoptosis, oxidative stress analysis, colony formation and qRT-PCR. The MTT assay results used showed that 40 μ M synergistic concentration of GA enhanced the inhibitory effect of DOX. Flow cytometry analysis that combined with GA resulted increased DOX-induced apoptosis and ROS levels of MCF-7/ADR cells. The expression of Bax apoptosis marker was increased and the anti-apoptotic marker Bcl2 was decreased with the co-treatment of both drugs. Our results implied that the cooperative effect between DOX and GA is likely to be driven by the suppression of Glo1 overexpression in human breast cancer.

RESUMEN. La doxorubicina (DOX) es un agente quimioterapéutico antraciclínico. Sin embargo, su aplicación generalizada provoca inevitablemente el desarrollo de resistencia a los fármacos. La glioxalasa I es una enzima dependiente del glutatión que se sobreexpresa en los cánceres y se asocia con la resistencia a múltiples fármacos de la quimioterapia. El ácido 18 β -glicirretínico (GA) es un ingrediente activo extraído del regaliz con la función de inhibición de Glo1, que se ha convertido en un posible fármaco antitumoral. Este estudio tuvo como objetivo descubrir el efecto y el mecanismo del GA para revertir la resistencia a la quimioterapia con DOX. El posible efecto supresor de la DOX en combinación con GA sobre la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama resistentes a MCF-7 y adriamicina (MCF-7/ADR) se evaluó mediante ensayo colorimétrico MTT, apoptosis con anexina V/PI, análisis de estrés oxidativo, formación de colonias y qRT-PCR. Los resultados del ensayo MTT utilizado mostraron que una concentración sinérgica de GA de 40 μ M mejoró el efecto inhibidor de DOX. El análisis de citometría de flujo que se combinó con GA resultó en un aumento de la apoptosis inducida por DOX y de los niveles de ROS en las células MCF-7/ADR. La expresión del marcador de apoptosis Bax aumentó y el marcador antiapoptótico Bcl2 disminuyó con el tratamiento conjunto de ambos fármacos. Nuestros resultados implicaron que es probable que el efecto cooperativo entre DOX y GA esté impulsado por la supresión de la sobreexpresión de Glo1 en el cáncer de mama humano.

KEYWORDS: doxorubicin, Glo1, 18 β -glycyrrhetic acid, MCF-7/ADR cells

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yexiaoxiao208160@163.com

[#] These authors contributed equally to this work.