



Tanshinone I Prevents Cisplatin-Induced Cytotoxicity Through Nrf2 Activation in Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells

Yan WANG¹ #, Yue XI² #, Yan PENG¹, Feihai SHEN², Zhifang DENG¹, Xuenong ZHANG¹,
Liling HU¹, Shishi HAN¹, Zhiying HUANG² * & Yanyan WANG¹ *

¹ Department of Pharmacy, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University & Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, P.R. China

² School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, P.R. China

SUMMARY. Tanshinone I (T-I), a phenanthrenequinone extracted from the chinese herb Danshen, has been used in traditional chinese medicine to improve circulation and treat cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the protective effects of T-I on cisplatin (CDDP)-induced nephrotoxicity and potential mechanisms by which it enhances antioxidant activities in HK-2 cells (a human proximal tubular epithelial cell line). Compared with CDDP-only treatment, co-treatment with T-I significantly improved cell viability, attenuated CDDP-induced reactive oxygen species generation in HK-2 cells. Moreover, pretreatment with T-I prior to CDDP markedly increased the translocation of Nrf2 from the cytosol into the nucleus. We also observed that Nrf2 activation by T-I increased the expression of phase II antioxidant genes, including heme oxygenase (HO-1) and NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1). Furthermore, we found that pretreatment with T-I increased the cytotoxicity of CDDP in human ovarian cancer cells (HO-8910). Our present data suggest that T-I attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity possibly through Nrf2 activation.

RESUMEN. Tanshinone I (T-I), una fenantrenoquinona extraída de la hierba china Danshen, se ha utilizado en la medicina tradicional china para mejorar la circulación y tratar las enfermedades cardiovasculares. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos protectores de T-I sobre la nefrotoxicidad inducida por cisplatino (CDDP) y los mecanismos potenciales mediante los cuales mejora las actividades antioxidantes en células HK-2 (una línea de células epiteliales tubulares proximales humanas). Comparado con el tratamiento solo con CDDP, el co-tratamiento con T-I mejoró significativamente la viabilidad celular y atenuó la generación de especies reactivas de oxígeno inducidas por CDDP en células HK-2. Además, el pretratamiento con T-I antes del CDDP aumentó notablemente la translocación de Nrf2 del citosol al núcleo. También observamos que la activación de Nrf2 por T-I aumentaba la expresión de genes antioxidantes de fase II, incluyendo hemo oxigenasa (HO-1) y NAD(P)H: quinino oxidorreductasa 1 (NQO1). Además, encontramos que el pretratamiento con T-I aumentó la citotoxicidad de CDDP en células de cáncer de ovario humano (HO-8910). Nuestros datos actuales sugieren que T-I atenua la nefrotoxicidad inducida por cisplatino posiblemente a través de la activación de Nrf2.

KEY WORDS: cisplatin, HK-2 cells, nephrotoxicity, Nrf2, tanshinone I.

These authors contributed equally to this work.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* wangyy1001@163.com (Yanyan Wang), hzhiying@mail.sysu.edu.cn (Zhiying Huang).