

Proanthocyanidin Regulates NETosis to Arrest the Growth and Proliferation of Liver Cancer Cells

Chenhui WANG & Wu XIA *

*Department of Pharmaceutical, Brain Hospital of Hunan Province,
The Second People's Hospital of Hunan Province, No. 427, Section 3,
Furong Middle Road, Changsha 410007, China*

SUMMARY. In the present study effect of proanthocyanidin on liver cancer cell proliferation, colony formation and invasiveness was investigated and underlying mechanism was also explored. The results revealed that treatment with proanthocyanidin led to a time-dependent suppression in HepG2 and HEP3B cell proliferation. The rate of clonogenic survival in HepG2 and HEP3B cells was significantly lower on incubation with proanthocyanidin compared to the control cells. HepG2 and HEP3B cell invasion potential was significantly reduced by proanthocyanidin incubation as compared to control cells. In HepG2 cells incubation with proanthocyanidin significantly reduced the expression of Bcl-2 (26 kDa) protein and promoted Bax (21 kDa) expression. Following incubation with proanthocyanidin, HepG2 cells showed higher expression of cleaved caspase-3 compared to the control cells. In comparison to control cells, the proanthocyanidin incubation of HepG2 cells resulted in a significant reduction in Notch3 protein expression. Moreover, treatment of HepG2 cells with proanthocyanidin targeted the activation of NETosis activation. In summary, proanthocyanidin treatment prevents HepG2 and HEP3B liver cancer cell proliferation and targets survival of clonogenic cells. It reduces invasiveness, targets Notch3 protein expression in liver cancer cells, and increases the expression of pro-apoptotic and suppresses anti-apoptotic proteins. The activation of NETosis in HepG2 cells is regulated on treatment with proanthocyanidin to inhibit the cancer cell growth. Therefore, proanthocyanidin shows encouraging anticancer effects on HepG2 and HEP3B cancer cells, suggesting that it could be developed as a viable treatment option for liver cancer.

RESUMEN. En el presente estudio se investigó el efecto de la proantocianidina sobre la proliferación de células de cáncer de hígado, la formación de colonias y la invasividad y también se exploró el mecanismo subyacente. Los resultados revelaron que el tratamiento con proantocianidina condujo a una supresión dependiente del tiempo en la proliferación de células HepG2 y HEP3B. La tasa de supervivencia clonogénica en las células HepG2 y HEP3B fue significativamente menor durante la incubación con proantocianidina en comparación con las células de control. El potencial de invasión de las células HepG2 y HEP3B se redujo significativamente mediante la incubación con proantocianidina en comparación con las células de control. En células HepG2, la incubación con proantocianidina redujo significativamente la expresión de la proteína Bcl-2 (26 kDa) y promovió la expresión de Bax (21 kDa). Después de la incubación con proantocianidina, las células HepG2 mostraron una mayor expresión de caspasa-3 escindida en comparación con las células de control. En comparación con las células de control, la incubación con proantocianidina de células HepG2 dio como resultado una reducción significativa en la expresión de la proteína Notch3. Además, el tratamiento de las células HepG2 con proantocianidina tuvo como objetivo la activación de NETosis. En resumen, el tratamiento con proantocianidina previene la proliferación de células de cáncer de hígado HepG2 y HEP3B y apunta a la supervivencia de las células clonógenas. Reduce la invasividad, se dirige a la expresión de la proteína Notch3 en las células de cáncer de hígado y aumenta la expresión de proteínas proapoptóticas y suprime las antiapoptóticas. La activación de NETosis en las células HepG2 se regula con el tratamiento con proantocianidina para inhibir el crecimiento de las células cancerosas. Por lo tanto, la proantocianidina muestra efectos anticancerígenos alentadores en las células cancerosas HepG2 y HEP3B, lo que sugiere que podría desarrollarse como una opción de tratamiento viable para el cáncer de hígado.

KEY WORDS: apoptosis, liver cancer, natural products, NETosis, proanthocyanidin,

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* Jericho66@126.com, lihongli.mmuc@gmail.com