Abstract

Combination of innocuous dietary components with anticancer drugs is an emerging new strategy for cancer chemotherapy to increase anti-tumor response and reduce toxicity. Tangeretin, a copiously concentrated flavonoid in the peel of citrus fruits, is an effective natural agent which inhibits cancer cell proliferation. Here, we show an enhanced response of cisplatin-sensitive ovarian cancer cells, cisplatin-resistant ovarian cancer cells, hepatocellular carcinoma and colon cancer cells to various combination treatments of cisplatin and tangeretin. Pretreatment of A2780/CP70 cells with tangeretin prior to cisplatin treatment synergistically inhibited cancer cell proliferation. This combination was effective in activating apoptosis via caspase cascade as well as arresting cell cycle at G2/M phase. Moreover, phospho-Akt and its downstream substrates, e.g., NF-?B, phospho-GSK-3ß and phospho-BAD were down-regulated upon tangeretin-cisplatin treatment. The tangeretin-cisplatin induced apoptosis was increased by phosphoinositide-3 kinase (PI3K) inhibition and siRNA-mediated Akt silencing, but reduced by over-expression of constitutively activated-Akt and GSK-3ß inhibition. The overall results indicated that tangeretin exposure preconditions cisplatin-resistant human ovarian cancer cells for a conventional response to low-dose cisplatin-induced cell death occurring through down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. Thus, tangeretin in combination with chemotherapeutic agents can be applied as a promising modality to overcome the drug resistance in clinical cancer chemotherapy.

مزيج من المكونات الغذائية غير ضارة مع الأدوية المضادة للسرطان هو استراتيجية الجديدة الناشئة عن العلاج الكيميائي للسرطان لزيادة استجابة المضادة للورم وتقليل سمية. Tangeretin، الفلافونويد تتركز غزير في قشور الحمضيات، هو وكيل الطبيعي الفعال الذي يمنع تكاثر الخلايا السرطانية. هنا، وتبين لنا استجابة محسنة من الخلايا الحساسة للسيسبلاتين المبيض سرطان، خلايا سرطان المبيض المقاومة للسيسبلاتين، سرطان الكبد وخلايا سرطان القولون للعلاجات مزيج مختلف من سيسبلاتين وtangeretin. المعالجة الخلايا A2780 / CP70 مع tangeretin قبل العلاج سيسبلاتين تحول دون تآزر انتشار الخلايا السرطانية. وكان هذا الجمع الفعال في تنشيط الخلايا عبر سلسلة كاسباس وكذلك إلقاء القبض على دورة الخلية في G2 المرحلة / M. وعلاوة على ذلك، الفوسفات، AKT وركائز المصب لها، على سبيل المثال، NF-қB، الفوسفات، GSK-3β والفوسفات BAD تم تنظيم أسفل على المعاملة tangeretin سيسبلاتين. وقد زاد يسببها موت الخلايا المبرمج tangeretin-سيسبلاتين التي كتبها فسفوإينوزيتيد 3 كيناز (PI3K) تثبيط وبوساطة سيرنا AKT إسكات، ولكن خفضت من الإفراط في التعبير عن جوهري تنشيط AKT وتثبيط GSK-3β. وأشارت النتائج الإجمالية أن التعرض tangeretin شروط مسبقة خلايا سرطان المبيض الإنسان المقاوم للسيسبلاتين للاستجابة التقليدية لجرعة منخفضة الناجم عن سيسبلاتين موت الخلايا التي تحدث من خلال التنظيم إلى أسفل من PI3K / AKT إشارات الطريق. وبالتالي، يمكن تطبيق tangeretin في تركيبة مع وكلاء العلاج الكيميائي كطريقة واعدة في التغلب على مقاومة العقاقير في العلاج الكيميائي للسرطان السريري.