



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

**RECCITORI DEL GUSTO AMARO COME TARGET DEI POLIFENOLI PER
L'OMEOSTASI GLUCIDICA E DEL PESO CORPOREO**

**BITTER TASTE RECEPTORS AS POLYPHENOLS' TARGETS FOR GLUCOSE
AND BODY WEIGHT HOMEOSTASIS**

Tesi di Laurea di:
di:
RICCI NICOLÒ

Docente Referente
Chiar.mo Prof.
BACCHETTI TIZIANA

Sessione Autunnale dicembre 2024

Anno Accademico 2023-2024

ABSTRACT

Lo studio, in campo clinico e sperimentale, sugli effetti benefici indotti dall'assunzione dei polifenoli, ha riportato l'utilizzo di queste molecole organiche come una possibile cura contro malattie ad alta prevalenza quali il diabete di tipo 2 e l'obesità.

I polifenoli sono ligandi dei recettori del gusto amaro T2R, questi sono stati trovati in diverse regioni extra-orali, e l'interazione polifenolo-T2R genera una risposta differente in base al luogo in cui avviene: nelle strutture cerebrali si ha un effetto diretto sulla regolazione dell'appetito/sazietà; nel tratto gastrointestinale vengono rilasciati ormoni come la grelina, motilina, GLP-1, CKK che influenzano appetito, funzionalità del tratto digerente e glicemia; il microbiota intestinale può modificare l'espressione dei T2R e di conseguenza l'interazione polifenolo-T2R, andando ad alterare l'immunità innata e il metabolismo; funzioni importanti riguardano anche il metabolismo del tessuto adiposo.

I polimorfismi T2R potrebbero spiegare la variabilità inter-individuale degli effetti dei polifenoli sull'omeostasi glucidica e del peso corporeo.

Dunque lo studio delle interazioni polifenolo-T2R potrebbe portare alla scoperta di nuovi target farmacologici per il trattamento del diabete e dell'obesità.

RECETTORI T2Rs

Le molecole amare interagiscono con i recettori di tipo 2 (T2R), i quali sono:

- Raggruppati in base all'identità della loro sequenza di mRNA
- Specialisti (es.T2R38) o generalisti (es.T2R14)
- Super-taster, taster o non-taster
- Presenti anche in regioni extra-orali
- Codificati da 39 geni a singolo esone collocati sui cromosomi 5, 7, 12

Immagine acquisita da iDoctors

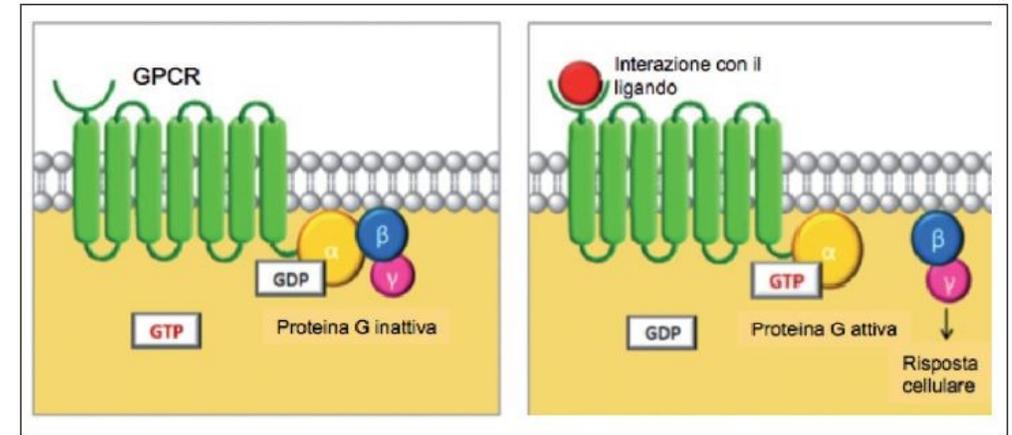
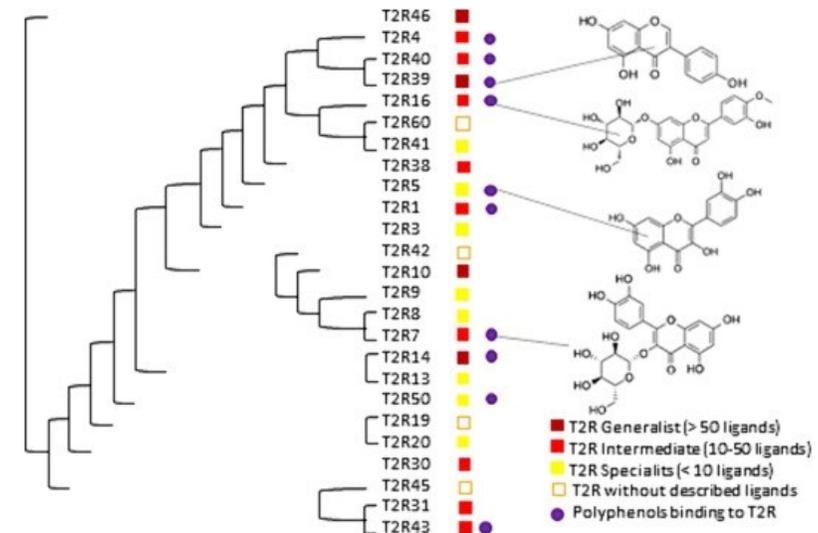


Figura 1. I recettori T2R appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR), tipicamente costituiti da un dominio extracellulare di interazione con un agonista, un dominio transmembrana "a 7 eliche" e un dominio intracellulare di interazione con la proteina G attraverso la quale gli stimoli extracellulari vengono trasdotti in risposte intracellulari (tratta da: igem.org).

Immagine acquisita da ScienceDirect



Metaboliti secondari presenti nelle piante e negli alimenti di origine vegetale

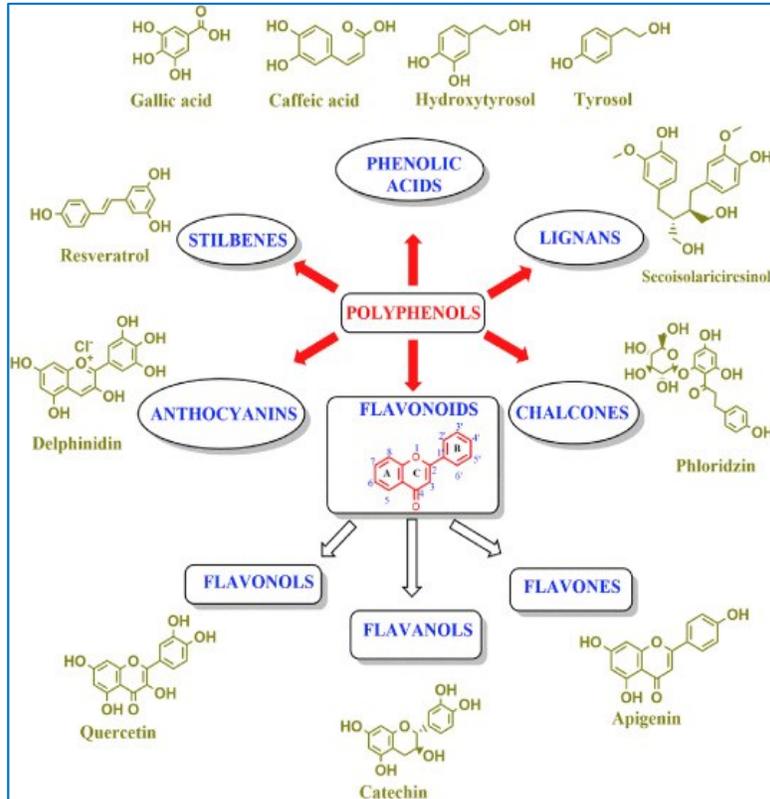
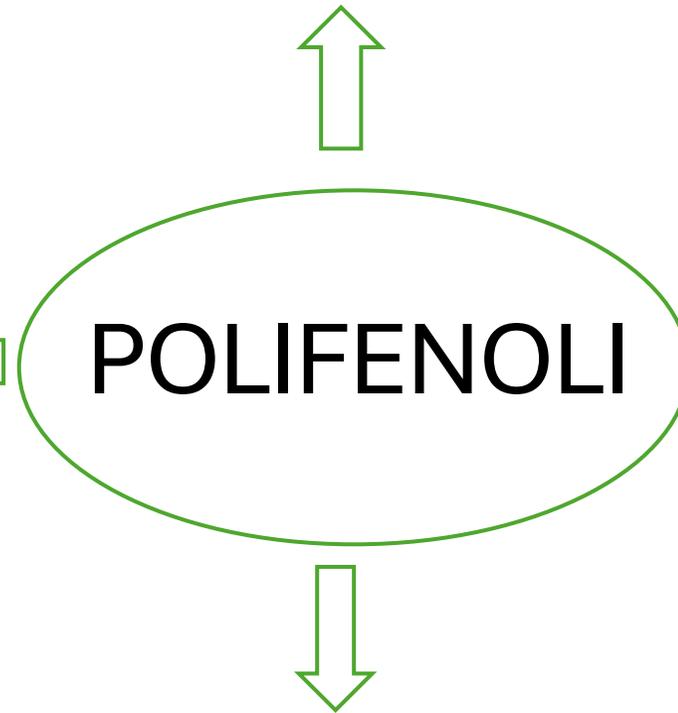


Immagine acquisita da ScienceDirect



- Flavonoidi (14 famiglie diverse)
- Non flavonoidi (piccole molecole)
- Tannini

Ogni gruppo di polifenoli può legarsi a uno o più T2R specifici

INTERAZIONE TRA I POLIFENOLI-T2Rs

Interazione extra-orale tra i polifenoli e i recettori T2R è partecipante dell'omeostasi glucidica e del peso corporeo:

- Attivazione dell'asse intestino-cervello
- Regolazione del rilascio di ormoni gastrointestinali
- Effetti sul metabolismo del tessuto adiposo
- Interazione con il microbiota intestinale
- Effetti sulla risposta immunitaria innata

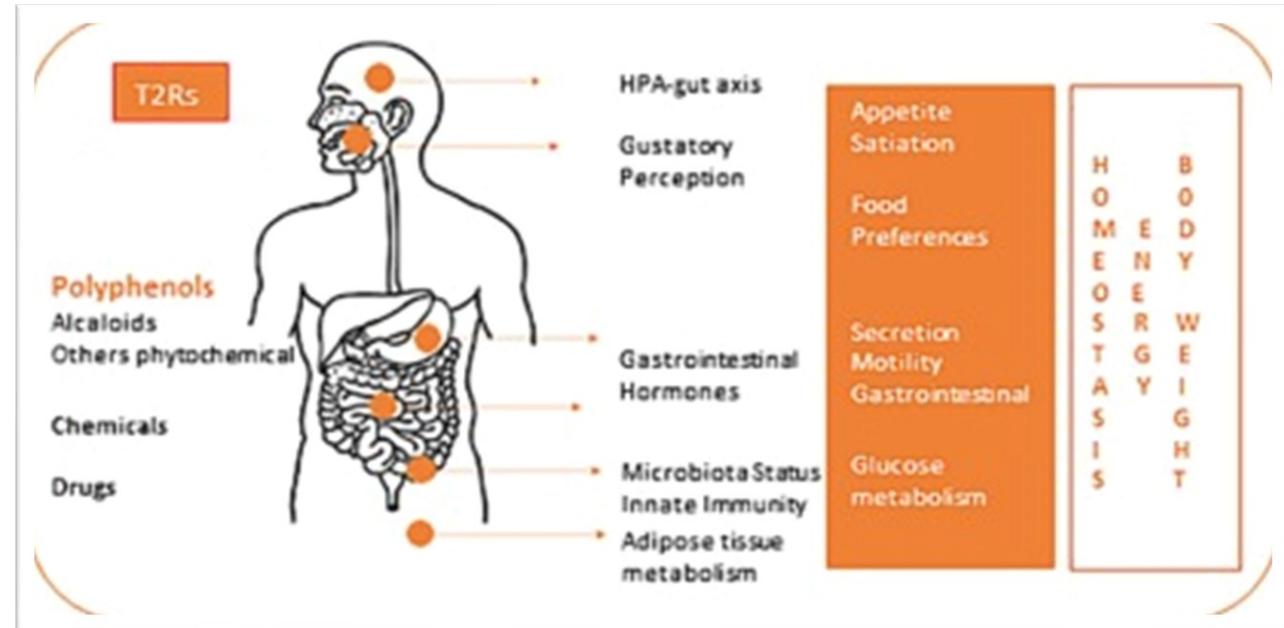


Immagine acquisita da ScienceDirect

EFFETTI NELL'ASSE INTESTINO-CERVELLO

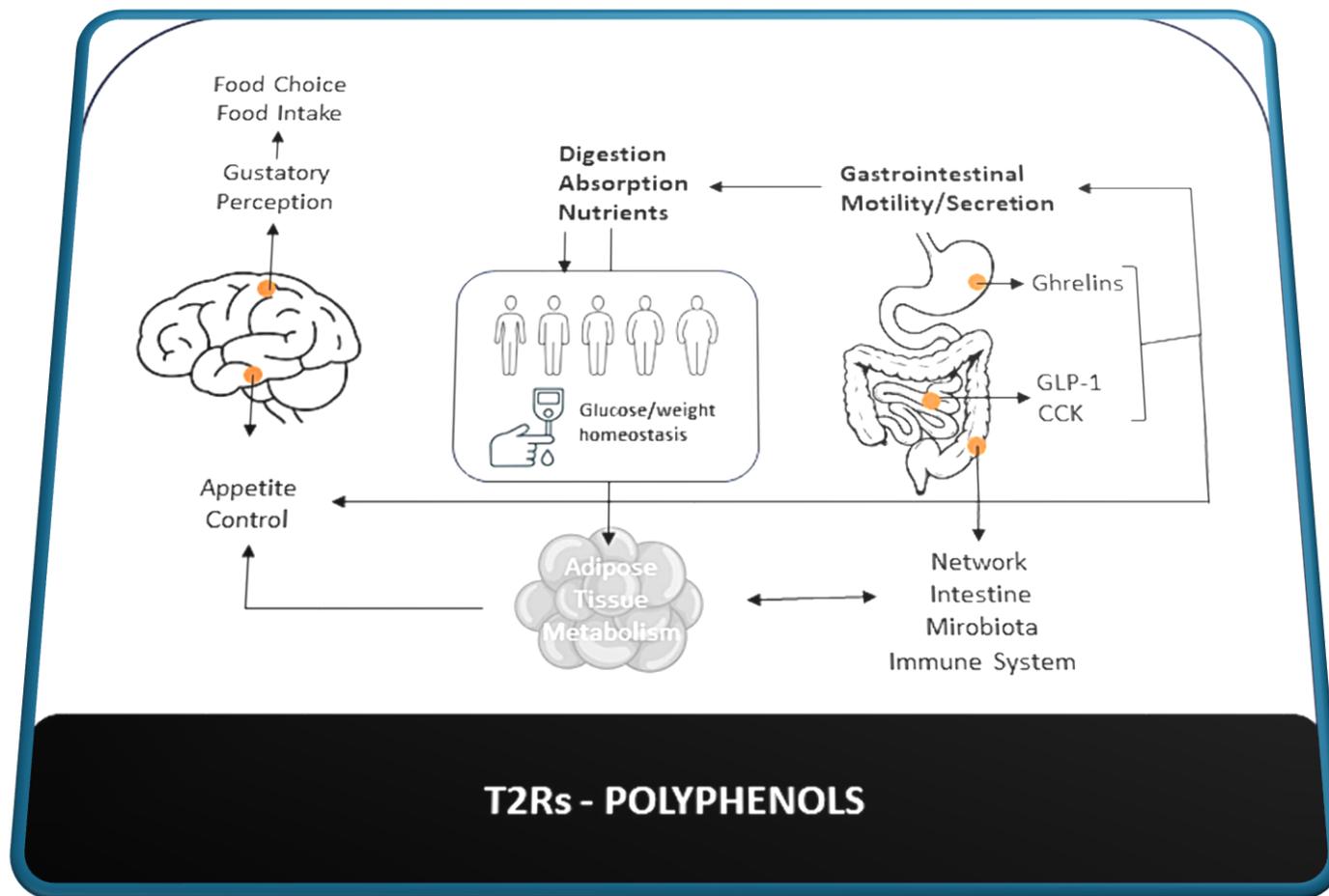


Immagine acquisita da ScienceDirect

- T2R espressi nell'ipotalamo, tronco encefalico e corteccia.
- La somministrazione di chinino aumenta l'attività cerebrale nell'ipotalamo e negli hot spot edonici, genera un rilascio alterato dell'ormone grelina e una conseguente diminuzione dell'assunzione di cibo edonico.
- Chinino, come altri polifenoli, può raggiungere il liquor e si studia un possibile effetto diretto sull'asse.
- Altri polifenoli importanti che modulano l'asse intestino-cervello sono il resveratrolo (modula anche il rilascio di interleuchina) e l'acido ferulico.

INFLUENZA SUL RILASCIO DI ORMONI GASTROINTESTINALI

Produzione di **grelina** e motilina modulata dalla presenza intragastrica di molecole come il chinino.

Greline principale ormone oressigenico periferico e alcuni polifenoli stimolano la sua secrezione tramite il recettore T2R14.

- Trattamento a breve termine con flavonoidi → Aumenta secrezione grelina
- Trattamento a lungo termine con flavonoidi → Inibizione secrezione grelina

Fame e senso di sazietà

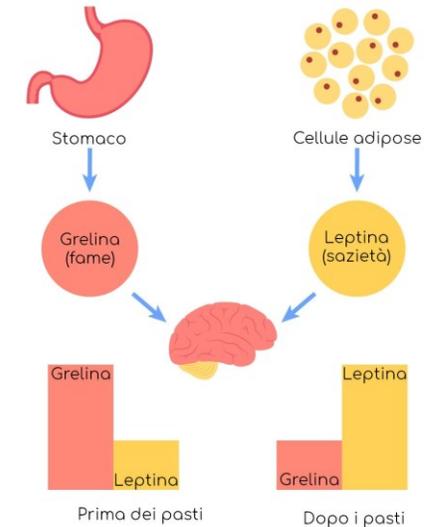


Immagine acquisita da «The Wom Healthy»

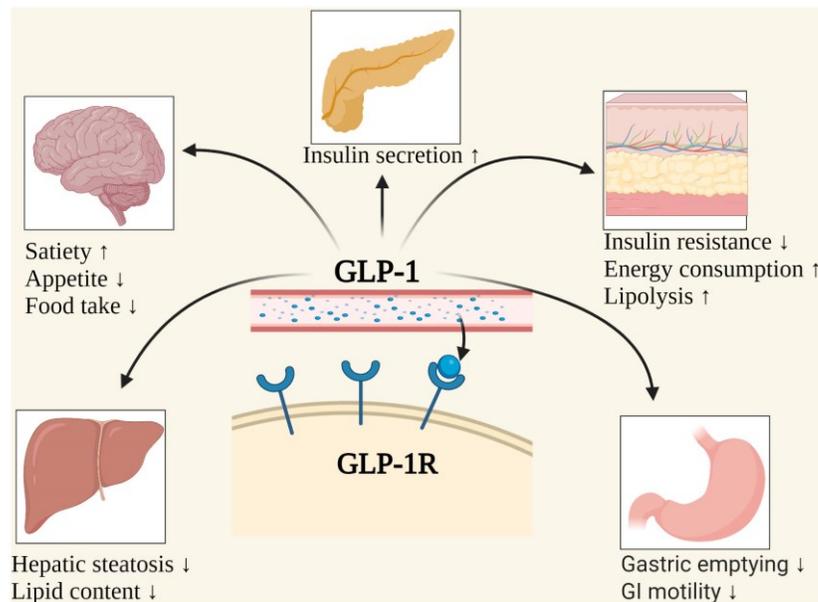


Immagine acquisita da «Frontiers»

- Agonisti del **GLP-1** utilizzati per il trattamento del diabete e obesità.
- Composti amari in preparati antidiabetici interagiscono con T2R5 e T2R8 nelle cellule endocrine per rilasciare GLP-1.
- Anche l'interazione specifica ligando-T2R9 aumenta la secrezione di GLP-1 e un conseguente rilascio di insulina.

EFFETTI SUL METABOLISMO DEL TESSUTO ADIPOSO

- ❖ Ipertrofia adipociti → Resistenza all'insulina
- ❖ La sovraespressione di T2R126 nei pre-adipociti 3T3-L1 diminuisce l'accumulo di grasso e riduce l'espressione dei geni adipogenici.
- ❖ Epicatechina, ligando di T2R126, induce la differenziazione degli adipociti nei topi; inoltre TAS2R38 è coinvolto nei processi di differenziazione e delipidazione.

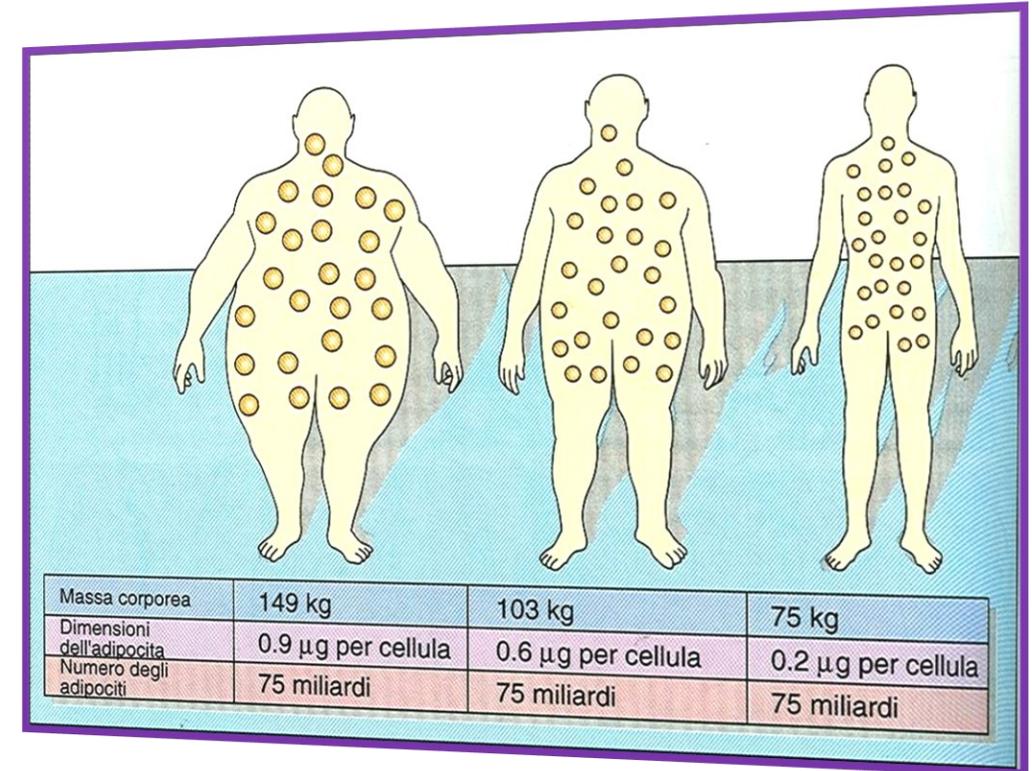


Immagine acquisita da StefanoMosca.it

INTERAZIONE T2Rs-MICROBIOTA

Diete ricche di grassi → microbiota intestinale cambia → modifica dell'espressione dei T2R → immunità innata e metabolismo alterati



Agonisti di T2R alterano l'espressione di peptidi antimicrobici, proteine del muco e citochinine che fanno parte della risposta immunitaria innata di tipo 2.



T2R10 come potenziale bersaglio per alterare il rilascio di peptidi antimicrobici nell'intestino umano.



T2R coinvolti nella chemiorecezione intestinale potrebbero essere bersaglio per il trattamento di malattie con disturbi del microbiota.



Immagine acquisita da «affideacdc»



CONCLUSIONI

- Composti amari influenzano la perdita di ormoni, appetito e assunzione di cibo.
- Definire la prevalenza dei polimorfismi dei T2R e dei fenotipi del gusto nei pazienti diabetici/obesi potrebbe aiutare i medici a prevedere il decorso della malattia e facilitare le decisioni terapeutiche.
- Polifenoli nel trattamento per la perdita di peso con un approccio semplice e non invasivo.
- Attivazione di alcuni T2R migliora la secrezione di insulina e il rilascio di acidi biliari, portando a risultati metabolici con un migliore controllo del glucosio e del peso corporeo.

SITOGRAFIA

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://www.sciencedirect.com/>
- <https://www.frontiersin.org/>
- <https://healthy.thewom.it/ricerca/?cs=diabete+di+tipo+2>