



Nepitrin Protects SH-SY5Y Cells Against MPP⁺-induced Neurotoxicity via Up Regulating PI3K/Akt Signaling Pathway

Lan JIANG¹, Na JIANG¹, Xiaoyan SONG^{2*} & Sourabh BAIS³

¹ Hunan Polytechnic of Environment and Biology,
Hengyang City, hunan Province, 421001, China

² Department of Anaesthesiology, Jinan Central Hospital,
Jinan City, Shandong Province, 250013, China

³ Institute of Pharmaceutical Sciences,
SAGE University Indore, India

SUMMARY. Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative condition linked to oxidative stress. In a recent research, nepitrin (NP) (5,3',4'-trihydroxy-6-methoxy flavone), a flavonoid, was shown to prevent 6-OHDA-induced activation of NF-kappaB and dopaminergic neuron loss in the rat substantia nigra. However, it is unknown if (NP), through reducing oxidative stress, might have neuroprotective benefits in Parkinson's disease. We used MPP⁺ in SH-SY5Y cells to create a cell model of PD in this work. MPP⁺ enhanced intracellular reactive oxygen species (ROS) generation and caused substantial cell damage in SH-SY5Y cells, according to the findings. MPP⁺-induced cell damage was reduced by NP treatment, which suppressed ROS generation and reduced cell damage. Furthermore, NP enhanced the expression of Nrf2 mRNA as well as the antioxidant enzyme HO-1. However, a HO-1 inhibitor, zinc protoporphyrin (ZnPP), dramatically reduced the anti-oxidant and neuroprotective benefits of NP. Furthermore, Nrf2 knockdown significantly decreased the increase of HO-1 expression and NP's neuroprotective effects. Furthermore, the PI3K/Akt inhibitor LY294002 eliminated the effects of NP on Nrf2-HO-1 expression, cell survival, LDH release, and ROS generation in MPP⁺-stimulated SH-SY5Y cells, but not MAPK pathway inhibitors (PD98059, SP600125, and SB203580). According to the findings, NP's neuroprotective effects in SH-SY5Y cells were linked to the activation of Nrf2-mediated HO-1 expression. Furthermore, the PI3K/Akt pathway was found to be involved in mediating the effects of NP. Our findings show that NP might be used to treat Parkinson's disease.

RESUMEN. La enfermedad de Parkinson (EP) es una afección neurodegenerativa relacionada con el estrés oxidativo. En una investigación reciente, se demostró que la nepitrina (NP) (5, 3', 4'-trihidroxí-6-metoxiflavona), un flavonoide, previene la activación de NF-kappaB inducida por 6-OHDA y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la rata sustancia negra. Sin embargo, se desconoce si (NP), al reducir el estrés oxidativo, podría tener beneficios neuroprotectores en la enfermedad de Parkinson. Usamos MPP⁺ en células SH-SY5Y para crear un modelo celular de EP en este trabajo. MPP⁺ mejoró la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares y causó un daño celular sustancial en las células SH-SY5Y, según los hallazgos. El daño celular inducido por MPP⁺ se redujo con el tratamiento con NP, que suprimió la generación de ROS y redujo el daño celular. Además, NP mejoró la expresión del ARNm de Nrf2, así como la enzima antioxidante HO-1. Sin embargo, un inhibidor de la HO-1, la protoporfirina de zinc (ZnPP), redujo drásticamente los beneficios antioxidantes y neuroprotectores de la NP. Además, la caída de Nrf2 disminuyó significativamente el aumento de la expresión de HO-1 y los efectos neuroprotectores de NP. Además, el inhibidor LY294002 de PI3K/Akt eliminó los efectos de NP sobre la expresión de Nrf2-HO-1, la supervivencia celular, la liberación de LDH y la generación de ROS en células SH-SY5Y estimuladas con MPP⁺, pero no los inhibidores de la vía MAPK (PD98059, SP600125 y SB203580). Según los hallazgos, los efectos neuroprotectores de NP en las células SH-SY5Y estaban relacionados con la activación de la expresión de HO-1 mediada por Nrf2. Además, se encontró que la vía PI3K/Akt estaba involucrada en la mediación de los efectos de NP. Nuestros hallazgos muestran que la NP podría usarse para tratar la enfermedad de Parkinson.

KEY WORDS: cell model, HO-1, MPP⁺, nepitrin, neuroprotective effects, Nrf2, Parkinson's disease, PI3K/Akt.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: xiaoyansong78@gmail.com