



Anti-inflammatory Effect of 6',7'-Dihydroxybergamottin on Lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 Macrophage Cells

Min-Jin KIM¹ #, Ji-Seon HYUN¹ #, Kil-Nam KIM², Sang S. KIM³, Kyung J. PARK³,
Hyun J. AN³, Young H. CHOI³, Nam H. LEE¹ & Chang-Gu HYUN¹ *

¹ *Cosmetic Science Center, Department of Chemistry and Cosmetics,
Jeju National University, Jeju 63243, Korea*

² *Jeju Center, Korea Basic Science Institute (KBSI), Jeju 63309, Korea*

³ *Citrus Research Institute, National Institute of Horticulture and Herbal Science,
RDA, Seogwipo 63607, Korea*

SUMMARY. 6',7'-Dihydroxybergamottin (DHB) and its metabolites are natural furanocoumarins found principally in grapefruit juice. They have been shown to exert inhibitory effects on cytochrome P450. However, it is unknown whether DHB modulates inflammatory responses in RAW 264.7 macrophage cells. The present study was therefore designed to elucidate the pharmacological and biological effects of DHB on the production of proinflammatory cytokines and inflammatory mediators by macrophages. The results obtained from the study indicate that DHB is an effective inhibitor of lipopolysaccharide (LPS)-induced nitric oxide (NO) and prostaglandin (PG) E₂ production in RAW 264.7 cells. The inhibitory effects of DHB included dose-dependent decreases in the expression of inducible NO synthase and cyclooxygenase-2 proteins. DHB effectively inhibited LPS-induced production of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha and interleukin 6) in a concentration-dependent manner. Furthermore, DHB inhibited the phosphorylation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) (ERK1/2 and JNK) in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. These results suggest that DHB attenuated LPS-induced release of proinflammatory mediators and cytokines probably via suppressing the activation of MAPK signaling. To assess the suitability of DHB for cosmetic applications, we also performed MTT assays on HaCaT keratinocytes. DHB did not display any cytotoxicity in these assays. From these results, we suggest that DHB may be considered a potential antiinflammatory candidate.

RESUMEN. La 6',7'-dihydroxybergamotina (DHB) y sus metabolitos son furanocoumarinas naturales que se encuentran principalmente en el zumo de pomelo. Se ha demostrado que ejercen efectos inhibidores sobre el citocromo P450. Sin embargo, se desconoce si DHB modula las respuestas inflamatorias en células de macrófagos RAW 264.7. Por tanto, el presente estudio fue diseñado para dilucidar los efectos farmacológicos y biológicos de DHB en la producción de citoquinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios por los macrófagos. Los resultados obtenidos del estudio indican que DHB es un inhibidor eficaz del lipopolisacárido (LPS) inducido por óxido nítrico (NO) y la producción de prostaglandina (PG) E₂ en células RAW 264.7. Los efectos inhibidores de DHB incluyen disminuciones dependientes de la dosis en la expresión de NO sintasa y proteínas de la ciclooxigenasa-2 inducibles. DHB efectivamente inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6) inducida por LPS de una manera dependiente de la concentración. Además, DHB inhibe la fosforilación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) (ERK1/2 y JNK) en células RAW 264.7 estimuladas con LPS. Estos resultados sugieren que DHB atenúa la liberación inducida por LPS de mediadores proinflamatorios y citoquinas probablemente a través de la supresión de la activación de la señalización de MAPK. Para evaluar la idoneidad de DHB para aplicaciones cosméticas, también se realizaron ensayos de MTT en queratinocitos HaCaT. DHB no muestra ninguna citotoxicidad en estos ensayos. A partir de estos resultados, se sugiere que DHB puede ser considerado como un candidato antiinflamatorio potencial.

KEY WORDS: 6',7'-dihydroxybergamottin, nitric oxide, prostaglandin E₂, mitogen-activated protein kinase

These authors contributed equally to this work

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* cghyun@jejunu.ac.kr