

Effects of Gambogic Acid on the Function and Expression of ABCB1 and ABCG2 Transporters in Human HepG2 Liver Cancer cells

Qianqian XU ¹ #, Jing LI ² #, Junsong GUO ³, Jing SUN ⁴ & Weidong CHEN ¹ *

¹ *Institute of Drug Metabolism, Pharmacokinetics Lab,
Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China*

² *School of Humanities and International Education & Exchange,
Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China*

³ *ReMed Biotechnology Co.Ltd, Hefei 230031, China*

⁴ *Anhui Province Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Hefei 230012, China*

SUMMARY. In the present study, human HepG2 cells were utilized to evaluate the role of gambogic acid (GNA) in the function and expression of ABCB1 and ABCG2 transporters. Results of MTT indicated that GNA exhibited the inhibition of the HepG2 cells viability. Functional assays revealed that GNA did not significantly increase the intracellular Rhodamine-123 (Rho-123) and Hoechst33342 accumulation and efflux. Additionally, GNA (0.8 and 1.2 $\mu\text{g/mL}$) may significantly downregulate the expression of ABCB1 and ABCG2 mRNA and protein in a dose and time-dependent manner compared with untreated HepG2 cells. Mechanistically, a reduction for the levels of ABCB1 and ABCG2 expression could be related to the downregulation of Pregnane X receptor (PXR) expression while did not affect constitutive androstane receptor (CAR). Collectively, a nontoxic dose of GNA could be a potential inhibitor for ABCB1 and ABCG2 by inhibiting the mRNA and protein expression, and the mechanism, at least in part, was related to the downregulation of PXR expression.

RESUMEN. En el presente estudio se utilizaron células humanas HepG2 para evaluar el papel del ácido gambogénico (GNA) en la función y expresión de los transportadores ABCB1 y ABCG2. Los resultados de MTT indicaron que GNA produjo inhibición de la viabilidad de las células HepG2. Los ensayos funcionales revelaron que el GNA no aumentó significativamente la acumulación y el flujo de rodamina-123 (Rho-123) y Hoechst33342 intracelular. Además, el GNA (0,8 y 1,2 $\mu\text{g/mL}$) puede regular significativamente la expresión del mRNA y las proteínas ABCB1 y ABCG2 de una manera dependiente del tiempo y la dosis en comparación con las células HepG2 no tratadas. Mecánicamente, una reducción de los niveles de expresión de ABCB1 y ABCG2 podría estar relacionada con la regulación a la baja de la expresión del receptor de pregnano X (PXR), mientras que no afectó al receptor constitutivo de androstano (CAR). En conjunto, una dosis no tóxica de GNA podría ser un inhibidor potencial para ABCB1 y ABCG2 al inhibir la expresión de ARNm y proteína, y el mecanismo, al menos en parte, se relacionó con la regulación a la baja de la expresión de PXR.

KEY WORDS: ABCB1, ABCG2, expression, function, gambogic acid, mechanism.

These authors contributed equally to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* wdchen@ahtcm.edu.cn