



Carvedilol Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation and Migration of Hepatic Stellate Cells via PDGF/B-PDGFR Pathways

Liping LING¹, Guangqi LI², Qian DING¹ & Chunqing ZHANG^{1*}

¹ Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

² Department of Oncology, Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China

SUMMARY. Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) is the most potent mitogen and chemoattractant for hepatic stellate cells (HSCs). HSCs proliferation, apoptosis and chemotaxis play key roles in hepatic fibrogenesis. Agents that target HSCs proliferation, apoptosis and chemotaxis are potential candidates for antifibrotic therapy. Carvedilol is the first-line pharmacological treatment of PHT in liver cirrhosis. There are no studies about the anti-fibrogenic effect of carvedilol *in vitro*. So, we explored the effects of carvedilol on apoptosis, proliferation, and migration of LX-2 cells and the molecular mechanisms. We found that carvedilol induced apoptosis and inhibited PDGF-BB-induced proliferation, and migration of LX-2 cells. Carvedilol suppressed the PDGF-BB-induced phosphorylation of PDGF receptor- β (β -PDGFR), protein kinase B (AKT) and extracellular-signal regulated kinase (ERK). In conclusion, carvedilol demonstrated anti-fibrogenic effects *in vitro* through induction of apoptosis, inhibition of proliferation, and migration of HSCs. The antifibrogenic effect of carvedilol on HSCs is mediated by PDGF/ β -PDGFR pathways.

RESUMEN. El factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB (PDGF-BB) es el mitógeno y quimioatrayente más potente para las células estrelladas hepáticas (HSC). La proliferación de las HSC, la apoptosis y la quimiotaxis juegan un papel clave en la fibrogénesis hepática. Los agentes que atacan la proliferación de HSC, la apoptosis y la quimiotaxis son candidatos potenciales para la terapia antifibrótica. El carvedilol es el tratamiento farmacológico de primera línea de la HTP en la cirrosis hepática. No hay estudios sobre el efecto antifibrogénico del carvedilol *in vitro*. Entonces, exploramos los efectos del carvedilol sobre la apoptosis, proliferación y migración de las células LX-2 y los mecanismos moleculares. Encontramos que el carvedilol indujo apoptosis e inhibió la proliferación inducida por PDGF-BB y la migración de células LX-2. El carvedilol suprimió la fosforilación inducida por PDGF-BB del receptor β - β (β -PDGFR) de PDGF, la proteína quinasa B (AKT) y la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK). En conclusión, el carvedilol mostró efectos antifibrogénicos *in vitro* a través de la inducción de la apoptosis, la inhibición de la proliferación y la migración de las HSC. El efecto antifibrogénico del carvedilol en las HSC está mediado por las vías PDGF/ β -PDGFR.

KEY WORDS: carvedilol, hepatic fibrosis, hepatic stellate cells.

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