

## Probiotics and Prebiotics as a Therapeutic Strategy to Improve Memory in a Model of Middle-Aged Rats.

Romo-Araiza, Alejandra; Gutiérrez-Salmeán, Gabriela; Galván, Emilio J.; Hernández-Frausto, Melissa; Herrera-López, Gabriel; Romo-Parra, Hector; García-Contreras, Valentina; Fernández-Presas, Ana María; Jasso-Chávez, Ricardo; Borlongan, Cesar V.; Ibarra, Antonio.

### **Resumen.**

El envejecimiento está asociado con cambios morfológicos, psicológicos y metabólicos que conllevan patologías degenerativas multiorgánicas como el deterioro de la función cognitiva. Se ha sugerido que la pérdida de la memoria también involucra una disminución de los factores neurotróficos, que incluyen el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC). En estos años, la microbiota se ha propuesto la microbiota como un elemento esencial en el desarrollo del cerebro, pues se cree que activa la secreción del FNDC a través de la producción de butirato. Por lo tanto, la modulación de la microbiota por la suplementación con probióticos y prebióticos podría impactar el deterioro cognitivo. Este estudio tiene por objetivo evaluar los efectos de la administración de

probióticos y prebióticos en la memoria de las ratas de mediana edad. Las ratas macho Sprague-Dawley fueron aleatorizadas en cuatro grupos (n = 13 por grupo): control (agua), probiótico (*E. faecium*), prebiótico (inulina de agave) simbiótico (*E. faecium* + inulina), que se administraron durante 5 semanas mediante sonda oral. Se analizó la memoria espacial y asociativa utilizando el laberinto acuático de Morris (LAM) y las pruebas de condicionamiento de Pavlov, respectivamente. Se obtuvo el hipocampo para analizar citocinas [interleucinas (IL-1B) y factor de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ )], el FNDC y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a las enzimas (ELISA). Las concentraciones de butirato también se evaluaron en heces. El grupo simbiótico mostró un desempeño significativamente mejor en el LAM ( $p < 0.01$ ), pero no en la prueba de condicionamiento de Pavlov. también mostró concentraciones significativamente menores de quitocina proinflamatorias ( $p < 0.01$ ) y una reducción en IL-1b correlacionados con un mejor desempeño del grupo simbiótico en el LSM ( $p < 0.05$ ). El grupo simbiótico también mostró los niveles más altos de FNDC y butirato ( $p < 0.0001$ ). Finalmente, comparamos las respuestas electrofisiológicas (n = 8) y los grupos simbióticos (n = 8).

Las propiedades pasivas de las células piramidales CA1 (CPs) manifestaron cambios en la respuesta al tratamiento simbiótico. Así mismo, este grupo mostró un incremento en la proporción del receptor de N-metil-aspartato (NMDA)/AMPA y manifestó una

severa potencialización a largo plazo (PLP;  $p < 0.01$ ). Los resultados integrados sugieren que los simbióticos podrían mejorar la memoria deteriorada por la edad.

### **Abstract.**

Aging is associated with morphological, physiological and metabolic changes, leading to multiorgan degenerative pathologies, such as cognitive function decline. It has been suggested that memory loss also involves a decrease in neurotrophic factors, including brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In recent years, microbiota has been proposed as an essential player in brain development, as it is believed to activate BDNF secretion through butyrate production. Thus, microbiota modulation by supplementation with probiotics and prebiotics may impact cognitive decline. This study aimed to evaluate the effects of probiotics and prebiotics supplementation on the memory of middle-aged rats. Sprague-Dawley male rats were randomized in four groups ( $n = 13$  per group): control (water), probiotic (*E. faecium*), prebiotic (agave inulin), symbiotic (*E. faecium* + inulin), which were administered for 5 weeks by oral gavage. Spatial and associative memory was analyzed using the Morris Water Maze (MWM) and Pavlovian autoshaping tests, respectively. Hippocampus was obtained to analyze cytokines [interleukin (IL-1b) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ )], BDNF and g-aminobutyric acid (GABA) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Butyrate concentrations were also evaluated in feces. The symbiotic group showed a significantly better performance in MWM ( $p < 0.01$ ), but

not in Pavlovian autoshaping test. It also showed significantly lower concentrations of pro-inflammatory cytokines ( $p < 0.01$ ) and the reduction in IL-1 $\beta$  correlated with a better performance of the symbiotic group in MWM ( $p < 0.05$ ). Symbiotic group also showed the highest BDNF and butyrate levels ( $p < 0.0001$ ). Finally, we compared the electrophysiological responses of control ( $n = 8$ ) and symbiotic ( $n = 8$ ) groups. Passive properties of CA1 pyramidal cells (PCs) exhibited changes in response to the symbiotic treatment. Likewise, this group showed an increase in the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA)/AMPA ratio and exhibited robust long-term potentiation (LTP;  $p < 0.01$ ). Integrated results suggest that symbiotics could improve age-related impaired memory.

### **Bibliografía.**

Romo, A., Gutiérrez, G., Galván, E., Hernández, M., Herrera, G., Romo, H., García, V., Fernández, A., Jasso, R., Borlongan, C., & Ibarra, A. (2018). Probiotics and Prebiotics as a Therapeutic Strategy to Improve Memory in a Model of Middle-Aged Rats. *Frontiers in aging Neuroscience*, 10(416). Disponible en [10.3389/fnagi.2018.00416](https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00416).