



Investigation of the Role of Autophagy Related Proteins and PI3K/mTOR/Akt Pathway in Liver Cancer Treatment

Xiong ZHANG, Xin ZHANG, Tao LI *, Qiwei HAO, Gang YANG,
Sheng LI, Teng LI, Peiyu QIAO & Ping GAO

The Second Ward of General Surgery, The Second Hospital of Yulin City,
Yulin City, Shaanxi Province, 719000, China

SUMMARY. The present study investigated the role of autophagy related proteins and PI3K/mTOR/Akt pathway. Treatment with graveoline for 48 h caused a significant ($p < 0.05$) increase in GFP-LC3B labelling in Hep-3B and SK-Hep-1 cells. Treatment with graveoline at 0.5 to 32 μM caused a dose-dependent decrease in viability of both the tested cell lines. The viability of Hep-3B and SK-Hep-1 cells was decreased to 31 and 24%, respectively on treatment with 32 μM graveoline compared to 100% in control. Expression of Atg5, Beclin and LC3B-II proteins showed a prominent increase in Hep-3B and SK-Hep-1 cells on treatment with 0.5 and 32 μM graveoline. Graveoline treatment suppressed expression of pPI3K, pmTOR and pAkt proteins in Hep-3B and SK-Hep-1 cells. Graveoline treatment of Hep-3B and SK-Hep-1 cells at 0.5 and 32 μM significantly elevated phosphorylation of ERK1/2 compared to untreated cells. Thus, graveoline inhibited liver cancer cell viability by increasing expression of autophagy-related proteins. Therefore, ERK1/2 activation and PI3K/mTOR/Akt pathway downregulation serves as a therapeutic target for various treatment strategies.

RESUMEN. El presente estudio investigó el papel de las proteínas relacionadas con la autofagia y la vía PI3K/mTOR/Akt. El tratamiento con graveolina durante 48 h provocó un aumento significativo ($p < 0,05$) en el marcaje de GFP LC3B en células Hep-3B y SK-Hep-1. El tratamiento con graveolina de 0,5 a 32 μM provocó una disminución dependiente de la dosis en la viabilidad de ambas líneas celulares ensayadas. La viabilidad de las células Hep-3B y SK-Hep-1 se redujo al 31 y al 24%, respectivamente, con el tratamiento con graveolina 32 μM en comparación con el 100% en el control. La expresión de las proteínas Atg 5, Beclin y LC3B II mostró un aumento prominente en las células Hep-3B y SK-Hep-1 en el tratamiento con graveolina 0,5 y 32 μM . El tratamiento con graveolina suprimió la expresión de las proteínas p PI3K, p mTOR y p Akt en las células Hep-3B y SK-Hep-1. El tratamiento con graveolina de las células Hep-3B y SK-Hep-1 a 0,5 y 32 μM elevó significativamente la fosforilación de ERK1/2 en comparación con las células no tratadas. Por tanto, la graveolina inhibió la viabilidad de las células del cáncer de hígado al aumentar la expresión de proteínas relacionadas con la autofagia. Por lo tanto, la activación de ERK1/2 y la regulación a la baja de la vía PI3K/mTOR/Akt sirven como un objetivo terapéutico para diversas estrategias de tratamiento.

KEY WORDS: autophagy, chemotherapy, cytotoxicity, graveoline, liver cancer.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: haosunaed84@yahoo.com