

Attenuation of Myocardial Fibrosis by Oxyresveratrol Involves miRNA-145-mediated CD137/Smad/NFATc1 Signaling in an Atherosclerotic Model

Yunjie YIN #, Yanchun CHEN #, Liang XU, Xianghai ZHAO,
Qian ZHUANG, Han TANG & Song YANG *

Department of Cardiology, Yixing People's Hospital,
Yixing, Jiangsu, China, 214200.

SUMMARY. Myocardial fibrosis (MF) is a condition with maladaptive collagen network remodelling in the myocardial interstitium. The current study was embarked upon to assess the putative anti-atherosclerotic and anti-fibrotic potential of oxyresveratrol (OXR), a polyphenolic phytoalexin found in high levels in the heartwood of *Artocarpus lacucha*. Wild-type male C57BL/6 mice (control group) were fed with standard chow. ApoE^{-/-} mice were divided into three groups: vehicle control (3% ethanol in PBS), OXR (15 mg/kg/day) and OXR plus antagomir-145 (40 µL per mice; twice a week); all these mice were fed with high-fat diet (60% fat w/w) for about 12 weeks. MF was assessed by using Masson's trichrome staining, hydroxyproline level and other fibrotic markers (galectin-3, collagen I and III types). Western blotting was used to analyse the expressions of CRP and CD137, as well as TGFβ1, Smad2/3 and NFATc1. We observed that the hydroxyproline level, fibrotic markers, and the expressions of CD137/Smad/NFATc1 signalling axis proteins were significantly increased in the ApoE^{-/-} group, while OXR treatment prevented these abnormalities in the absence of miR-145 inhibition (using antagomiR-145). In summary, OXR attenuates myocardial fibrosis via attenuation of the fibrotic and atherosclerotic makers/molecular signals in the CD137/Smad/NFATc1 signaling axis via up-modulation of miR-145. Hence, it is evident that OXR might be a potential anti-fibrotic and anti-atherosclerotic agent and further clinical studies are required to establish the efficacy of OXR in the management of the cardiovascular ailments.

RESUMEN. La fibrosis miocárdica (MF) es una afección con remodelación de la red de colágeno desadaptativa en el intersticio miocárdico. El estudio actual se realizó para evaluar el supuesto potencial antiaterosclerótico y antifibrótico del oxiresveratrol (OXR), una fitoalexina polifenólica que se encuentra en niveles altos en el duramen de *Artocarpus lacucha*. Se alimentaron ratones C57BL/6 machos de tipo salvaje (grupo control) con pienso estándar. Los ratones ApoE^{-/-} se dividieron en tres grupos: control de vehículo (etanol al 3% en PBS), OXR (15 mg/kg/día) y OXR más antagomir-145 (40 µL por ratón; dos veces por semana); Todos estos ratones fueron alimentados con una dieta alta en grasas (60% de grasa p/p) durante aproximadamente 12 semanas. La MF se evaluó utilizando la tinción de tricomas de Masson, el nivel de hidroxiprolina y otros marcadores fibróticos (galectina-3, tipos de colágeno I y III). Western blotting se utilizó para analizar las expresiones de CRP y CD137, así como TGFβ1, Smad2/3 y NFATc1. Observamos que el nivel de hidroxiprolina, los marcadores fibróticos y las expresiones de las proteínas del eje de señalización CD137/Smad/NFATc1 aumentaron significativamente en el grupo ApoE^{-/-}, mientras que el tratamiento con OXR evitó estas anomalías en ausencia de inhibición de miR-145 (usando antagomiR-145). En resumen, OXR atenúa la fibrosis miocárdica a través de la atenuación de los marcadores fibróticos y ateroscleróticos/señales moleculares en el eje de señalización CD137/Smad/NFATc1 a través de la modulación ascendente de miR-145. Por lo tanto, es evidente que OXR podría ser un agente antifibrótico y antiaterosclerótico potencial, pero se requieren más estudios clínicos para establecer la eficacia de OXR en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

KEY WORDS: ApoE-deficiency, CD137, myocardial fibrosis, NFATc1, oxyresveratrol, Smad2/3.

These two authors contributed to this work equally.

* Author to whom correspondence should be addressed. Email: Staff1849@yxph.com