



Effects of Pterostilbene on Atherosclerosis in Male Rabbits through inhibition of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) and Oxidative Stress Pathways

Hussam H. SAHIB¹, Bassim I MOHAMMAD², Yasmeen Ali HUSSEIN^{3,*} & Najah R. HADI⁴

¹ Department of Clinical Laboratory Sciences, College of pharmacy, University of Al-Qadisiyah, Iraq

² Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine, University of Al-Qadisiyah, Iraq

³ Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Pharmacy, University of Alkafeel

⁴ Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine, University of Kufa, Iraq

SUMMARY. Many deadly illnesses that affect a large number of individuals worldwide may be traced back to atherosclerosis (AS), a chronic inflammatory vascular disease characterized by a buildup of lipids in the artery wall, particularly in the branching and bending arteries. Mammalian target of Rapamycin (mTOR) is the catalytic component of two multipotent complexes called mTOR complex (mTORC) 1 and mTORC2, which have different roles and architectures. The proteins they interact with and the substrates they can metabolize set these complexes apart. Mammalian target of Rapamycin (mTOR) is a cellular energy and nutrition sensing protein that plays a critical role in regulating autophagy. It prevents autophagosome formation by suppressing autophagy-associated protein 1 (ATG1) and limiting upstream inputs. Oxidative stress plays a major role in the development of atherosclerosis, a condition associated with cardiovascular disease: The goal of this study is to evaluate pterostilbene effect, a mTOR inhibitor, and its impact on the development of atherosclerosis. In this study, 21 male New Zealand White rabbits weighing 2-2.5 kg were divided into three groups: normal control, atherogenic control, and pterostilbene-treated. At the conclusion of the study, the researchers examined serum triglycerides, total cholesterol, LDL, plasma F2-isoprostane, aortic P62, aortic mRNA expression of mTORC1 marker by Real-Time Quantitative PCR (RT-qPCR), and aortic histopathology. When animals are fed an atherogenic diet, their aorta P62 level rises in addition to their lipid profile, F2-isoprostane, and mRNA expression of mTORC1. The histopathological findings reveal that animals fed an atherogenic diet developed a substantial atherosclerotic lesion in contrast to an atherogenic group serving as a control. Pterostilbene has been shown to drastically lower aortic P62 levels, as well as improve lipid profile, plasma F2-isoprostane, and mRNA expression of mTORC1. Histopathologic evaluation of the aortic arch after Pterostilbene therapy also demonstrated a considerable decrease in the atherosclerotic lesion. As shown by our findings, pterostilbene therapy slows the development of atherosclerosis via decreasing oxidative stress and mTORC1 activation.

RESUMEN. Muchas enfermedades mortales que afectan a un gran número de personas en todo el mundo se pueden remontar a la aterosclerosis (EA), una enfermedad vascular inflamatoria crónica caracterizada por una acumulación de lípidos en la pared arterial, particularmente en las arterias que se ramifican y doblan. La diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) es el componente catalítico de dos complejos multipotentes llamados complejo mTOR (mTORC) 1 y mTORC2, que tienen diferentes roles y arquitecturas. Las proteínas con las que interactúan y los sustratos que pueden metabolizar distinguen a estos complejos. mTOR es una proteína de detección de energía y nutrición celular que desempeña un papel fundamental en la regulación de la autofagia. Previene la formación de autofagosomas al suprimir la proteína 1 asociada a la autofagia (ATG1) y limitar las entradas aguas arriba. El estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis, una condición asociada con la enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del pterostilbena, un inhibidor de mTOR, y su impacto en el desarrollo de aterosclerosis. En este estudio, 21 conejos machos New Zealand White que pesaban entre 2 y 2,5 kg se dividieron en tres grupos: control normal, control aterogénico y tratados con pterostilbena. Al finalizar el estudio, se examinaron los triglicéridos séricos, el colesterol total, las LDL, el F2-isoprostano plasmático, el P62 aórtico, la expresión del ARNm aórtico del marcador mTORC1 mediante PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) y la histopatología aórtica. Cuando los animales son alimentados con una dieta aterogénica, su nivel de P62 en la aorta aumenta además de su perfil de lípidos, F2-isoprostano y la expresión de ARNm de mTORC1. Los hallazgos histopatológicos revelan que los animales alimentados con una dieta aterogénica desarrollaron una lesión aterosclerótica sustancial en contraste con un grupo aterogénico que sirvió como control. Se ha demostrado que el pterostilbena reduce drásticamente los niveles de P62 en la aorta, así como también mejora el perfil de lípidos, el F2-isoprostano en plasma y la expresión del ARNm de mTORC1. La evaluación histopatológica del arco aórtico después de la terapia con pterostilbena también demostró una disminución considerable de la lesión aterosclerótica. Como muestran nuestros hallazgos, la terapia con pterostilbena ralentiza el desarrollo de la aterosclerosis al disminuir el estrés oxidativo y la activación de mTORC1.

KEY WORDS: atherosclerosis in male rabbits, inhibition of mammalian target, pterostilbene.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* yasmeen.alamri@alkafeel.edu.iq