

Effects and Potential Mechanisms of Platycodin D on Tissue Distribution and Anti-Tumour of Doxorubicin

Qianqian ZHANG ¹ #, Jianwei BAO ¹ #, Tijie DUAN ¹, Mei RONG ¹,
Xingyu TAO ¹, Rongfeng HU ², & Jihui TANG ¹ *

¹ Anhui Province Key Laboratory of Major Autoimmune Diseases, Anhui Institute of Innovative Drugs, School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

² Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Anhui Province Key Laboratory of R&D of Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Anhui '115' Xin'an Medicine Research & Development Innovation Team, Hefei 230038, China

SUMMARY. This study aimed to investigate the distribution and anti-tumour effect of DOX (doxorubicin) in lung cancer via combination with PD (Platycodin D). We studied the effects of PD on tissue distribution and pharmacokinetics of DOX. Then, we assessed the anti-proliferative effects of PD, DOX or their combination on A549 cells by MTT assay. Later, cellular uptake study, western blotting and red blood cell drug distribution experiments were used to uncover the mechanisms. The results showed that PD prolonged the retention time and delayed the elimination time of DOX *in vivo* and improved the accumulation of DOX in the lungs. Meanwhile, PD enhanced the cellular uptake and cytotoxicity of DOX. It also showed that PD significantly decreased the expression of LRP1 (lung resistance-related protein 1) and MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1) and increased the distribution of DOX in venous red blood cells. On the whole, PD is considered a promising combinatorial anti-lung cancer drug that can enhance the anti-tumour effect of DOX.

RESUMEN. Este estudio tuvo como objetivo investigar la distribución y el efecto antitumoral de DOX (doxorubicina) en el cáncer de pulmón mediante la combinación con EP (platycodina D). Estudiamos los efectos de la EP sobre la distribución de tejidos y la farmacocinética de DOX. Luego, evaluamos los efectos antiproliferativos de PD, DOX o su combinación en células A549 mediante el ensayo MTT. Más tarde, se utilizaron estudios de captación celular, transferencia de Western y experimentos de distribución de drogas de glóbulos rojos para descubrir los mecanismos. Los resultados mostraron que la EP prolongó el tiempo de retención y retrasó el tiempo de eliminación de DOX *in vivo* y mejoró la acumulación de DOX en los pulmones. Mientras tanto, PD mejoró la captación celular y la citotoxicidad de DOX. También mostró que la EP disminuyó significativamente la expresión de LRP1 (proteína 1 relacionada con la resistencia pulmonar) y MRP1 (proteína 1 asociada a la resistencia a múltiples fármacos) y aumentó la distribución de DOX en los glóbulos rojos venosos. En general, la EP se considera un fármaco combinatorio prometedor contra el cáncer de pulmón que puede mejorar el efecto antitumoral de DOX.

KEYWORDS: cellular uptake, doxorubicin, lung cancer, pharmacokinetics and tissue distribution, platycodin D, red blood cells.

The first two authors contributed equally to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: flying.99@163.com