

EL METABOLITO BACTERIANO ÁCIDO INDOL-3-PROPIÓNICO (IpRA) INCREMENTA LOS NIVELES CEREBRALES DE ÁCIDO KINURÉNICO (KYNA) EN UN MODELO MURINO *IN VIVO*

Blanco-Ayala Tonali¹, Sathyasaikumar Korrapati V.², Zheng Yiran³, Schwieler Lilly³, Erhardt Sophie³, Tufvesson-Alm Maximilian³, Burkhard Poeggeler⁴, Schwarcz Robert²

1. Laboratorio de Neurobioquímica y Conducta, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; 2. Maryland Psychiatric Research Center, University of Maryland; 3. Dept. of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institute; 4. University Hospital Schleswig-Holdstein (UKSH), Luebeck

recibido: 27-05-2023 aceptado: 30-06-2023 publicado: 21-11-2023

Antecedentes: Las alteraciones en la composición de la microbiota han sido relacionadas con un gran número de enfermedades neurológicas en donde los niveles cerebrales de los metabolitos del triptófano (Trp) también se encuentran modificados. IpRA es un metabolito derivado del Trp producido por bacterias comensales en el intestino que puede atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar al tejido cerebral. *In vitro*, IpRA protege a las neuronas del estrés oxidante inducido por los péptidos β -amiloide. Sin embargo, el efecto complementario o alternativo que IpRA pueda tener sobre los niveles de otros metabolitos neuroprotectores derivados del Trp como KYNA no ha sido determinado.

Objetivo: Determinar el efecto de IpRA sobre los niveles cerebrales de KYNA en un modelo de rata *in vivo*.

Metodología: IpRA fue administrado oralmente (200 mg/kg) en ratas macho Sprague-Dawley (300-350g). Transcurridos 90 min, 6h y 24h, los animales fueron sacrificados y se obtuvieron los cerebros y el plasma. Paralelamente, usando microdiálisis; IpRA fue perfundido localmente (10, 100 y 300 μ M) en la corteza media prefrontal (mPFC). Además, los niveles *in vivo* de KYNA fueron monitoreados en estriado después de una administración oral de IpRA (200 mg/kg). Finalmente, IpRA (100 y 350 mg/día) fue administrado en la dieta durante una semana. Los niveles cerebrales de KYNA e IpRA en cerebro y en los microdialisados fueron cuantificados por cromatografía líquida de alta afinidad (HPLC).

Resultados: La administración oral de IpRA incrementó (90 min y 6h) los niveles cerebrales y periféricos de KYNA. Por el contrario, la administración (IpRA: 10, 100 y 300 μ M) local en la mPFC no modificó los niveles extracelulares de KYNA; sin embargo, en estos mismos animales la administración oral de IpRA (50 mg/kg) incrementó los niveles KYNA tanto en mPFC como en estriado. Finalmente, la administración de IpRA en la dieta (100mg y 350 mg/día) incrementó los niveles de KYNA en la corteza prefrontal.

Conclusión: La manipulación farmacológica de los niveles cerebrales de KYNA se ha propuesto como una opción terapéutica en enfermedades neurodegenerativas debido a sus propiedades neuroprotectoras. La inocuidad de IpRA y su capacidad para cruzar fácilmente la BHE e incrementar los niveles cerebrales de KYNA lo vuelven un candidato ideal como herramienta farmacológica en contextos neurodegenerativos.

Palabras clave: Ácido indol-3-propiónico, ácido kinurénico, neuroprotección, microbiota, triptófano.

Veáse (607-INFSUP-FIGURES.pdf)



EL METABOLITO BACTERIANO ÁCIDO INDOL-3-PROPIÓNICO (IPRA) INCREMENTA LOS NIVELES CEREBRALES DE ÁCIDO KINURÉNICO (KYNA) EN UN MODELO MURINO *IN VIVO*

Oral IPrA Treatment Rapidly Raises Endogenous KYNA levels in Plasma and PFC

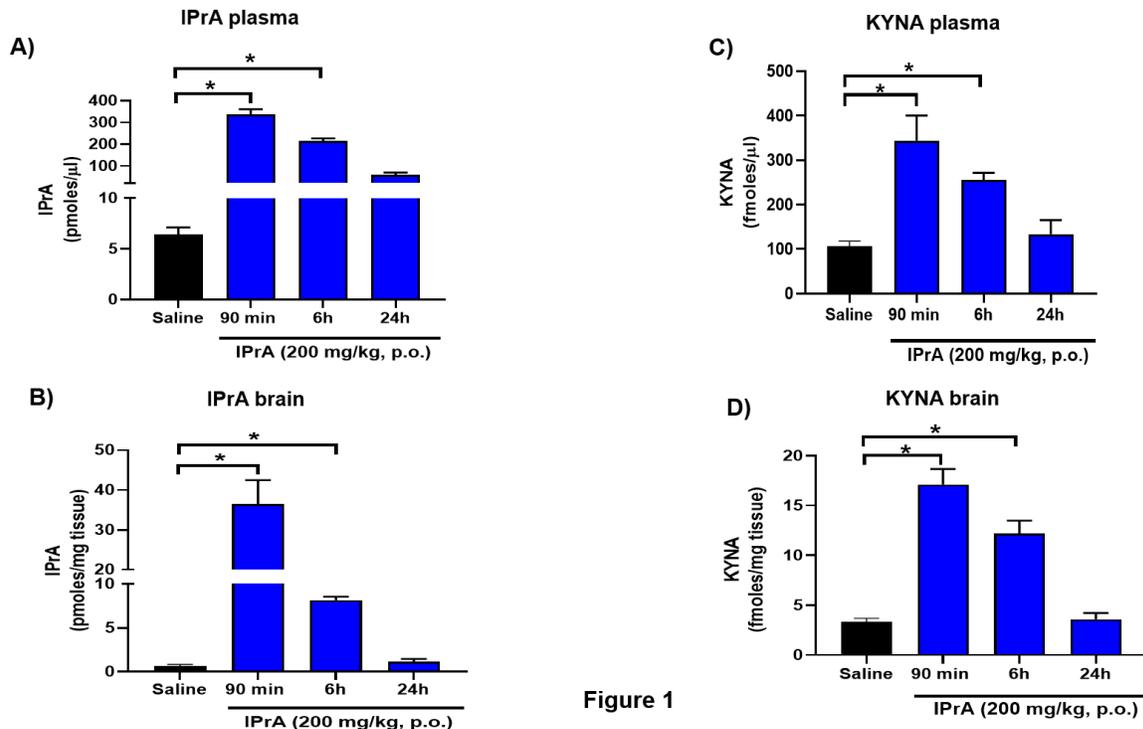


Figure 1

Veáse (607-INFSUP-FIGURES.pdf)

