

## Streszczenie w języku polskim

### **Wpływ kwasu indolo-3-propionowego, bakteryjnego metabolitu tryptofanu, na równowagę energetyczną, wodno-elektrolitową oraz ciśnienie tętnicze u szczurów.**

Coraz więcej danych wskazuje na istotny wpływ bakterii jelitowych na organizm człowieka. Wykazano, że mikroorganizmy jelitowe mogą oddziaływać lokalnie wpływając na funkcje układu pokarmowego gospodarza oraz syntetyzować metabolity, które po przedostaniu się do krążenia wywierają efekty ogólnoustrojowe. Metabolity bakteryjne mogą wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego, otyłości oraz innych czynników zwiększających ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, które stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce i na świecie. Nieliczne badania sugerują, że tryptofan, należący do aminokwasów egzogennych, wpływa na parametry metaboliczne oraz krążeniowe. Tryptofan metabolizowany jest przez bakterie jelitowe do indolu, kwasu indolo-3-octowego oraz kwasu indolo-3-propionowego (IPA). Dotychczas nie wiadomo, czy w efektach biologicznych wywieranych przez tryptofan pośredniczą wyłącznie wytwarzane endogennie przez komórki człowieka pochodne tryptofanu takie jak serotonina, czy także mogą brać w nich udział metabolity mikrobioty jelitowej. Celem pracy doktorskiej była ocena wpływu IPA, bakteryjnego metabolitu tryptofanu, na parametry metaboliczne oraz układ krążenia u szczurów normotensyjnych.

W pierwszej publikacji wchodzącej w skład cyklu prac opisałem szlaki metabolizmu tryptofanu w ustroju oraz efekty biologiczne wywierane przez poszczególne metabolity (Publikacja 1). Tryptofan może być przekształcany endogennie do serotoniny oraz melatoniny. Ponadto, bakterie jelitowe posiadają zdolność syntezy między innymi indolu oraz kwasu indolo-3-propionowego. Wykazano, że IPA może wywierać działanie antyoksydacyjne, cytoprotekcyjne oraz ograniczać wazodylatację zależną od donorów tlenu azotu. Natomiast pozostałe efekty biologiczne wywierane przez ten związek nie zostały w pełni zbadane.

Doniesienia naukowe pokazują, że doustna suplementacja tryptofanu wpływa na parametry metaboliczne, jednakże wyniki badań są niejednoznaczne a mechanizmy tego zjawiska nie zostały wytłumaczone. W związku z tym postanowiłem ocenić wpływ wytwarzanych przez bakterie jelitowe metabolitów tryptofanu na bilans energetyczny u szczurów (Publikacja 2). Przeprowadzone doświadczenia wykazały, że doustne podawanie antybiotyków istotnie obniżało stężenie metabolitów bakteryjnych tryptofanu w płynach ustrojowych, z towarzyszącym zwiększeniem przyrostu masy ciała. Zastosowanie diety

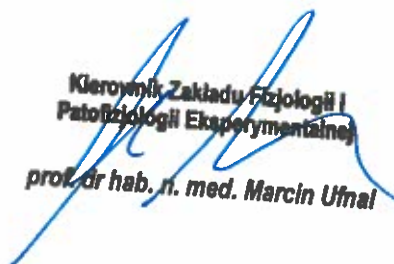
o podwyższonej zawartości tryptofanu skutkowało efektem przeciwnym, a mianowicie zwiększeniem syntezy metabolitów bakteryjnych, w tym kwasu indolo-3-propionowego. Dodatkowo zmianom tym towarzyszyło zmniejszenie przyjmowania pokarmów przez szczury. W oddzielnej serii eksperymentalnej oceniłem wpływ zwiększonej podaży IPA na parametry metaboliczne. Parenteralna suplementacja tego metabolitu była związana z dwukrotnym podwyższeniem jego stężenia w krwi obwodowej czemu towarzyszyło obniżenie przyrostu masy ciała, bez istotnego wpływu na przyjmowanie pokarmu oraz bilans wodno-elektrolitowy. W szczególności nie obserwowano istotnych różnic w ilości wypijanej wody, diurezie, stężeniu sodu, potasu oraz kreatyniny w osoczu.

Doniesienia naukowe sugerują, że tryptofan poza wpływem na parametry metaboliczne może również regulować aktywność układu krążenia poprzez zwiększanie kurczliwości mięśnia sercowego oraz regulację ciśnienia tętniczego. Biorąc pod uwagę podobieństwo efektów metabolicznych tryptofanu oraz kwasu indolo-3-propionowego postanowiłem ocenić, czy kwas ten będzie wywierał zbieżny z tryptofanem wpływ na układ krążenia (Publikacja nr 3). Badania hemodynamiczne wykazały, że dożylna infuzja IPA podwyższa ciśnienie tętnicze u szczurów normotensyjnych. Najwyższy wzrost był obserwowany przy zastosowaniu dawki podwyższającej około siedmiokrotnie stężenie tego metabolitu we krwi. Użycie wyższej dawki skutkowało zmniejszeniem efektu hipertensyjnego, z towarzyszącym obniżeniem częstości skurczów serca. Zablokowanie receptorów  $\alpha$ -adrenegicznych prazosyną przed podaniem badanego związku spowodowało osłabienie efektu hipertensyjnego. Natomiast zastosowanie blokera zwojów autonomicznych (pentolinium) poza zahamowaniem efektu hipertensyjnego dodatkowo zniosło bradykardię, która była obserwowana po zastosowaniu IPA. W kolejnych doświadczeniach badałem mechanizmy zaangażowane w hipertensyjne działanie kwasu indolo-3-propionowego. Wykazałem m.in., że dożylna infuzja IPA istotnie zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego oraz wywołuje zależny od dawki efekt naczynioskurczowy w naczyniach krezkowych pozbawionych śródbłonna. Ponadto, kwas indolo-3-propionowy ograniczał efekt wazodylatacyjny zależny od acetylocholino.

Opierając się na wynikach badań echokardiograficznych pokazujących efekt inotropowy kwasu indolo-3-propionowego oraz naczynioskurczowe działanie w badaniach na izolowanych naczyniach krezkowych postanowiłem ocenić bezpośredni wpływ tego związku na hodowlę kardiomiocytów in vitro. IPA nie wywierał działania kardi toksycznego w stężeniach do tysiąckrotnie przekraczających fizjologiczne wartości w krwi obwodowej w testach komórkowych opartych na formazanie oraz uwalnianiu dehydrogenazy mleczanowej (LDH), ponadto zaobserwowałem wzrost żywotności kardiomiocytów.

Podsumowując, kwas indolo-3-propionowy może istotnie wpływać na regulację homeostazy organizmu, poprzez oddziaływanie na gospodarkę energetyczną oraz układ krążenia. Związek ten sprzyja redukcji masy ciała podwyższając jednocześnie ciśnienie tętnicze w mechanizmie zależnym zarówno od zwiększenia kurczliwości naczyń jak i mięśnia sercowego. Wyniki niniejszych badań stanowią silną przesłankę do kontynuowania badań nad IPA, aby ocenić długoterminowe efekty działania tego związku oraz potencjał farmakoterapeutyczny modyfikacji jego stężenia w płynach ustrojowych.

P. Konopelski

  
Kierownik Zakładu Fizjologii i  
Patofizjologii Eksperymentalnej  
prof. dr hab. n. med. Marcin Ufnal