

Daphnoretin Attenuates Oxidative Stress and Fibrosis in Glomerular Mesangial Cells Under High Glucose via Activating Nrf2

Yan LI¹, Yang ZHOU^{2*}, Huilian HUA³, Huankai YAO¹ & Jindong LI^{3*}

¹ School of Pharmacy & Jiangsu Key Laboratory of New Drug Research and Clinical Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

² Department of Pathology, The Affiliated Changzhou No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213003, China

³ Department of Pharmacy, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China

SUMMARY. Diabetic nephropathy (DN) is one of severe complications of diabetes mellitus. In the progression of DN, oxidative stress induced by hyperglycemia plays a pivotal role, since it could result in renal fibrosis via up-regulate TGF- β_1 and Downstream CTGF. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a transcription factor affording the expression of antioxidant enzymes. Activating Nrf2 can give an approach to attenuate DN. In the discovery of natural Nrf2 activator, we have explored daphnoretin, a dicoumarin found in the medicinal plant *Wikstroemia indica* using glomerular mesangial cells. The results showed daphnoretin could activate Nrf2 in mesangial cells under high glucose. Oxidative stress and fibrosis induced by high glucose was ameliorated by daphnoretin via activating Nrf2. Further investigation indicated the activation of Nrf2 by daphnoretin was associated with the disruption of Keap1-Nrf2 interaction. These findings can provide evidences for the discovery of Nrf2 activator targeting ND.

RESUMEN. La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones graves de la diabetes mellitus. En la progresión de la ND, el estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia juega un papel fundamental, ya que podría resultar en fibrosis renal a través de la regulación positiva de TGF- β_1 y CTGF descendente. El factor 2 relacionado con el factor eritroide 2 nuclear (Nrf2) es un factor de transcripción que permite la expresión de enzimas antioxidantes. La activación de Nrf2 puede proporcionar un enfoque para atenuar DN. En el descubrimiento del activador natural de Nrf2, hemos explorado la dafnoretina, una dicumarina que se encuentra en la planta medicinal *Wikstroemia indica* utilizando células mesangiales glomerulares. Los resultados mostraron que la dafnoretina podría activar Nrf2 en células mesangiales con niveles altos de glucosa. El estrés oxidativo y la fibrosis inducidos por niveles altos de glucosa fueron mejorados por dafnoretina mediante la activación de Nrf2. Investigaciones posteriores indicaron que la activación de Nrf2 por dafnoretina se asoció con la interrupción de la interacción Keap1-Nrf2. Estos hallazgos pueden proporcionar evidencias para el descubrimiento del activador Nrf2 dirigido a ND.

KEY WORDS: daphnoretin, diabetic nephropathy, mesangial cell, oxidative stress, fibrosis, Nrf2.