

Beneficial Effect of Xanthohumol, a Prenylated Flavanoid, on 3-Nitropropionic Acid Induced Huntington's Disease in a Rat Model

Junwu ZHANG[#], Peiyu LI^{*#}, Xiuping WANG

Department of Neurology, The Affiliated First Hospital Of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, 154000, China

SUMMARY. The present investigation scrutinizes the therapeutic potential of xanthohumol (XN), a potent prenylated flavonoid on 3-nitropropionic acid (3-NP) induced Huntington's disease in a murine model. 3-NP elicits prominent neurodegeneration by activation of inflammatory reactions and apoptotic mediators. Elevated oxidative stress is one of the detrimental events in 3-NP-induced neurotoxicity. In our present study, 3-NP intoxicated rats displayed significant elevation in the level of lipid peroxidation (LPO) and protein carbonyl (PC) and XN (50mg/kg) treated rats significantly diminished the LPO and PC level by attenuation of oxidative stress. Further, 3-NP insulted rats elicited significant reduction in the activities of activities of enzymic antioxidants and non-enzymic antioxidants. Whilst, treatment with XN mitigated the depleted antioxidant status by increasing the activities of enzymic and non enzymic antioxidants. Furthermore, RT-PCR analysis revealed the upregulated mRNA expression of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) in 3-NP rats and XN intervention significantly downregulated the expression to normalcy. In addition, western blot analysis showed elevated protein expression of apoptotic markers caspase 3, Bax and decreased expression of Bcl-2 in 3-NP rats. XN administration effectively restored the altered protein expression levels to normalcy. In conclusion, our study demonstrated that xanthohumol exerts neuroprotective property against 3-NP-induced Huntington's disease mediated through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanism.

RESUMEN. La presente investigación analiza el potencial terapéutico del xanthohumol (XN), un potente flavonoide prenilado sobre la enfermedad de Huntington inducida por el ácido 3-nitropropiónico (3-NP) en un modelo murino. 3-NP provoca una neurodegeneración prominente por la activación de reacciones inflamatorias y mediadores apoptóticos. El estrés oxidativo elevado es uno de los eventos perjudiciales en neurotoxicidad inducida por 3-NP. En nuestro estudio, las ratas intoxicadas con 3-NP mostraron una elevación significativa en el nivel de la peroxidación lipídica (LPO) y las ratas tratadas con proteína carbonilo (PC) y XN (50 mg/kg) disminuyeron significativamente el nivel de LPO y PC por atenuación del estrés oxidativo. Además, las ratas agravadas con 3-NP provocaron una reducción significativa en las actividades de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Por el contrario, el tratamiento con XN mitigó el estado antioxidante agotado aumentando las actividades de los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Además, el análisis por RT-PCR reveló la expresión de mRNA regulada positivamente de las citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6) en ratas 3-NP y la intervención del XN disminuyó significativamente la expresión hacia normalidad. Además, Western Blot análisis mostró una elevada expresión proteica de los marcadores apoptóticos caspasa 3, Bax y disminución de la expresión de Bcl-2 en 3-NP ratas. La administración de XN restauró eficazmente los niveles de expresión alterados de la proteína a la normalidad. En conclusión, nuestro estudio demostró que el xanthohumol ejerce actividad neuroprotectora contra la enfermedad de Huntington inducida por 3-NP a través del mecanismo antioxidante, anti-inflamatorio y anti-apoptótico.

KEY WORDS: apoptosis, hops, Huntington's disease, neuro inflammation, neurotoxicity, prenylated flavanoids, xanthohumol.

[#] These authors contributed equally to this work

^{*} Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: Liliya.Slama2900@hotmail.com