



Rutacridone Downregulates PI3K/AKT Signalling Pathway and promotes miR-145 Expression in Cell Cycle Arrest and Apoptosis of Gastric Cancer Cells

Hong LI¹*, Yinbin ZHANG², Na LIU¹ & Jinhai WANG¹

¹ Department of Gastroenterology, ² Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China

SUMMARY. *Ruta graveolens* Linn. has been used traditionally as antiseptic, abortifacient, anti-rheumatic, anti-inflammatory, anti-androgenic, and anti-hyperglycemic agent. The present study investigated the effect of rutacridone, a compound isolated from *R. graveolens* on gastric cancer cells and explored the underlying mechanism. The study demonstrated that treatment of AGS and NCI-N87 cancer cells with rutacridone significantly ($p < 0.05$) decreased cell viability but couldn't affect normal, GES1 cell viability. Rutacridone treatment of AGS cells significantly ($p < 0.05$) increased apoptosis induction compared to the control cells. Moreover, treatment of AGS cells with rutacridone significantly ($p < 0.05$) increased percentage of cells in the G1-phase of cell cycle. Additionally, treatment of AGS cells with 0.75 to 24 μM rutacridone caused a concentration-dependent decrease in invasion potential. It caused a marked increase in miR145 expression in AGS cells and reduced cMyc, PI3K, pAKT, MMP2 and MMP9 expression compared to the control cells. In summary, rutacridone inhibits gastric cancer cell viability *in vitro* by induction of cell apoptosis and arrest of cell cycle. Moreover, rutacridone promoted miR145 expression and down-regulation of PI3K/AKT signaling pathway in AGS cells. Therefore, rutacridone can be used as a potential therapeutic candidate for treatment of gastric cancer.

RESUMEN. *Ruta graveolens* Linn. Se ha utilizado tradicionalmente como agente antiséptico, abortivo, antirreumático, antiinflamatorio, antiandrogénico y antihiper glucémico. El presente estudio investigó el efecto de la rutacridona, un compuesto aislado de *R. graveolens* en las células de cáncer gástrico y exploró el mecanismo subyacente. El estudio demostró que el tratamiento de las $p < 0.05$) la viabilidad celular, pero no pudo afectar la viabilidad de las células GES 1 normales. El tratamiento con rutacridona de las células AGS aumentó significativamente ($p < 0,05$) la inducción de apoptosis en comparación con las células de control. Además, el tratamiento de las células AGS con rutacridona aumentó significativamente ($p < 0,05$) el porcentaje de células en la fase G1 del ciclo celular. Además, el tratamiento de las células AGS con rutacridona de 0,75 a 24 μM provocó una disminución del potencial de invasión dependiente de la concentración. Provocó un marcado aumento en la expresión de miR 145 en células AGS y redujo la expresión de c Myc, PI3K, p AKT, MMP2 y MMP9 en comparación con las células de control. En resumen, la rutacridona inhibe la viabilidad de las células de cáncer gástrico *in vitro* mediante la inducción de la apoptosis celular y la detención del ciclo celular. Además, la rutacridona promovió la expresión de miR 145 y la regulación a la baja de la vía de señalización de PI3K/AKT en las células AGS. Por tanto, la rutacridona se puede utilizar como un candidato terapéutico potencial para el tratamiento del cáncer gástrico.

KEY WORDS: apoptosis, cell cycle arrest, miR-145, PI3K/AKT, rutacridone.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jiayongxie.xph@gmail.com