



Syringaresinol from *Kalopanax septemlobus* Protects PC12 Cells Against OGD/R-induced Apoptosis Involving Nrf2 Activation

Yunru WANG ^{1#}, Yeling LIU ^{2#}, Jingli GUAN ², Xunqin YIN ²,
Shujuan YAN ², Yuanhua LIU ^{2*} & Huankai YAO ^{3*}

¹ *Department of Minimally Invasive Oncology, Taian City Central Hospital, Taian, Shandong 271000, China*

² *Department of Pharmacy, Taian City Central Hospital, Taian, Shandong 271000, China*

³ *Department of Microbial and Biochemical Pharmacy, School of Pharmacy & Jiangsu Key Laboratory of New Drug Research and Clinical Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China*

SUMMARY. Cerebral ischemic stroke is a major cause of death and disability worldwide. Though timely reperfusion can reduce the infarct size, the oxidative stress exacerbates the apoptosis of neurons in the penumbra. Therefore, targeting oxidative stress can attenuate ischemia/reperfusion injury. In the discovery of novel drugs for the ischemia/reperfusion injury, we have explored syringaresinol identified from *Kalopanax septemlobus* (Thunb.) Koidz using PC12 cells injured by oxygen and glucose deprivation/restoration (OGD/R). The results showed syringaresinol improved the survival of PC12 cells via increasing the cell viability and blocking the lactate dehydrogenase release. Meanwhile, syringaresinol attenuated oxidative stress and mitochondrial dysfunction in PC12 cells. And the apoptosis induced by OGD/R was inhibited by syringaresinol via inactivating caspase-3, up-regulating Bcl-2 and down-regulating Bax. In addition, it was observed Nrf2 was activated by syringaresinol, which was involved in the protective effects. These findings can provide evidences for the discovery of drugs attenuating cerebral ischemia/reperfusion injury.

RESUMEN. El accidente cerebrovascular isquémico cerebral es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. Aunque la perfusión oportuna puede reducir el tamaño del infarto, el estrés oxidativo exagera la apoptosis de las neuronas en la penumbra. Por lo tanto, atacar el estrés oxidativo puede atenuar la lesión por isquemia/reperfusión. En el descubrimiento de nuevos fármacos para la lesión por isquemia/reperfusión, hemos explorado el siringaresinol identificado en *Kalopanax septemlobus* (Thunb.) Koidz usando células PC12 lesionadas por privación/restauración de oxígeno y glucosa (OGD/R). Los resultados mostraron que el siringaresinol mejoró la supervivencia de las células PC12 aumentando la viabilidad celular y bloqueando la liberación de lactato deshidrogenasa. Mientras tanto, el siringaresinol atenuó el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en las células PC12. Y la apoptosis inducida por OGD/R fue inhibida por siringaresinol a través de la inactivación de caspasa-3, la regulación positiva de Bcl-2 y la regulación negativa de Bax. Además, se observó que Nrf2 se activaba con siringaresinol, que participaba en los efectos protectores. Estos hallazgos pueden proporcionar evidencias para el descubrimiento de fármacos atenuantes de la lesión por isquemia/reperfusión cerebral.

KEY WORDS: apoptosis, OGD/R, Nrf2, PC12 cells, syringaresinol.

These authors contributed equally to this work.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* yhlita@126.com (Y. Liu); hkyao@xzhmu.edu.cn (H. Yao).