

EFFETTI DELL'ELEVATO INTAKE DI COLINA DIETETICA SUL METABOLOMA PLASMATICO, LO SVILUPPO DI ATEROSCLEROSI E LA COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE IN TOPI EKO

E. Franchi¹, M. Busnelli¹, A. Colombo¹, S. Manzini¹, M.A. García-Rivera², J. Kirwan², X. Zhang³, P. Gérard³, G. 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;

³AgroParisTech, Micalis Institute, Université Paris-Saclay, INRAE, 78350 Jouy-en-Josas, France;

Numerosi studi clinici e sperimentali hanno mostrato una correlazione positiva tra incidenza di eventi cardiovascolari e concentrazione plasmatica di TMAO, un metabolita della colina dietetica prodotto da alcune specie batteriche presenti nel tratto intestinale. Scopo di questo studio è stato quello di valutare se i livelli di altri metaboliti, oltre a TMAO, siano influenzati dalla colina dietetica, se questa sia in grado di modificare la composizione del microbiota intestinale e se il microbiota eventualmente modulato possa a sua volta incidere sullo sviluppo di aterosclerosi.

Topi femmina EKO hanno consumato due diete con differente contenuto di colina (0.09% e 1.2%) per 16 settimane. Lo sviluppo di aterosclerosi è stato quantificato a livello del seno aortico e dell'aorta. È stata valutata la composizione del microbiota intestinale ed è stata svolta un'analisi metabolomica del plasma. Il contenuto cecale dei due gruppi sperimentali è stato trapiantato in topi EKO germ-free, che hanno consumato una dieta standard per 16 settimane. Infine, è stato valutato lo sviluppo di aterosclerosi nei topi riceventi il trapianto di microbiota cecale sia nel seno aortico che nell'aorta.

L'elevato intake di colina ha aumentato la concentrazione plasmatica di TMAO e ha aggravato lo sviluppo di aterosclerosi ($0.281 \pm 0.076 \text{ mm}^2$ vs $0.373 \pm 0.084 \text{ mm}^2$, $p=0.0025$). La concentrazione di colina in circolo, invece, non è stata influenzata dalla dieta. Sorprendentemente, la dieta ad alto contenuto di colina è stata associata ad una riduzione del metabolita pro-aterogeno omocisteina e ad un aumento concomitante di alcuni suoi metaboliti (metionina e sarcosina), nonché di altri analiti quali zuccheri esosi e carnitina. La valutazione della composizione del microbiota ha mostrato che, globalmente, la colina non ha modificato l'abbondanza relativa di phyla e famiglie batteriche, ma ha modificato alcuni cluster appartenenti alla famiglia delle Lachnospiraceae. Il trapianto del contenuto cecale in topi EKO germ-free non ha provocato effetti significativi nello sviluppo di aterosclerosi.

Nel complesso, questi dati indicano che un aumento del consumo di colina dietetica conduce ad una modifica del metaboloma plasmatico associato ad un aggravamento dell'aterosclerosi e che questo nutriente modula moderatamente la composizione del microbiota, senza aumentarne il potenziale pro-aterogeno.