

EFFETTO DELLA COLINA DIETETICA SUL METABOLISMO LIPIDICO E LO SVILUPPO DI ATEROSCLEROSI IN MODELLI MURINI CON DEFICIT O SOVRAESPRESSIONE DI APOLIPOPROTEINA A-I

Alice Colombo¹, Marco Busnelli¹, Stefano Manzini¹, Elsa Franchi¹, Mariel Garcia Rivera², Jennifer Kirwan², Giulia Chiesa¹

¹Università degli studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Milano, Italy; ²Max Delbrück Center for Molecular Medicine, BIH Core Facility Metabolomics, Berlin, Germany

TMAO, un metabolita pro-aterogeno della colina dietetica, sembra in grado di interferire con il trasporto inverso del colesterolo, nel quale l'apolipoproteina A-I e le HDL rivestono un ruolo chiave. Nel presente lavoro è stato valutato come TMAO impattasse sullo sviluppo di aterosclerosi in topi con diversi livelli di apoA-I/HDL.

Topi privi di apoA-I e apoE (DKO) e topi DKO overesprimenti l'isoforma umana di apoA-I (DKO/hA-I), rispettivamente caratterizzati da livelli estremamente bassi o elevati di HDL plasmatiche, sono stati alimentati per 16 settimane con una dieta standard per roditori, differente per contenuto di colina dietetica (0.09% o 1.2%). Al termine del trattamento dietetico sono stati valutati lo sviluppo di aterosclerosi nel seno aortico, il metaboloma plasmatico e l'espressione genica nel fegato e nei tratti di intestino tenue duodeno, digiuno e ileo.

Con entrambe le diete, i topi DKO hanno sviluppato placche aterosclerotiche maggiori rispetto ai topi DKO/hA-I. La dieta a elevato contenuto di colina ha aumentato i livelli plasmatici di TMAO in entrambi i genotipi, ma solo nei topi DKO/hA-I ha determinato un peggioramento nello sviluppo di placche aterosclerotiche ($0.057 \pm 0.048 \text{ mm}^2$ vs $0.0988 \pm 0.064 \text{ mm}^2$, $p < 0.01$). Dalla metabolomica plasmatica è emerso che la supplementazione di colina, solo in presenza di elevate HDL, ha aumentato significativamente la concentrazione di lipidi appartenenti alla classe delle ceramidi e di marcatori di compromessa funzionalità renale. La dieta ad elevato contenuto di colina ha determinato inoltre un aumento dell'espressione genica epatica di Fmo1 e Fmo2 nei topi DKO/hA-I, mentre l'espressione di Scarb1 è minore nei DKO/hA-I rispetto ai topi DKO, indipendentemente dal trattamento dietetico. L'espressione intestinale di geni coinvolti nella risposta infiammatoria e nel metabolismo lipidico non è risultata differente tra genotipi e non è stata modificata dal maggiore apporto di colina dietetica.

In conclusione, la dieta a elevato contenuto di colina ha aumentato la concentrazione plasmatica di TMAO in entrambi i genotipi, ma ha mostrato un effetto sul peggioramento nello sviluppo di aterosclerosi, ha modulato il metaboloma plasmatico e l'espressione genica epatica solo nei topi con elevate HDL. L'espressione genica intestinale non è stata influenzata né dal genotipo, né dal contenuto di colina dietetica.

Alice Colombo, via Balzaretti 9, Milano 20133 - Università degli studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB).
3347054904 – alicecolombo10@gmail.com