



L'assenzio (*Artemisia absinthium* L.)

Giovanni Appendino, Federica Pollastro
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale
"Amedeo Avogadro"
giovanni.appendino@pharm.unipmn.it

LA MEDICALIZZAZIONE DEL GUSTO

Esiste evidenza crescente che la manipolazione dei recettori olfattivi e del sapore espressi ectopicamente in tessuti non-sensoriali ha implicazioni sistemiche, di cui vengono discusse le potenziali applicazioni in campo metabolico, respiratorio, oncologico e infettivo.

Medicina e alimentazione hanno sempre avuto relazioni molto strette, non solo a livello di prevenzione di malattie specifiche (avitaminosi) e di mantenimento della salute, ma anche a livello di scoperta di nuovi farmaci [1]. Le ragioni sono ovvie: la maggior parte dei farmaci sono, almeno per il momento, molecole a basso peso molecolare (*small molecules* nel tecnicismo farmaceutico) e le piante eduli contengono una miriade di composti di questo tipo che possono mimare l'attività di farmaci di sintesi od ispirarne la scoperta. L'oleocantale dell'olio d'oliva, gli antocianosidi del mirtillo e l'apigenina del sedano sono, a livello di bersagli molecolari, analoghi biologici a bassa potenza di farmaci molto noti quali, rispettivamente, ibuprofene, captopril e diazepam [1]. Queste relazioni sono state identificate a posteriori, cioè sulla scia dello sviluppo di farmaci sintetici e dell'identificazione dei loro bersagli molecolari, ma sono anche possibili relazioni a priori, cioè casi di farmaci ispirati a composti di origine alimentare. Il caso più importante è quello delle statine, analoghi sintetici della lovastatina del lievito rosso del riso e la classe di farmaci di maggior successo commerciale di tutti i tempi [1], mentre quello più recente è quello delle glifosine, una classe di analoghi sintetici della florizina, il principio antidiabetico della mela [2].

I confini fra alimentazione e medicina sono sempre stati vaghi, ma l'equivalente culturale del Grand Canyon le ha sempre separate dal gusto. Fino a pochi anni fa, il dogma era che alimentazione e medicina hanno a che fare con la prevenzione e la cura delle malattie, mentre il gusto (*flavor*) è essenzialmente edonico e le sue implicazioni sono esclusivamente gastronomiche. Eventuali associazioni fra gusto e medicina sarebbero solo indirette, mediate cioè da preferenze alimentari specifiche, quali diversità nel consumo di frutta e verdura, associate ad una diversa espressione di specifici geni del sapore [3]. Tuttavia, nel corso degli ultimi due decenni, si

è accumulata evidenza crescente che la chemorecezione, cioè l'interazione dei composti sapidi, profumati e trigeminali con i loro recettori specifici, rappresenta un'opportunità importante per la ricerca farmaceutica, in quanto i chemorecettori hanno un ruolo fisiologico ed una localizzazione che trascendono sostanzialmente il gusto e l'area oro-nasale [4]. Le potenzialità farmaceutiche della chemorecezione sensoriale riguardano patologie quali asma, cancro alla prostata, diabete e obesità, tutte aree di estremo interesse per la ricerca farmaceutica, e dove esiste un'enorme esigenza di nuovi farmaci. In generale, nel gusto (*flavor*) distinguiamo tre componenti: il sapore propriamente detto (*taste*), l'olfatto (*odour*) e la trigeminalità (*trigeminality*). Il sapore è concettualmente semplice, e si coniuga nei cinque sapori fondamentali (dolce, amaro, salato, acido e umami). Viceversa l'olfatto è combinatoriale e molto più complicato, essendo basato su oltre novecento recettori specifici, mentre per trigeminalità si intendono tutte quelle sensazioni legate alla fisicità del cibo (temperatura, forma, consistenza) [4]. La base del gusto è rappresentata dalla chemorecezione, cioè l'interazione, intesa nel senso farmacologico di riconoscimento di complementarietà di forma e polarizzazione, fra legandi e recettori gustativi specifici, detti chemorecettori, che, dal punto di vista funzionale, possono essere di natura ionica (canali ionici) o metabotropica (recettori accoppiati a proteine G). I recettori trigeminali sono dei canali ionici la cui rilevanza clinica è stata subito evidente, come indicato dal numero di progetti di drug discovery centrati sui termo-TRPS, cioè sui recettori trigeminali della temperatura (TRPV1-V4, TRPM8, TRPA1) [4]. Meno noto è il fatto che anche i recettori dell'olfatto e del sapore hanno rilevanza per il drug discovery, e questo articolo si focalizzerà esclusivamente su questo tipo di chemorecettori.

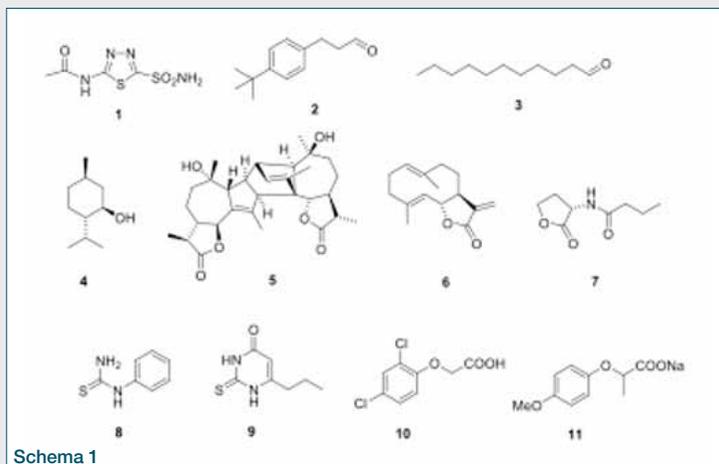
L'interazione dei farmaci con la chemorecezione è nota da tempo. Molti farmaci sono amari e altri possono interferire con i meccanismi fisiologici

della chemorecezione, provocando disgresie. La disgresia farmaco-indotta è sovente associata al danno cellulare indotto da agenti citotossici, ma sono anche noti casi di disgresie specifiche associate ad un meccanismo molecolare ben preciso. Il caso più noto è il cosiddetto «champagne blues» indotto da inibitori dell'anidrasi carbonica. La percezione del frizzante è complessa e mediata dall'attivazione di vari recettori trigeminali da parte non dell'anidride carbonica, ma dell'acido carbonico, prodotto alla superficie delle cellule gustative dall'enzima anidrasi carbonica. Il blocco dell'anidrasi carbonica associato a farmaci anti-glaucoma come l'acetazolamide (**1**) porta all'incapacità, o ad una diminuzione significativa, della capacità di distinguere l'acqua frizzante da quella naturale [5].

L'interesse per le connessioni farmaceutiche della chemorecezione è stato stimolato dalla scoperta che, oltre alla localizzazione canonica nella cavità oro-nasale, questi recettori sono anche espressi in modo atipico, cioè in localizzazioni diverse, dove la loro stimolazione non evoca sensazioni gustative, ma è invece associata a processi fisiologici vitali, quali riproduzione, respirazione e nutrizione [6].

I recettori olfattivi

L'olfatto è normalmente associato alla minuscola area (circa 2 cm²) dell'epitelio olfattivo dove sono localizzate le terminazioni nervose che contengono i recettori olfattivi. L'olfatto è un sistema molto complesso, basato sull'espressione di oltre 900 distinti recettori, la maggiore famiglia del proteoma umano, i cui geni rappresentano il 3% del nostro genoma. I recettori dell'olfatto sono recettori accoppiati a proteine G (GPCR) e presentano una certa capacità di riconoscere determinati elementi strutturali presenti in un composto [7]. Tuttavia, le molecole olfattive sono generalmente promiscue e in grado di attivare una gamma (*bouquet*) di recettori olfattivi; la percezione quali- e quantitativa di uno stimolo odoroso è il risultato di un processo combinatoriale associato ad un profilo di attivazione specifico per ogni composto [7]. Per questa ragione, e nonostante alcuni esempi importanti, è molto difficile definire precise relazioni struttura-odore e prevedere il profumo di un composto specifico. I recettori olfattivi sono localizzati su cellule neuronali e non epiteliali, e, diversamente da tutti gli altri sensi, l'olfatto riferisce direttamente alla sua area cerebrale specifica senza la mediazione intermedia di circuiti neurali. L'olfatto è quindi il più «innato» dei nostri sensi.



Schema 1

Alcuni specifici recettori olfattivi sono espressi in modo ectopico nella prostata e nella testa degli spermatozoi [8]. In particolare, il recettore olfattivo OR1D2 è implicato nella chemotassi, cioè il processo con cui, seguendo presumibilmente una traccia chimica, gli spermatozoi raggiungono l'ovocita nelle tube uterine, percorrendo il canale cervicale ed attraversando l'utero. La natura di questa traccia chimica, emessa dall'ovocita e/o dal tessuto delle tube uterine, è tuttora sconosciuta, ma è probabile che il recettore olfattivo OR1D2 abbia un ruolo critico nel guidare gli spermatozoi verso l'ovocita [9]. Il burgeonale (**2**), un composto sintetico usato in profumeria per mimare il profumo del mughetto ed in grado di attivare OR1D2, stimola infatti la chemotassi spermatica, che è, viceversa, inibita da antagonisti di OR1D2 come l'undecanale (**3**) [9]. Le implicazioni di queste scoperte per lo sviluppo di nuovi mezzi non-ormonali di controllo delle nascite sono ovvie. La sensibilità al burgeonale, caso unico fra tutti i composti odorosi, è più spiccata nell'uomo rispetto alle donne [10] e una ridotta sensibilità olfattiva al burgeonale è associata ad infertilità maschile idiopatica [11]. La minore (o mancata) espressione del recettore OR1D2 a livello dell'epitelio nasale sarebbe in pratica correlata ad un analogo difetto negli spermatozoi, che non riuscirebbero quindi a captare bene i segnali che l'ovocita invia loro per guidarne il percorso fino alle tube uterine, dove avviene la fecondazione.

Ma le cose non finiscono qui. Per ragioni sconosciute, la trasformazione tumorale delle cellule prostatiche è associata ad un'aumentata espressione di due recettori chemosensoriali, quello olfattivo OR1D2 [12] del burgeonale, e quello trigeminale TRPM8 [13] del mentolo (**4**). Questa particolarità biochimica è stata sfruttata per sviluppare delle sonde molecolari per l'identificazione non-biottica di metastasi tumorali prostatiche a livello dei linfonodi. Coniugando il burgeonale con coloranti fluorescenti, è infatti possibile visualizzare selettivamente cellule tumorali prostatiche, differenziandole nettamente da quelle prostatiche non trasformate e da quelle non prostatiche, aprendo la strada alla visualizzazione di linfonodi metastatizzati nel corso del trattamento chirurgico del tumore [12]. Sonde fluorurate basate su esteri del mentolo sono state sviluppate in modo analogo per la rivelazione delle metastasi prostatiche con la PET [13].

Le molecole olfattive hanno anche un secondo recettore negli spermatozoi, il canale ionico CatSper, attivato non solo dal burgeonale, ma anche dal progesterone e da alcune prostaglandine [14]. Questo canale controlla il livello intracellulare di calcio e sembrerebbe avere un ruolo maggiore rispetto al recettore olfattivo OR1D2 nel governare la motilità degli spermatozoi, agendo da sensore polimodale per una serie di tracce chimiche che assistono la «navigazione» degli spermatozoi nel canale genitale femminile. Non ultimo fra i misteri del burgeonale è la straordinaria sensibilità olfattiva nei suoi riguardi che è stata evidenziata nel ratto, che riesce a riconoscere il profumo di questo composto alla concentrazione omeopatica di 0,1 ppq (1×10^{-16}), la più bassa soglia olfattiva mai registrata [15].

I recettori olfattivi stanno anche ricevendo un'attenzione crescente come mezzo di indagine genetica, in quanto l'espressione alterata di alcuni di essi è collegata, in modo non chiaro, alla predisposizione a certe malattie. Uno dei casi più interessanti è, ad esempio, quello della correlazione fra un'abnorme espressione del recettore OR14J1C e la predisposizione al diabete di tipo 1 [16].



Il mughetto (*Convallaria majalis L.*)

I recettori del sapore

Rispetto all'olfatto, il sapore è molto più semplice, dato che si coniuga in un numero limitato di recettori. Sorprendentemente, i sapori apparentemente più semplici, cioè il salato e l'acido, sono anche i meno caratterizzati a livello molecolare, mentre sono stati identificati recettori specifici di tipo metabotropico, cioè associati a proteine G, per il dolce (uno solo), l'amaro (almeno 26 recettori funzionali nell'uomo) e l'umami (un singolo recettore principale). Il ruolo di questi chemorecettori è tradizionalmente associato all'identificazione di alimenti ricchi dal punto di vista nutrizionale (zuccheri e proteine) e al respingimento di alimenti tossici, visto che molti veleni sono amari [17]. La situazione è tuttavia più complessa, o per lo meno articolata, in quanto esistono tossine mortali che sono dolci, come l'atrattiloside, e composti amarissimi, come l'absintina (5) dell'assenzio, che non hanno invece un'apparente tossicità. La localizzazione classica dei recettori dell'amaro è nella cavità oro-faringea, in strutture anatomiche specifiche (papille gustative) che contengono 80-100 cellule gustative che, per depolarizzazione indotta da leganti, liberano neurotrasmettitori, principalmente ATP, innescando una risposta neurale. L'identificazione di recettori specifici per il sapore è stata accompagnata dall'osservazione sorprendente della loro espressione in tessuti non gustativi, quali le cavità nasali, le vie aeree superiori e tutto il canale intestinale. In queste localizzazioni ectopiche, l'attivazione dei recettori del sapore non evoca sensazioni gustative ma "sistemiche".

I recettori dell'amaro

Poi sonò il terzo angelo, e cadde dal cielo una grande stella, ardente come una torcia, e cadde sopra la terza parte dei fiumi e sopra le fonti delle acque. Il nome della stella era Assenzio, e la terza parte delle acque divenne assenzio e molti degli uomini morirono di quelle acque che erano diventate amare. Apocalisse, 8:10,11.

Sono noti i geni di oltre 40 recettori dell'amaro, dei quali almeno 26 sono funzionali nell'uomo. Oltre che nella cavità oro-faringea, alcuni recettori dell'amaro sono altamente espressi nell'epitelio sino-nasale, in particolare i

recettori hTAS2R46 e hTAS2R38. La loro stimolazione attiva il battito ciliare e promuove l'eliminazione meccanica di batteri e corpi estranei, un'azione utile in caso di infezioni [19]. Il recettore hTAS2R46 è attivato da numerosi composti amari strutturalmente diversi, ma presenta una sorprendente affinità per i γ -lattoni sesquiterpenici tipici di liquori amari, come il costunolide (6) del genepy e l'absintina (5) dell'assenzio [20]. L'osservazione è sorprendente, ma priva di significato fisiologico, in quanto questi composti non sono volatili, e, dopo ingestione orale, non possono raggiungere l'epitelio nasale per via retronasale. I leganti fisiologici di hTAS2R46 sono probabilmente dei γ -lattoni batterici implicati nel *quorum sensing*, la comunicazione batterica essenziale per coordinarne la crescita e iniziare quello che, dal nostro punto di vista, diventerà poi un'infezione [21]. Solo quando la densità batterica raggiunge una soglia critica vengono infatti attivati i geni associati all'infettività. Per i batteri Gram negativi, questo segnale è rappresentato da γ -lattoni della serie acilomoserinica, come, ad esempio l'*N*-butilomoserinlattone (7), e la loro rivelazione da parte di sensori specifici, quali hTAS2R46 e hTAS2R38, permette di renderci conto che, in un certo senso, si sta tramando qualcosa nei nostri riguardi. Questi recettori ci permettono, in pratica, di origliare il dialogo fra i batteri, e rappresentano, indubbiamente, un mezzo di difesa contro le infezioni delle vie aeree. Ma hTAS2R38 fa anche di più. La sua attivazione stimola infatti la produzione di ossido d'azoto (NO), un agente antimicrobico volatile, che diffonde nelle vie aeree contribuendo a disinfettarle [22]. hTAS2R38 si comporta, per certi versi, come una vera e propria combinazione di uno spray antimicrobico e di una spazzola, dato che uccide e poi rimuove i batteri. I recettori dell'amaro si qualificano quindi come un'importante elemento dei sistemi difensivi sino-nasali contro le infezioni, e la genetica ha fornito un supporto importante al riconoscimento del loro ruolo fisiologico. hTAS2R38 è uno dei recettori del sapore più studiati, e forse il più famoso, dato che il suo polimorfismo è alla base di uno dei maggiori caratteri ereditari mendeliani dell'uomo, cioè la sensibilità al sapore amaro della feniltiourea (o feniltiocarbammide, PTC) (8). Nel 1932 si scoprì, in modo accidentale, che la sensibilità al sapore amaro di questo composto varia enormemente nell'uomo. In saggi sensoriali il PTC è oggi sostituito dal *n*-propiltiouuracile (PROP, 9) per ragioni tossicologiche, in quanto il PROP è stato a lungo usato come farmaco anti-tiroideo e la sua tossicità è meglio conosciuta di quella di PTC. La popolazione può essere distinta in tre classi a seconda della sensibilità a PROP, ad alta sensibilità, a media sensibilità e insensibile, a seconda del carattere omozigote o eterozigote di un carattere dominante che si esprime a livello molecolare nella presenza di una triade amminoacidica dominante ai siti 49, 262 e 296 di hTAS2R38 dal punto di vista del riconoscimento di PTC (prolina, alanina, valina) o recessiva e inattiva dal punto di vista del riconoscimento di PTC (quella alanina, valina, isoleucina) [23]. Anche se la biologia molecolare ha evidenziato una situazione non così perfettamente "mendeliana" nella sensibilità a PTC, la suddivisione in questi tre gruppi è ancora ampiamente usata in studi genetici. Il ruolo di sentinella che hTAS2R38 esercita sulle infezioni batteriche delle vie aeree è stato confermato da uno studio in cui la sensibilità alla PTC, valutata in modo genomico in reperti chirurgici di operazioni sino-nasali, è stata correlata alla frequenza di dover ricorrere a questi interventi come conseguenza di severe infezioni batteriche [22].

Le persone altamente sensibili al PROP sarebbero quindi in grado di resistere meglio alle infezioni, almeno quelle mediate da batteri Gram negativi, che producono acilomoserinlattoni amari come *quorum sensing*, e questo perché hanno maggiore capacità di rivelare queste molecole e di eliminarle. La connessione fra piante amare e protezione delle vie aeree è ben radicata nella medicina tradizionale, con un testimonial di eccezione in Jean Jacques Rousseau. hTAS2R46, un recettore dell'amaro ampiamente espresso nella mucosa nasale, è attivato dal lattone sesquiterpenico costunolide, contenuto in alta concentrazione nell'*Artemisia umbelliformis* Lam. e nell'*A. Genipi* Weber, le piante utilizzate (o meglio, che andrebbero utilizzate, vista la sofisticazione presente in mercato) per la produzione di questo liquore [24]. Rousseau nelle *Memorie* ricorda infatti il caso del giardiniere Claude Anet, che, mandato in alta montagna a raccogliere il genepy, *s'échauffa tellement qu'il gagna une pleurésie dont le genipi ne peut le sauver, quoiqu'il y soit, dit-on, spécifique* [25]. La morte di Anet, che introdusse Rousseau alla botanica, fu un evento chiave nella vita del filosofo, come racconta, senza reticenze, nella sua vita.

I recettori dell'amaro sono anche altamente espressi nei bronchi, dove il loro ruolo è stato al centro di una polemica che ha coinvolto alcune delle maggiori riviste scientifiche. Riassumendo una lunga storia dalle sfaccettature variegata, la stimolazione dei recettori bronchiali dell'amaro provoca un potente rilassamento della muscolatura, addirittura superiore, in alcuni modelli, a quello indotto da adrenalina e farmaci adrenergici [26]. Questo effetto è paradossale per due ragioni. La prima è che la broncodilatazione da composti amari è contro-intuitiva, dato che facilita l'ingresso di composti potenzialmente tossici nel nostro organismo. La seconda è che l'attivazione dei recettori dell'amaro bronchiali porta ad un aumento intracellulare del calcio, normalmente associato a contrazione muscolare [27]. La rilevanza fisiologica dell'espressione dei recettori dell'amaro a livello bronchiale è indicata dal fatto che sono iper-espressi nell'asma in modo proporzionale alla gravità della patologia, probabilmente come tentativo estremo di mantenere un minimo di pervietà delle vie aeree [28], ed è stato suggerito che i composti amari potrebbero effettivamente rappresentare una nuova classe di agenti anti-asmatici [27].

I recettori dell'amaro sono espressi in tutto il canale intestinale, dallo stomaco al colon, dove la loro attivazione induce risposte metaboliche anticipatorie (stomaco ed intestino) o, a livello del colon, potrebbe monitorare lo status del microbioma, la popolazione batterica che vi ospitiamo, in risposte mediate da lattoni batterici [17]. L'attivazione dei recettori gastrici dell'amaro induce la liberazione di grelina, l'ormone della fame, seguita da una prolungata depressione dell'appetito mediata dalla liberazione di un altro ormone intestinale, la CCK [29]. La connessione fra recettori gastrici dell'amaro e secrezione di grelina è nota da tempo [30] ed è stato suggerito che potrebbe essere alla base dell'abitudine di consumare vermouth come Martini e Campari, preparati da piante contenenti attivatori terpenici di hTAS2R46, prima dei pasti importanti. L'effetto è apparentemente paradossale, in quanto, in caso di ingestione di una tossina amara, indurrebbe fame, e quindi un prolungamento del consumo di un cibo tossico. È tuttavia possibile che differenti classi di recettori dell'amaro inducano la produzione selettiva di grelina, stimolando l'appetito, o di CCK, stimolan-

do la sazietà. Ad esempio, i glicosidi pregnanini, una classe di saponine amare tipiche di alcune piante succulente usate nella medicina tradizionale per combattere i morsi della fame, indurrebbero selettivamente la secrezione di CCK mediante l'attivazione di uno specifico recettore dell'amaro (hTAS2R14) [31]. La selezione agronomica ha sistematicamente ridotto la presenza di metaboliti secondari, molti dei quali sono amari, nelle piante eduli, ma sembra sempre più evidente che palatabilità e salubrità non vanno sovente d'accordo. In questo contesto, la via al dimagrimento non è soltanto faticosa, ma potrebbe anche diventare "amara" [17].

Il recettore del dolce

Our limbic brains love sugar, fat, salt... So formulate products to deliver these. Perhaps add low-cost ingredients to boost profit margins. Then 'supersize' to sell more... And advertise/promote to lock in 'heavy users.' Bob Drane, il creatore dei *Lunchables*

In contrasto con l'infinita varietà degli odori e la complessa sottigliezza dell'amaro, esiste un unico recettore per il dolce (T1R2/T1R3), che, dal punto di vista cellulare è una sensazione metabotropica, legata cioè all'attivazione di un recettore accoppiato a proteina G (GPCR) [32]. Rispetto ai recettori dell'amaro, che sono sensibili a concentrazioni sub-micromolari di substrati, quello del dolce ha relativamente bassa affinità con i suoi leganti fisiologici, gli zuccheri, dato che sono necessarie concentrazioni millimolari per la loro rivelazione. Oltre che nell'area oro-faringea, il recettore del dolce è espresso a livello gastrico, dove induce la secrezione di incretine (GLP-1), avisando, per così dire, il pancreas dell'arrivo di zuccheri e quindi della necessità di secernere insulina [33]. Lo sbilanciamento di questo equilibrio è stato implicato nell'induzione di obesità e resistenza insulinica indotta dai dolcificanti artificiali, che disconnettono l'attivazione della sensazione dolce dalle sue implicazioni caloriche. Esiste infatti una stretta correlazione epidemiologica fra il consumo di soft drink contenenti dolcificanti non calorici e la comparsa di obesità e diabete [33]. Correlazione non vuol dire rapporto causa-effetto, ma la deregolazione del sistema T1R2/T1R3-GLP-1 potrebbe fornire una spiegazione meccanicistica per questa associazione. Un'altra associazione inquietante è quella legata all'inquinamento da diserbanti della classe dell'acido fenossiacetico, come il 2,4-D (**10**) e l'insorgenza del diabete. Esiste una stretta correlazione fra l'insorgenza di diabete e l'utilizzo in agricoltura di questa classe di diserbanti ad azione auxinica, usata tipicamente per le graminacee, data la loro relativa specificità d'azione sulle piante dicotiledoni. I composti di questa classe sono analoghi strutturali e sensoriali del lattisolo (**11**), un agonista inverso del recettore del dolce isolato dal caffè [34]. Pur essendo privi di sapore, questi composti riducono l'attivazione fisiologica di fondo dei recettori del dolce, con la conseguente capacità di rendere l'acqua dolce. L'acqua rimuove infatti l'agonista inverso dal recettore del dolce, ed il ritorno allo stato fisiologico di attivazione è percepito come una sensazione dolce prolungata. Un effetto simile è presumibilmente implicato nell'effetto dolcificante del carciofo, che, pur non avendo sapore dolce, rende dolce l'acqua. La suscettibilità a questo effetto, riportato per la prima volta su *Science* nel 1972 [35], ha una componente genetica ed ha da sempre reso difficile accoppiare vino e carciofi, un argomento sul qua-

le esiste una consistente letteratura gastronomica. È interessante notare che le versioni umane e murine del recettore del dolce sono diverse, e che il lattisolo e gli erbicidi del tipo 2,4-D non hanno alcun effetto sulla versione murina del recettore del dolce. Eventuali effetti diabetogeni di questi erbicidi non avrebbero quindi potuto essere evidenziati negli studi, pur estesi, di tossicità animale effettuati prima della loro immissione in commercio. È anche interessante osservare che le cellule gustative del dolce esprimono il recettore dei cannabinoidi CB1, amplificando la risposta indotta dalla stimolazione del recettore del dolce. Questa è la ragione per cui la “fame chimica” associata al consumo di marijuana è diretta principalmente verso dolciumi, e, in generale, verso il cibo-spazzatura [36].

Conclusioni

La manipolazione dei chemorecettori sensoriali ha finora riguardato soprattutto i recettori trigeminali del calore, i cosiddetti termo-TRP (TRPV1-V4, TRPA1 e TRPM8), una serie di canali ionici deorfanzati in termini di leganti utilizzando composti speziati di origine alimentare, come la capsaicina del peperoncino, l'allililiosocianato del rafano ed il mentolo della menta [37]. Esi-

ste tuttavia evidenza crescente che la manipolazione dei recettori olfattivi e del sapore ha implicazioni sistemiche in campi di rilevanza medicinale, quali cancro, asma, diabete e infezioni delle vie aeree. In questo contesto, il sapore più medicalizzato è decisamente l'amaro. Anche se molti farmaci sono amari, numerosi composti naturali amari, soprattutto di natura isoprenoidica, non hanno azioni farmacologiche spiccate e si qualificano quindi come prototipi per lo sviluppo di farmaci in grado di manipolare selettivamente la risposta non gustativa dell'amaro a livello respiratorio e intestinale. Particolarmente affascinanti sono, infine, le connessioni fra l'espressione di specifici recettori olfattivi e trigeminali e la trasformazione tumorale prostatica. Il gusto è stato a lungo trascurato negli studi nutrizionali, dimenticando il fatto che un individuo non assume nutrienti, ma consuma un pasto e mangia del cibo, soddisfacendo un imperativo corporeo ed un bisogno fisiologico. I recettori del gusto rappresentano una sorta di scanner sensoriale che ci permette di valutare la palpabilità e la salubrità del cibo. La scoperta della loro espressione ectopica dimostra che non siamo solo quello che mangiamo, ma, per certi versi, anche quello che percepiamo con i nostri sensi.

Bibliografia

- [1] G. Appendino, F. Pollastro, in *Natural Products for Drug Discovery*, S. Neidle *et al.* (Eds.), RSC Publishing, 2009, 140.
- [2] T.C. Hardman *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, 2010, **16**, 3830.
- [3] A. Drewnowski *et al.*, *J. Am. Diet. Assoc.*, 2000, **100**, 191.
- [4] B. Nilius, A. Appendino, *EMBO Rep.*, 2011, **12**, 1094.
- [5] M. Graber, S. Kelleher, *Am. J. Med.*, 1988, **84**, 979.
- [6] M. Behrens, W. Meyerhof, *Physiol. Behav.*, 2011, **105**, 4.
- [7] J. Lötsch, G. Geisslinger, T. Hummel, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2012, **33**, 193.
- [8] N. Kang, J. Koo, *BMB Rep.*, 2012, **45**, 612.
- [9] M. Spehr *et al.*, *Science*, 2003, **299**, 2054.
- [10] P. Olsson, M. Laska, *Chem Senses*, 2010, **35**, 427.
- [11] C. Sinding *et al.*, *Chem Senses*, 2013, **38**, 439.
- [12] A. Sturzu *et al.*, *Invest New Drugs*, 2013, in corso di stampa.
- [13] B. Beck *et al.*, *Cell Calcium*, 2007, **41**, 285.
- [14] C. Brenker *et al.*, *EMBO J.*, 2012, **31**, 1654.
- [15] L. Larsson, M. Laska, *Neurosci. Res.*, 2011, **71**, 355.
- [16] M.M. Jahromi, *Autoimmun. Rev.*, 2012, **12**, 270.
- [17] P.A.S. Breslin, *Curr. Biol.*, 2013, **23**, in corso di stampa.
- [18] M. Behrens, W. Meyerhof, *Results Probl. Cell. Differ.*, 2010, **52**, 87.
- [19] A. Prince, *J. Clin. Invest.*, 2012, **122**, 3847.
- [20] A. Brockhoff *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 2007, **55**, 6236.
- [21] M. Tizzano *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **16**(107), 3210.
- [22] R.J. Lee *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2012, **122**, 4145.
- [23] S. Wooding, *Genetics*, 2006, **172**, 2015.
- [24] G. Appendino *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 2009, **72**, 340.
- [25] J.J. Rousseau, *Confessions*, livre 5.
- [26] D.A. Deshpande *et al.*, *Nat. Med.*, 2010, **16**, 1299.
- [27] R.L. Clifford, A. Knox, *J. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2012, **303**, L953.
- [28] C.O. Pietras *et al.*, *Eur. Respir. J.*, in corso di stampa.
- [29] I. Kaji *et al.*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2009, **296**, G971.
- [30] G.J. Dockray, *J. Physiol. Pharmacol.*, 2003, **54**(4), 9.
- [31] B. Le Nevé *et al.*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2010, **299**, G1368.
- [32] P.A. Temussi, *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.*, 2011, **291**, 191.
- [33] A.G. Renwick, S.V. Molinary, *Br. J. Nutr.*, 2010, **104**, 1415.
- [34] E.L. Maillet, R.F. Margolskee, B. Mosinger, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 6931.
- [35] L.M. Bartoshuk, C.-H. Lee, R. Scarpellino, *Science*, 1972, **178**, 988.
- [36] M. Jyotaki, N. Shigemura, Y. Ninomiya, *Endocr. J.*, 2010, **57**, 467.
- [37] B. Nilius, G. Appendino, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 2013, in corso di stampa.

ABSTRACT

Manipulation of Taste

There is a growing awareness that the manipulation of olfactory and taste receptors ectopically expressed in non-gustatory tissues has important systemic implications, whose potential application in the realm of metabolic, respiratory, oncologic, and infectious diseases is discussed.