



## Ameliorative Effect of Esculetin against Streptozotocin-Induced Experimental Dementia via Activation of Nrf2/HO-1 axis and Suppression of NF- $\kappa$ B

Qingchun LIN<sup>1</sup>#, Weidong WANG<sup>2</sup> #\*, Xiang LI<sup>1</sup>, Jiahong LUN<sup>1</sup> & Tingguo SHAO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurological Department, <sup>2</sup> Hematological Department &

<sup>3</sup> Emergency Department of The People's Hospital, Shouguang City, Shandong Province, China

**SUMMARY.** Oxidative stress and neuroinflammation have been associated with cognitive dysfunction in sporadic Alzheimer's disease. Esculetin (6,7-dihydroxycoumarin) is a potent antioxidant and antiinflammatory agent. It exhibits a neuroprotective effect in several models of neurodegeneration. The present study was designed to elucidate the neuroprotective potential of esculetin against streptozotocin (STZ)-induced experimental dementia of Alzheimer's type in rats. Male Wistar rats were administered STZ (3 mg/kg body weight) bilaterally through intracerebroventricular (ICV) injection, and sham-operated rats received the same amount of the vehicle. Esculetin (25 and 50 mg/kg body weight) was administered orally once for 21 days after surgery. Cognitive deficits were assessed through the novel object recognition and Morris water maze (MWM) tests, and the animals were then killed for biochemical analysis of the hippocampus region. The ICV infusion of STZ caused significant learning and memory deficits, which were significantly ameliorated by treatment with esculetin. Moreover, the STZ-induced oxidative stress, inflammatory mediators and cholinergic dysregulation in the hippocampus region were significantly improved by treatment with esculetin. Western blotting analysis revealed that treatment with esculetin changed the expression level of nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and inhibited the increased levels of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) in the hippocampus region. Thus, our results provide evidence for the neuroprotective potential of esculetin against sporadic dementia of Alzheimer's type.

**RESUMEN.** El estrés oxidativo y la neuroinflamación se han asociado con la disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer esporádica. La esculetina (6,7-dihidroxicumarina) es un potente antioxidante y agente antiinflamatorio. Presenta efecto neuroprotector en varios modelos de neurodegeneración. El presente estudio fue diseñado para dilucidar el potencial neuroprotector de esculetina contra estreptozotocina (STZ) inducida por demencia experimental de tipo Alzheimer en ratas. A ratas Wistar macho se les administró STZ (3 mg/kg de peso corporal) de forma bilateral a través de la inyección intracerebroventricular (ICV) y las ratas con operación simulada recibieron la misma cantidad del vehículo. La esculetina (25 y 50 mg/kg de peso corporal) se administró por vía oral una vez durante 21 días después de la cirugía. Los déficits cognitivos se evaluaron a través de reconocimiento de nuevos objetos y mediante la prueba del laberinto acuático de Morris (MWM), y los animales fueron sacrificados para el análisis bioquímico de la región del hipocampo. La infusión ICV de STZ provocó déficits de aprendizaje y memoria significativos, que fueron mejorarse significativamente por el tratamiento con esculetina. Además, el estrés oxidativo inducida por STZ, mediadores de la inflamación y la desregulación colinérgica en la región del hipocampo se mejoraron significativamente por el tratamiento con esculetina. El análisis de Western blotting reveló que el tratamiento con esculetina cambió el nivel de expresión del factor nuclear 2 relacionado con el 2 eritroide (Nrf2) y se inhibe el aumento de los niveles del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) en la región del hipocampo. Por lo tanto, nuestros resultados proporcionan evidencia de la potencial neuroprotector de esculetina contra la demencia esporádica de tipo Alzheimer.

**KEY WORDS:** cognitive deficits, esculetin, neuroinflammation, oxidative stress, streptozotocin.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: drwangweidong@hotmail.com