



Trigonelline Inhibits Colorectal Carcinoma Growth by Targeting NRP2 and Up-regulation of miR-331-3p Expression

Ke LI¹, Yihui LI², Xiangting CHENG³, & Yun ZHANG^{4*}

¹ Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai Province, 810001, China

² Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan, Changsha, 410022, China

³ Department of anorectal surgery, Qilu Hospital Huantai Branch, People's Hospital of Huantai County, Shandong, Huantai, 256400, China

⁴ Department of Gastroenterology, Huangyan Hospital of Wenzhou Medical University, Taizhou First People's Hospital, Zhejiang, Taizhou, 318020, China

SUMMARY. The present study investigated trigonelline as anticancer agent *in vitro* against HCT-15 and MDST8 cells and *in vivo* in mice model. Trigonelline treatment at 0.75, 1.5, 3, 6, 12, and 24 μM reduced viability of HCT-15 and MDST8 cells in dose-dependent manner. In HCT-15 and MDST8 cells expression of p53 and c-Jun proteins was increased significantly by trigonelline treatment. Trigonelline treatment at 0.75 to 24 μM significantly reduced Bcl-2 expression and promoted miR-331-3p expression in HCT-15 and MDST8 cells. Moreover, the expression of NRP2 in HCT-15 and MDST8 cells showed a prominent reduction on treatment with trigonelline compared to the control cells. In trigonelline treated mice, tumor growth was significantly delayed and tumor volumes were decreased compared to the control group. Trigonelline treatment at 2.5, 5, and 10 mg/kg doses caused a significant increase in miR-331-3p expression and suppression in NRP2 level in mice tumors. Thus, trigonelline treatment suppressed viability of colorectal cancer cells and inhibited tumor *in vivo* in mice model. Therefore, trigonelline can be developed as an effective therapeutic agent for treatment of colorectal cancer.

RESUMEN. El presente estudio investigó la trigonelina como agente anticanceroso *in vitro* contra células HCT-15 y MDST8 e *in vivo* en modelo de ratones. El tratamiento con trigonelina a 0,75, 1,5, 3, 6, 12 y 24 μM redujo la viabilidad de las células HCT-15 y MDST8 de manera dependiente de la dosis. En las células HCT-15 y MDST8, la expresión de las proteínas p53 y c-Jun aumentó significativamente con el tratamiento con trigonelina. El tratamiento con trigonelina de 0,75 a 24 μM redujo significativamente la expresión de Bcl-2 y promovió la expresión de miR-331-3p en células HCT-15 y MDST8. Además, la expresión de NRP2 en células HCT-15 y MDST8 mostró una reducción prominente en el tratamiento con trigonelina en comparación con las células de control. En los ratones tratados con trigonelina, el crecimiento del tumor se retrasó significativamente y los volúmenes de los tumores disminuyeron en comparación con el grupo de control. El tratamiento con trigonelina a dosis de 2,5, 5 y 10 mg/kg provocó un aumento significativo en la expresión de miR-331-3p y la supresión del nivel de NRP2 en tumores de ratones. Por lo tanto, el tratamiento con trigonelina suprimió la viabilidad de las células de cáncer colorrectal e inhibió el tumor *in vivo* en el modelo de ratones. Por tanto, la trigonelina se puede desarrollar como un agente terapéutico eficaz para el tratamiento del cáncer colorrectal.

KEY WORDS: anti-cancer, anti-oxidant, metastasis, neuropilin-2, *Trigonella foenum-graecum*.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yunzhang.muchina@gmail.com