



## Glycyrrhizin Antagonizes the Hypoxia-Induced Chemoresistance of Osteosarcoma Cells

Changfu ZHAO<sup>1</sup>, Tao YU<sup>2</sup>, Shudong SUN<sup>2</sup>, Wenjun WANG<sup>1</sup>, Yuntao WU<sup>1</sup> & Qiao ZHANG<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Orthopedics, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, 130033, China

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Second Hospital of Jilin University, Changchun, 130000, China

**SUMMARY.** Drug resistance has been recognized to be a major obstacle to the chemotherapy for osteosarcoma. Even when the importance of hypoxia to reverse drug resistance in osteosarcoma has been indicated, the mechanism underlining such role has not yet clarified. In the current study, we investigated the activation of high mobility group box 1 (HMGB1) signaling in osteosarcoma cells subject to anti-osteosarcoma drug, doxorubicin under hypoxia, and then utilized a HMGB1 inhibitor, glycyrrhizin, to block the activation of HMGB1 signaling, and then reevaluated the sensitivity of osteosarcoma cells to doxorubicin. It was demonstrated hypoxia reduces the viability reduction and apoptosis induction by doxorubicin in osteosarcoma U-O2S cells in vitro. And HMGB1 signaling is promoted in the doxorubicin-treated U-O2S cells under hypoxia. On the other side, the silence of HMGB1 receptor, also known as the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE), sensitizes osteosarcoma U-O2S cells to doxorubicin under hypoxia. Moreover, glycyrrhizin, known as a HMGB1 inhibitor, regulates the sensitivity of osteosarcoma cells to doxorubicin under hypoxia. The present study confirmed the key mediation of role of HMGB1 signaling in the hypoxia-induced resistance to doxorubicin in osteosarcoma cells. And glycyrrhizin antagonize the drug-resistance to doxorubicin of osteosarcoma cells.

**RESUMEN.** La resistencia a los medicamentos ha sido reconocida como un importante obstáculo para la quimioterapia del osteosarcoma. Ha sido indicada la importancia de la hipoxia para revertir la resistencia a fármacos en el osteosarcoma, aunque el mecanismo que explica esa función no es claro. En el presente estudio se determinó la activación del cuadro de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1) de señalización en células de osteosarcoma sometidas a medicamentos contra el osteosarcoma, con doxorubicina en condiciones de hipoxia y luego tratadas con un inhibidor de la HMGB1, la glicirricina, para bloquear la activación de la señalización de la HMGB1, y entonces reevaluar la sensibilidad de las células de osteosarcoma a la doxorubicina. Se demostró que la hipoxia disminuye la reducción de la viabilidad y la inducción de apoptosis por doxorubicina en células de osteosarcoma U-O2S in vitro y que la señalización de la HMGB1 se promueve en las células U-O2S tratadas con doxorubicina bajo hipoxia. Por otra parte, el silenciamiento del receptor de HMGB1, también conocido como el receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE), sensibiliza a las células de osteosarcoma U-O2S a la doxorubicina en condiciones de hipoxia. Más aún, la glicirricina, conocido como un inhibidor de la HMGB1, regula la sensibilidad de las células de osteosarcoma a la doxorubicina en condiciones de hipoxia. El presente estudio confirma la mediación clave del papel de la señalización de la HMGB1 en la resistencia inducida por hipoxia a la doxorubicina en células de osteosarcoma. Y la glicirricina antagoniza la fármaco-resistencia de las células de osteosarcoma a la doxorubicina.

**KEY WORDS:** doxorubicin, glycyrrhizin, hypoxia, osteosarcoma cells, resistance.

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