

Protective Effect of Artemisinin on Cerebral Ischemic Stroke Via PI3k/Akt/GSK-3 β Signaling Pathway Activation

Ruilin LI^{1,2}, Heng LIU³, Rangyin ZHAO², & Hong YOU^{4*}

¹ Department of Quality control, The First People's Hospital of Lanzhou city, No. 1 Wujiayuan West Street, Lanzhou City, Gansu Province 730050, China

² First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, No. 35 Dingxi East Road, Lanzhou City, Gansu Province 730000, China

³ Department of Neurology, The First People's Hospital of Lanzhou city, No. 1 Wujiayuan West Street, Lanzhou City, Gansu Province 730050, China

⁴ Department of Chinese and French Neurological Rehabilitation, Gansu Provincial Hospital No. 204 Donggang west Road, Lanzhou City, Gansu Province 730000, China

SUMMARY. In the present study effect of artemisinin was investigated *in vitro* on oxygen glucose-deprived BMECs and *in vivo* in cerebral ischemic stroke rat model. The results demonstrated that artemisinin treatment led to a significant ($p < 0.05$) decrease in caspase-3 activity in oxygen glucose-deprived rat BMECs. Exposure to artemisinin at 2.5 and 5 μM concentrations effectively reversed oxygen glucose-deprivation mediated increase in LDH release in rat BMECs. Treatment of the cerebral ischemic stroke rats with artemisinin effectively increased the expression of p-PI3k, p-Akt and p-GSK3 β proteins in rat brain tissues. Artemisinin treatment caused a significant ($p < 0.05$) decrease in L-selectin, leptin, MCP-1 and TNF α cytokine production in cerebral ischemic stroke rat brain tissues. Treatment of the rats with artemisinin reversed cerebral ischemic stroke mediated suppression of synaptophysin, GAP-43 and MAP-2 expression in brain tissues. The O-atom of carbonyl group in artemisinin interacts with ARG (A: 849) amino acid residue of PI3k (1e7u) protein. In conclusion, artemisinin treatment inhibited ischemia mediated damage to oxygen glucose-deprived rat BMECs *in vitro* and targeted PI3k/Akt/GSK3 β activation *in vivo* in rat model of cerebral ischemic stroke. It targeted production of inflammatory cytokines, up-regulated GAP-43, MAP-2 and synaptophysin expression rat model of cerebral ischemic stroke. Therefore, artemisinin may be developed as an effective chemotherapeutic agent for the treatment of cerebral ischemic stroke.

RESUMEN. En el presente estudio, se investigó el efecto de la artemisinina *in vitro* en BMEC privados de glucosa en oxígeno e *in vivo* en un modelo de rata con accidente cerebrovascular isquémico cerebral. Los resultados demostraron que el tratamiento con artemisinina condujo a una disminución significativa ($p < 0,05$) de la actividad de la caspasa 3 en BMEC de rata privados de oxígeno y glucosa. La exposición a la artemisinina a concentraciones de 2,5 y 5 μM revirtió eficazmente el aumento de la liberación de LDH mediado por la privación de glucosa en oxígeno en BMEC de rata. El tratamiento de las ratas con accidente cerebrovascular isquémico cerebral con artemisinina aumentó de forma eficaz la expresión de las proteínas p-PI3k, p Akt y p GSK3 β en tejidos cerebrales de rata. El tratamiento con artemisinina causó una disminución significativa ($p < 0,05$) en la producción de citoquinas L selectina, leptina, MCP 1 y TNF α en tejidos de cerebro de rata con accidente cerebrovascular isquémico cerebral. El tratamiento de las ratas con artemisinina revirtió la supresión mediada por accidente cerebrovascular isquémico cerebral de sinaptofisina, GAP 43 y expresión de MAP 2 en tejidos cerebrales. El átomo O del grupo carbonilo en la artemisinina interactúa con el residuo de aminoácido ARG (A: 849) de la proteína PI3k (1e7u). En conclusión, el tratamiento con artemisinina inhibió el daño mediado por la isquemia en las BMEC de rata privadas de oxígeno y glucosa *in vitro* y apuntó a la activación de PI3k/Akt/GSK3 β *in vivo* en un modelo de accidente cerebrovascular isquémico cerebral en rata. Se centró en la producción de citoquinas inflamatorias, GAP 43 regulado al alza, MAP 2 y modelo de rata de expresión de sinaptofisina de accidente cerebrovascular isquémico cerebral. Por lo tanto, la artemisinina puede desarrollarse como un agente quimioterapéutico eficaz para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico cerebral.

KEY WORDS: artemisinin, cytokines, inflammation, ischemia, natural products.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: lzyouhonginedin@163.com