

Overcoming P-Glycoprotein Mediated Multidrug Resistance in Oral Cancer Cells by Kaempferol

Xu WANG, Siwei ZHOU & Fu XIN *

Department of Stomatology, Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang City, Hebei Province, 050000 China

SUMMARY. Chemotherapy resistance is still a significant burden in oral cancer patients. The majority of chemotherapeutics are actively transported out of MDR cells by the overexpression of P-glycoprotein (P-gp) in the cell membrane. In order to reverse MDR in cancer cells, natural dietary flavonoids have been discovered to be efficient chemosensitizers and P-gp inhibitors. In vincristine-resistant P-gp overexpressing KB-V-1 oral cancer cells, this study investigated the P-gp inhibitory and chemosensitizing effects of kaempferol. In a test of P-gp transport activity, kaempferol was found to inhibit P-gp-mediated drug efflux in drug resistant KB-V-1 oral cancer cells. Under kaempferol treatment, the ATPase activity in MDR cells drastically decreased. Additionally, combining paclitaxel and kaempferol significantly increased the cytotoxicity of MDR cells. The dual staining apoptotic assay demonstrates kaempferol's ability to induce apoptosis in drug-resistant oral cancer cells. Accordingly, we hypothesized that kaempferol would be a strong chemosensitizer to revert multidrug resistance in oral cancer.

RESUMEN. La resistencia a la quimioterapia sigue siendo una carga importante en los pacientes con cáncer oral. La mayoría de los quimioterapéuticos se transportan activamente fuera de las células MDR mediante la sobreexpresión de la glicoproteína P (P-gp) en la membrana celular. Para revertir la MDR en las células cancerosas, se ha descubierto que los flavonoides naturales de la dieta son quimiosensibilizadores e inhibidores de la P-gp eficaces. En células cancerosas orales KB-V-1 que sobreexpresan P-gp resistentes a vincristina, este estudio investigó los efectos inhibidores y quimiosensibilizantes de P-gp del kaempferol. En una prueba de actividad de transporte de P-gp, se encontró que el kaempferol inhibe el flujo de salida del fármaco mediado por P-gp en células cancerosas orales KB-V-1 resistentes a los medicamentos. Bajo el tratamiento con kaempferol, la actividad de la ATPasa en las células MDR disminuyó drásticamente. Además, la combinación de paclitaxel y kaempferol aumentó significativamente la citotoxicidad de las células MDR. El ensayo apoptótico de tinción dual demuestra la capacidad del kaempferol para inducir la apoptosis en células cancerosas orales resistentes a los medicamentos. En consecuencia, planteamos la hipótesis de que el kaempferol sería un potente quimiosensibilizador para revertir la resistencia a múltiples fármacos en el cáncer oral.

KEY WORDS: chemosensitization, flavonoids, kaempferol, oral cancer, P-glycoprotein.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* fuxin020493@sina.com