

Ginkgolide Regulates Sepsis-induced Cardiac Dysfunction through IRS1/PI3K - Oxidative Stress Signaling Pathway Regulation

Qinzuo DONG¹, Lanlan LIU², Yuejin LI³, Jun YANG⁴, Lingling LI⁴,
Rong ZHAO⁴, Xiang LI⁴, & Yunpeng LUAN^{2,4,5}*

¹ College of Acupuncture, Moxibustion, and Tuina, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

² Key Laboratory for Forest Resources Conservation and Utilization in the Southwest Mountains of China, Ministry of Education, Southwest Forestry University, Kunming 650224, China

³ The General Surgery Département, The First Peoples Hôpital of Yunnan Province, Kunming 650000, China

⁴ The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China

⁵ Engineering Research Center for Inheritance and innovation of Traditional Chinese Medicine

SUMMARY. This study aimed to investigate the effect of miR-183-5p on sepsis-induced cardiac dysfunction and understand the underlying mechanism. The cecal ligation and puncture method (CLP) was used to establish an animal model of sepsis. The results demonstrated that compared with the control group, CLP+miR-183-5p mimic/inhibitor NC group exhibited focal degeneration and necrosis of myocardial cells, infiltration of inflammatory cells, a dramatically increased apoptosis level of myocardial cells and cardiac ultrasonic parameters decreased evidently. In addition, with the remarkably increased protein expression of IRS1, the protein expressions of p-PI3K and p-mTOR rose in myocardium, while those of LC3II and Beclin declined. Moreover, compared with CLP+miR-183-5p mimic NC group, the myocardial cells showed a pathological improvement tendency, the apoptosis level and the protein expressions of IRS1, p-PI3K and p-mTOR in myocardium dropped markedly, LVAW; d, LVAW; s, LVPW; d and EF, and LC3II and Beclin associated with autophagy evidently rose in CLP+miR-183-5p mimic group. Compared with CLP+miR-183-5p inhibitor NC group, the indicators of CLP+miR-183-5p inhibitor group tended to deteriorate. LPS was utilized to induce myocardial cell injury in *in vitro* experiments. It was found that miR-183-5p mimic down-regulated the protein expressions of IRS1, p-PI3K, p-Akt and p-mTOR, and up-regulated the expressions of LC3II and Beclin, while miR-183-5p inhibitor had the opposite effect. In a word, miR-183-5p enhances autophagy by targeting IRS1 to regulate the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Therefore, miR-183-5p can be of therapeutic importance for the regulation of sepsis-induced cardiac dysfunction.

RESUMEN. Este estudio tuvo como objetivo investigar el efecto de miR-183-5p en la disfunción cardíaca inducida por sepsis y comprender el mecanismo subyacente. Se utilizó el método de ligadura y punción cecal (CLP) para establecer un modelo animal de sepsis. Los resultados demostraron que, en comparación con el grupo de control, el grupo NC mimético/inhibidor de CLP+miR-183-5p exhibió degeneración focal y necrosis de las células miocárdicas, infiltración de células inflamatorias, un aumento drástico del nivel de apoptosis de las células miocárdicas y una disminución evidente de los parámetros ultrasónicos cardíacos. Además, con la expresión proteica notablemente aumentada de IRS1, las expresiones proteicas de p-PI3K y p-mTOR aumentaron en el miocardio, mientras que las de LC3II y Beclin disminuyeron. Además, en comparación con el grupo mimético de NC CLP+miR-183-5p, las células miocárdicas mostraron una tendencia de mejora patológica, el nivel de apoptosis y las expresiones proteicas de IRS1, p-PI3K y p-mTOR en el miocardio se redujeron notablemente, LVAW; d, LVAW; s, LVPW; d y EF, y LC3II y Beclin asociados con la autofagia aumentaron evidentemente en el grupo mimético CLP + miR-183-5p. En comparación con el grupo NC inhibidor de CLP+miR-183-5p, los indicadores del grupo inhibidor de CLP+miR-183-5p tendieron a deteriorarse. Se utilizó LPS para inducir lesión de células miocárdicas en experimentos *in vitro*. Se encontró que miR-183-5p imitaba las expresiones de proteínas reguladas a la baja de IRS1, p-PI3K, p-Akt y p-mTOR, y aumentaba las expresiones de LC3II y Beclin, mientras que el inhibidor de miR-183-5p tenía el efecto contrario. En una palabra, miR-183-5p mejora la autofagia al dirigirse a IRS1 para regular la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR. Por lo tanto, miR-183-5p puede tener importancia terapéutica para la regulación de la disfunción cardíaca inducida por sepsis.

KEY WORDS: autophagy, cardiac dysfunction, IRS1, MiR-183-5p, oxidative stress, PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.

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