

## Fucoidan Induce Apoptosis of HeLa Cells Accompanied by The Induction of Autophagy

Xue LI<sup>1</sup>, Liu YANG<sup>2</sup>, Yun-Shan WANG<sup>2</sup>, Hao LIANG<sup>2</sup>, Shu-Liang SONG<sup>2\*</sup> & Ai-Guo Ji<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> *School of Pharmaceutical Sciences Shandong University, Jinan 250012, China*

<sup>2</sup> *Marine College Shandong University (weihai), Weihai 264209, China*

**SUMMARY.** Fucoidan, a sulfated polysaccharide purified from brown algae, possesses a variety of pharmacologic effects, including anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer properties; however, the underlying action mechanisms are not completely understood. This study investigated the possible mechanisms through which fucoidan exerts its antiproliferative action in cultured HeLa cells. We found that fucoidan effectively inhibits the growth of HeLa cells by inducing autophagy, as well as apoptosis. Apoptosis by fucoidan treatment was associated with the loss of mitochondrial membrane potential, down-regulation of antiapoptotic Bcl-2 and upregulation of proapoptotic Bax expression. In addition, the morphological study indicated a characteristic finding of autophagy, such as the formation of autophagosomes in fucoidan-treated HeLa cells. Furthermore, markers of autophagy, upregulation of LC3-II were observed. We explore the relationship between autophagy and apoptosis by adding autophagy inhibitor 3-MA. The data obtained here suggest and that the autophagy inhibitor sensitises HeLa cells to chemotherapy by improving the apoptosis pathways. Overall, the present data suggest that fucoidan induces apoptotic and autophagic cell death, and that autophagy acts as a self-defence mechanism in HeLa cells treated with fucoidan.

**RESUMEN.** Fucoidan, un polisacárido sulfatado purificado de algas pardas, posee una variedad de efectos farmacológicos, incluyendo propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas. Sin embargo, los mecanismos de acción subyacentes no se entienden completamente. Este estudio investigó los posibles mecanismos a través de los cuales fucoidan ejerce su acción antiproliferativa en células HeLa cultivadas. Hemos encontrado que fucoidan efectivamente inhibe el crecimiento de las células HeLa mediante la inducción de autofagia, así como la apoptosis. La apoptosis por el tratamiento con fucoidan se asoció con la pérdida de potencial de la membrana mitocondrial, la regulación negativa de la Bcl-2 antiapoptótica y la regulación positiva de la expresión de Bax proapoptótico. Además, el estudio morfológico indicó un hallazgo característico de autofagia, como la formación de autofagosomas en células HeLa tratadas con fucoidan. Además, se observaron marcadores de autofagia y regulación positiva de LC3-II. Exploramos la relación entre la autofagia y la apoptosis mediante la adición del inhibidor de autofagia 3-MA. Los datos obtenidos aquí sugieren que el inhibidor de autofagia sensibiliza las células HeLa a la quimioterapia mejorando las vías de apoptosis. En general, los datos actuales sugieren que fucoidan induce la muerte apoptótica y autotofágica de células, y que la autofagia actúa como un mecanismo de autodefensa en células HeLa tratados con fucoidan.

**KEY WORDS:** Bax, Bcl-2, polysaccharide.

\* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* jiaiguo@sdu.edu.cn (Ai-Guo Ji), songshuliang@wh.sdu.edu.cn (Shu-Liang Song)