



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**Corso di Laurea
Scienze biologiche**

**Modificazioni della sensibilità gustativa nei pazienti oncologici:
un metodo per la valutazione della disgeusia**

**Modifications of taste sensitivity in cancer patients: a method
for the evaluations of dysgeusia**

Tesi di Laurea di:

Galizi Chiara

Docente Referente

Chiar.mo Prof.

Fabri Mara

Sessione estiva 2024

Anno Accademico 2023/2024



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di laurea triennale in Scienze Biologiche

***Modificazioni della sensibilità gustativa nei pazienti oncologici:
un metodo per la valutazione della disgeusia***

***Modifications of taste sensitivity in cancer patients:
a method for the evaluations of dysgeusia***

Docente referente:
Fabri Mara

Tesi di Laurea di:
Galizi Chiara

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Sessione Estiva 2024

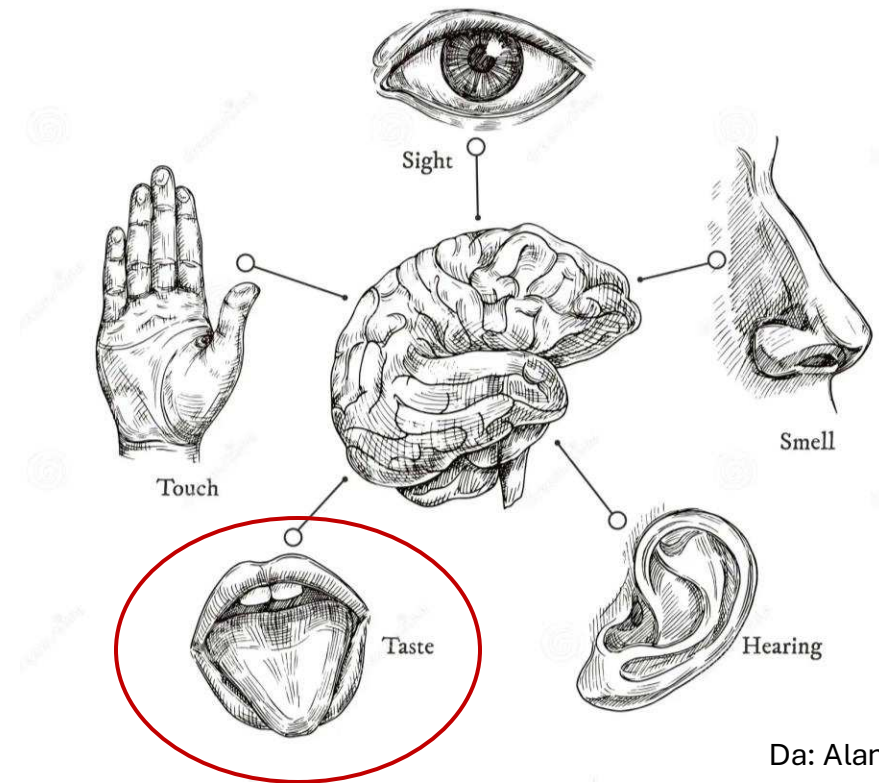
INTRODUZIONE

SENSO DEL GUSTO: forma di **chemocezione**, insieme all'olfatto

La *chemocezione* è, dal punto di vista evolutivo, una delle modalità sensoriali più antiche. La ritroviamo, infatti, in batteri unicellulari, i quali la utilizzano per esplorare l'ambiente circostante, e in animali privi di un sistema nervoso organizzato, dove è legata sia all'alimentazione che alla riproduzione.

Il gusto interagisce con gli altri sensi, in special modo con l'olfatto, per fornirci una percezione la più completa possibile. Quello che definiamo "gusto del cibo" dipende anche dall'odore.

Senza il caratteristico odore, la cannella avrebbe un sapore solo vagamente dolce mentre caffè e menta piperita sarebbero aspri.



Da: Alamy

INTRODUZIONE

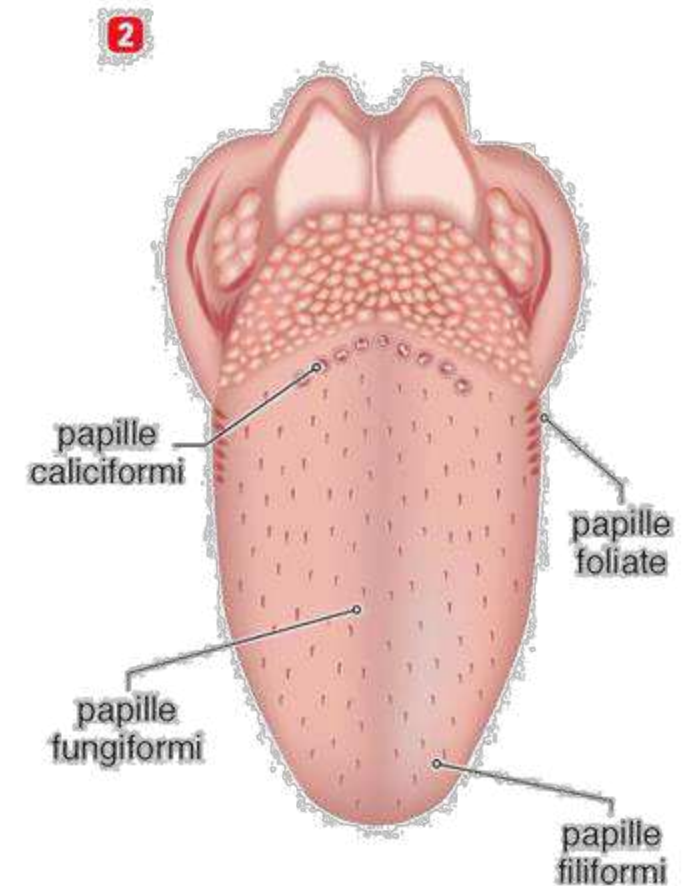
PERCEZIONE GUSTATIVA: stimolazione chimica delle cellule sensoriali contenute in circa 4000 **bottoni gustativi** (principalmente localizzati nella lingua, ma se ne ritrovano anche, in numero ridotto, all'interno delle guance, nel palato molle, faringe e epiglottide).

Rigonfiamenti visibili sulla lingua → **non** sono bottoni gustativi ma tipi diversi di papille linguali

- I. Papille filiformi**-prive di calici gustativi. Sono le più abbondanti nella lingua umana ma, data l'assenza dei calici, non hanno funzione gustativa (sono tuttavia innervate e partecipano dunque alla percezione della consistenza del cibo). La ruvidità della superficie della lingua di alcuni mammiferi è dovuta alla presenza di tali protrusioni filiformi, le quali sono coinvolte nella pulizia della pelliccia.
- II. Papille foliate**-formano creste parallele ai lati della lingua, nelle vicinanze dei denti molari e premolari, dove avviene la maggior parte della masticazione e dove, quindi, vengono rilasciate più molecole coinvolte nella percezione gustativa.
- III. Papille fungiformi**-diffuse, ma concentrate sulla punta e sui lati della lingua.
- IV. Papille vallate**-di grandi dimensioni; formano una V a livello della lingua posteriore. Presenti in numero limitato (da 7 a 12) ma qui è contenuta la maggior parte dei calici gustativi.

I calici gustativi, nonostante la loro diversa localizzazione, condividono la medesima struttura di base.

→ costituiti da 50 a 150 cellule di tre tipi: cellule gustative, di sostegno e cellule basali.



Da: Diginsegno, MondoScienza

INTRODUZIONE

CELLULE GUSTATIVE: hanno una caratteristica forma a banana e un ciuffo di microvilli apicali (**pelì gustativi**) i quali fungono da recettori di superficie per le molecole gustative.

I peli si proiettano in una cavità denominata **poro gustativo** che si apre sulla superficie epiteliale della lingua. Tali cellule sono di natura epiteliale (no neuroni) ma contraggono sinapsi con le fibre nervose sensitive e sono caratterizzate dalla presenza di vescicole sinaptiche per il rilascio dei neurotrasmettitori.

CELLULE BASALI: cellule staminali che, moltiplicandosi, rimpiazzano le cellule gustative morte (ciclo vitale 7-10 giorni circa)

CELLULE DI SOSTEGNO: pur assomigliando strutturalmente alle c. gustative, sono prive di peli gustativi e di vescicole sinaptiche (e dunque di funzione sensitiva)

I recettori gustativi sono localizzati principalmente sulla superficie linguale, ma sono riscontrabili anche in altre regioni della cavità orale, come per esempio a livello del palato.

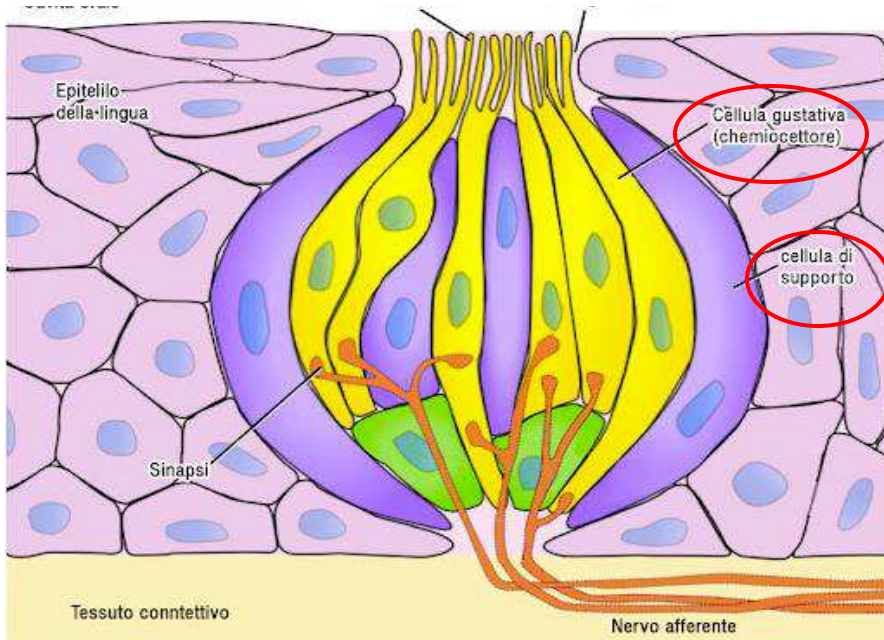
SALIVA - le molecole gustative, rilasciate nel cavo orale a seguito della masticazione, vengono riconosciute e legate dai recettori delle cellule gustative solo dopo che si sono disciolte nella saliva e nel muco orale. Una volta avvenuto questo riconoscimento **recettore-ligando** si attiva la cascata di trasduzione del segnale che culmina con il rilascio di messaggeri chimici (neurotrasmettitori) dalla cellula gustativa.

Tali segnali chimici attivano i neuroni sensoriali primari (neuroni gustativi) i cui assoni decorrono attraverso i **nervi cranici VII, IX e X** fino al midollo allungato, dove stabiliscono sinapsi. Da qui l'informazione sensoriale prosegue attraverso il talamo verso la corteccia gustativa, situata nella regione corticale profonda detta **insula**, dove viene interpretata.

NERVO FACIALE (VII nervo cranico): raccoglie input sensitivi dai calici gustativi dei due terzi anteriori della lingua

NERVO GLOSSOFARINGEO (IX): dal terzo posteriore della lingua

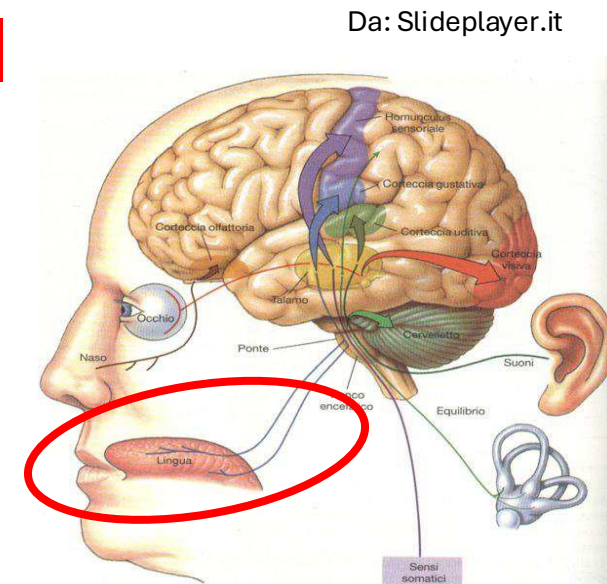
NERVO VAGO (X): dai calici gustativi della faringe, palato e dell'epiglottide



Da: Superagatoide

VIE SENSORIALI

1. via olfattiva
2. via ottica
3. via acustica
4. via vestibolare
5. via gustativa
6. Vie della sensibilità somatica



INTRODUZIONE

I 5 SAPORI FONDAMENTALI DEL GUSTO



DOLCE, ACIDO, SALATO, AMARO, UMAMI



Ognuna di queste cinque sensazioni gustative è associata a uno specifico processo fisiologico:


- ❖ **Acido:** dato dalla presenza di ioni H^+
- ❖ **Salato:** dalla presenza di ioni Na^+
- ❖ **Amaro, dolce e umami:** legate alla presenza di molecole organiche

La percezione del gusto è di fondamentale importanza per la qualità della vita.

I pazienti oncologici sotto terapia (chemioterapia, radioterapia e/o entrambe) manifestano frequentemente (circa il 50-70%) alterazioni della percezione gustativa, anche in assenza di ulteriori sintomi gastrointestinali.

SCOPO DELLO STUDIO

DISGEUSIA - condizione che, se presente nel paziente oncologico, è associata ad una maggiore mortalità causata da un carente apporto nutritivo e perdita di peso, i quali conducono anche a una minore risposta immunitaria.

VALUTAZIONE DELLA DISGEUSIA  tramite un metodo di semplice attuazione ed economico: ciò permette una valutazione immediata e un intervento personalizzato volto a limitare la perdita di peso del paziente sottoposto a terapia oncologica.

METODO DI STUDIO

Dettagli dello studio

POPOLAZIONI STUDIATE

-45 pazienti oncologici (18 maschi e 27 femmine)=
gruppo di studio

-32 soggetti sani (14 maschi e 18 femmine)=
gruppo di controllo

-tutti i pazienti hanno effettuato pulizia orale con
collutorio e bicarbonato 3-4 volte al giorno durante
il trattamento chemioterapico

-assenza di mucositi

Caratteristiche cliniche dei partecipanti

	Cancer patients (N= 45)	Historic control (N= 32)
Age (years), mean (SD)	51.4 ± 13.7	48.7 ± 9.4
Sex, no. (%)		
Men	18 (40%)	14 (44%)
Women	27 (60%)	18 (56%)
Body mass index (kg/m ²)	24.7 ± 3.1	22.9 ± 3.9
Cancer site		
Breast	17	
Colonrectal	10	
Gastroesophageal	3	
Pancreatic	5	
Lung	3	
Genitourinary tract	5	
Other Cancer	2	
Treatment		
5-Fluoruracil (5-FU)	15	
Cisplatin	18	
Taxane-based CT(chemotherapy)	10	
Other CT	2	

METODO DI STUDIO

La percezione gustativa è stata analizzata tramite il «**taste strips test**»: applicazione sui due terzi posteriori della lingua (sinistra e destra) di strisce di carta impregnate con una soluzione caratterizzante ciascuno dei quattro gusti in quattro diverse concentrazioni (Tabella 2). Per l'analisi della percezione del grasso è stato invece adoperato **olio di colza**, quasi inodore e insapore.

-ACQUA DEIONIZZATA= usata negli intervalli per evitare contaminazioni gustative nel cavo orale e come stimolo neutro.

-ACQUA DISTILLATA= per la preparazione delle soluzioni, come solvente.

I soggetti non avevano consumato cibo e bibite (ad esclusione di acqua naturale) un'ora prima del test.

I soggetti dovevano identificare il gusto scegliendo da una lista che include otto descrizioni:

"dolce – salato – acido – amaro – acqua – grasso – niente – non lo so"

Durata del test : circa 20 minuti

ANALISI STATISTICA

Sono stati utilizzati:

-test ANOVA

-test Tukey's post hoc per analizzare le differenze inter-gruppo.

-Test ANOVA a due vie per analizzare gli effetti del genere, tipo di stimolazione e presenza di patologie riguardanti la sensibilità gustativa.

Determinazione del numero di risposte giuste in funzione delle caratteristiche dello stimolo (gusto, concentrazione, lato della stimolazione) e delle caratteristiche fisiologiche (età e genere) e patologiche del soggetto.

Caratteristiche dello stimolo gustativo

Table 2 Characteristics of taste stimuli

Da: Pugnali et al., 2019

Stimulus	Substance	Concentration
Sweet	Sucrose	<ul style="list-style-type: none">• 0.05 g/ml• 0.1 g/ml• 0.2 g/ml• 0.4 g/ml
Salty	Sodium chloride	<ul style="list-style-type: none">• 0.016 g/ml• 0.04 g/ml• 0.1 g/ml• 0.25 g/ml
Bitter	Quinine hydrochloride	<ul style="list-style-type: none">• 0.0004 g/ml• 0.0009 g/ml• 0.0024 g/ml• 0.006 g/ml
Sour	Citric acid	<ul style="list-style-type: none">• 0.05 g/ml• 0.09 g/ml• 0.165 g/ml• 0.3 g/ml
Fat	Rape oil	Pure
Neutral	Deionized water	Pure

RISULTATI

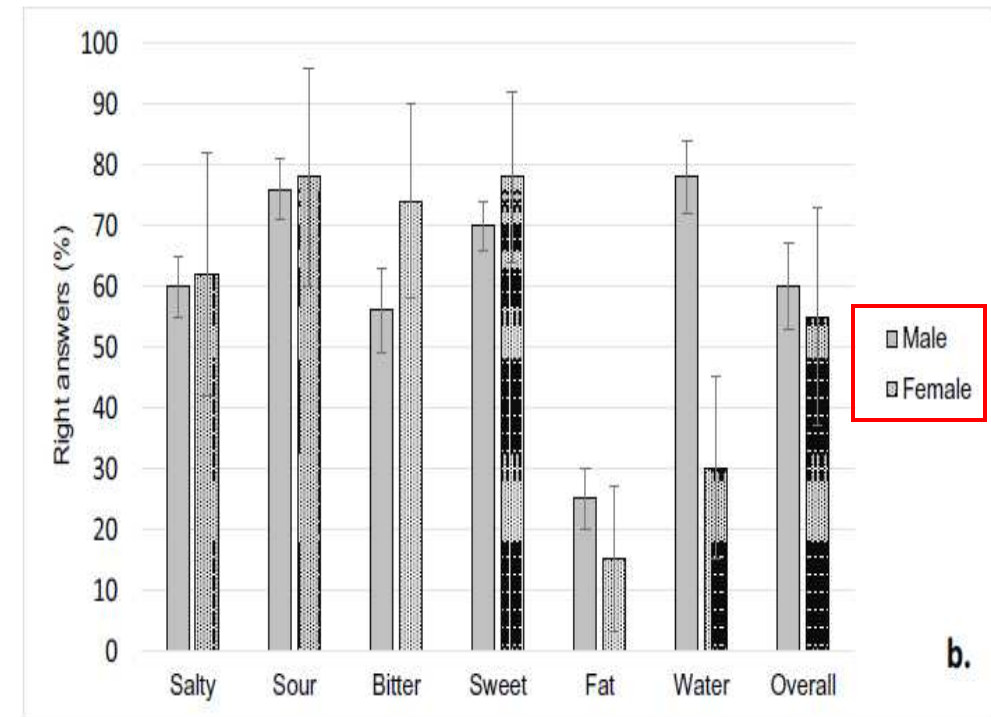
GRUPPO DI CONTROLLO

Nel gruppo di controllo l'analisi statistica ha evidenziato che:

-Le femmine hanno una maggiore sensibilità per quanto riguarda i quattro gusti base (salato, acido, amaro e dolce); grasso e acqua sono stati invece percepiti meglio dal sesso maschile.

-In tutti I soggetti di controllo la percezione dei quattro gusti base è significativamente migliore rispetto a quella di grasso ($p < 0.001$) e acqua ($p < 0.05$).

Fig. 2 Interaction between type of stimulation and gender. **a** Significant main effect for type of stimulation, $F(5,186) = 15,228$, $p < 0.001$, and no significant main effect for the gender factor $F(1,186) = 1.534$, $p > 0.05$. **b** Significant interaction between gender and type of stimulation, $F(5,186) = 5.074$, $p < 0.001$



RISULTATI

PAZIENTI

L'analisi statistica ha evidenziato una percezione significativamente migliore del gusto acido rispetto al salato ($p < 0.001$) e non significativa rispetto ai gusti dolce e amaro.

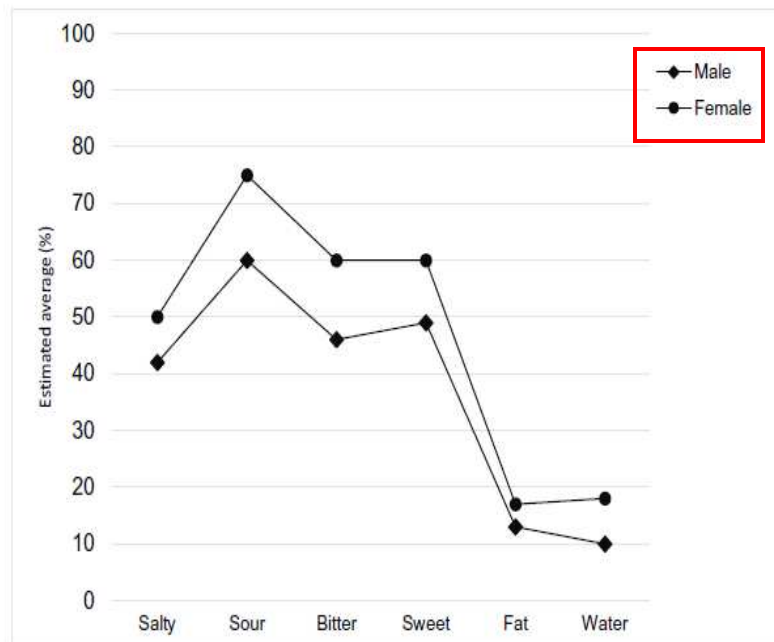
Anche nei pazienti, la percezione dei quattro gusti primari si mostra significativamente migliore rispetto a quella del grasso ($p < 0.001$) e dell'acqua ($p < 0.001$).

Viene messa in evidenza una relazione significativa con il tipo di stimolazione ($p < 0.001$) e con il genere del paziente ($p < 0.01$).

1178

Support Care Cancer (2020) 28:1173–1181

Fig. 3 A two-way ANOVA conducted on percentage of correct answers among patients, with type of stimulation and gender



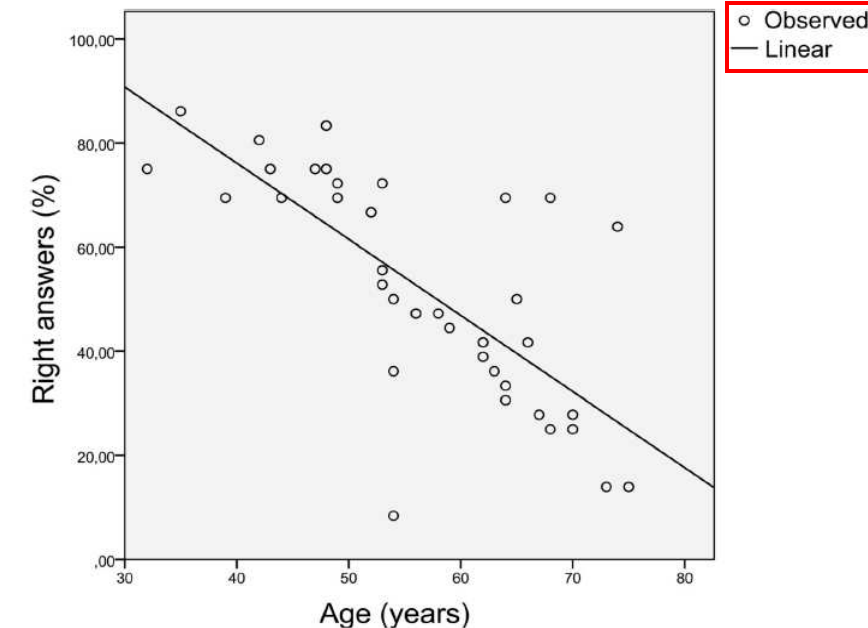
Viene evidenziata una riduzione della capacità percettiva del gusto in base all'età più marcata nei pazienti oncologici rispetto al gruppo di controllo (effetti della chemioterapia sulle funzioni cognitive e sull'attività cerebrale del paziente).



Support Care Cancer (2020) 28:1173–1181

1179

Fig. 4 Correlation age–taste sensitivity: a simple linear regression calculated to predict taste sensitivity based on age in patients $F(1,43) = 48.225, p < 0.001; R = -0.727$



RISULTATI

GRUPPO DI CONTROLLO E PAZIENTI

Il test evidenzia una relazione significativa con il gruppo di appartenenza ($p < 0.001$) e il tipo di stimolazione ($p < 0.001$), ma non con il genere ($p > 0.05$)

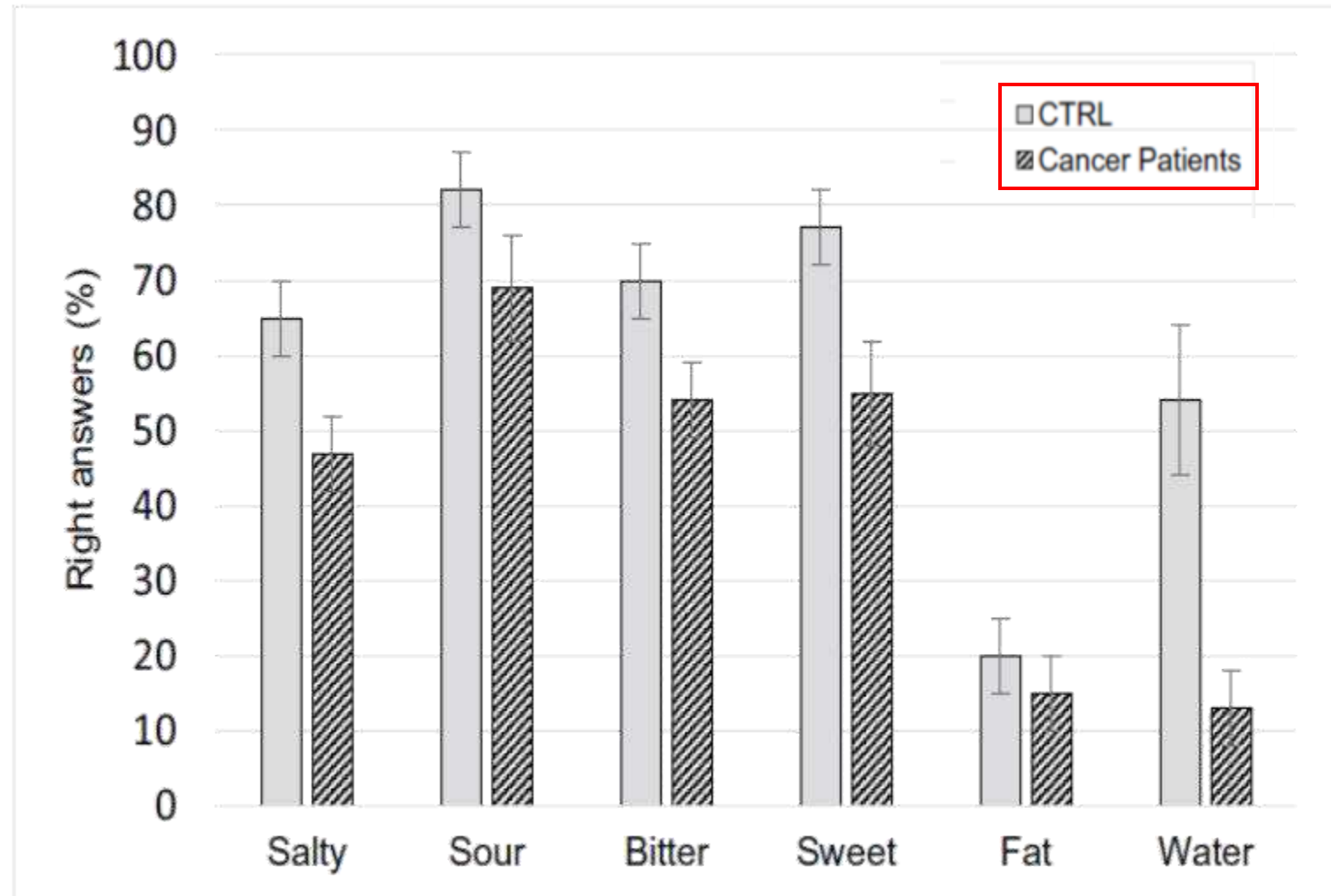


Fig. 1 Difference in taste sensitivity between patients undergoing chemotherapy and historic control group


CONCLUSIONI

Questo semplice ed immediato test permette di valutare la presenza e l'entità della disgeusia in pazienti oncologici, con possibilità quindi di migliorare il loro stato di salute tramite somministrazione di un piano dietetico personalizzato.

Ciò permette di evitare il raggiungimento di uno stato di malnutrizione e carenza di energia tali da aggravare gli effetti collaterali del trattamento chemioterapico. Riduzione dell'appetenza, dell'apporto energetico e, di conseguenza, del tono muscolare possono infatti ridurre le possibilità di guarigione del paziente.

Il piano alimentare da presentare al paziente deve tener conto anche di altri fattori quali colore del cibo, consistenza, odore che potrebbero rendere l'alimento inappetibile al soggetto. Sono frequenti casi di pazienti con difficoltà a masticare e deglutire (i quali prediligono dunque consistenze liquide) ma anche con manifestazioni ricorrenti di nausea (in questi casi vengono invece preferite preparazioni in polvere).

Molto importante è stata la scoperta della **ridotta percezione dell'acqua** (più pronunciata nei maschi) : questo potrebbe condurre il paziente oncologico verso uno stato di disidratazione via via crescente. Ciò andrebbe a costituire un serio problema durante la somministrazione del trattamento chemioterapico.



I pazienti affermavano di percepire un sapore amaro a seguito dell'ingestione dell'acqua

LIMITI DEL TEST

Il test ha permesso lo studio di una popolazione **eterogenea** per quanto riguarda il tipo di cancro e di trattamento chemioterapico ricevuto. Non si è tuttavia considerata a sufficienza la condizione di salute orale del paziente: è stata accertata l'assenza di mucositi ma non quella di altre patologie in grado di influenzare significativamente i risultati, come ad esempio disordini della salivazione.

Sarebbe inoltre opportuno effettuare il test prima, durante e dopo il trattamento chemioterapico, in modo da ottenere risultati i più completi possibile.

Sono necessarie ulteriori ricerche volte allo studio della frequenza e durata di tali alterazioni percettive e sul loro impatto sulla salute del paziente (correlazione modificazione sensitiva, consumo alimentare e malnutrizione).

A tal fine, i pazienti oggetto di studio dovrebbero costituire una popolazione **omogenea** per tipo di cancro e trattamento, e sarà necessario somministrare precise linee guida per la gestione della loro alimentazione.

RIASSUNTO

Il 50-70% dei pazienti oncologici manifesta alterazioni a livello della percezione gustativa. Questo può condurre ad un carente apporto nutritivo e/o malnutrizione i quali limitano la possibilità di guarigione del soggetto, tramite inappetenza e conseguente perdita del tono muscolare.

Lo studio mostrato ha come obiettivo quello di analizzare l'alterazione gustativa di pazienti oncologici, mediante la partecipazione di una seconda popolazione costituita da soggetti sani, anche in relazione con il genere.

Attraverso un semplice metodo denominato taste strips test, è stato possibile analizzare tale alterazione confrontando pazienti oncologici (n=45) sotto trattamento con soggetti sani (n=32). Sono state adoperate striscioline di carta imbevute con differenti sostanze in quattro concentrazioni diverse (una per ognuno dei quattro gusti primari), acqua e olio di colza per valutare, invece, la percezione del grasso.

Dopo averle posizionate sulla lingua dei partecipanti, è stato chiesto loro di identificare il gusto scegliendo da una lista comprendente otto descrizioni (dolce, amaro, salato, acido, grasso, acqua, niente, non lo so).

Tale test ha evidenziato una differenza significativa nella percezione gustativa tra pazienti e gruppo di controllo (come dimostrato anche da precedenti studi simili), con le femmine caratterizzate da maggiore capacità percettiva rispetto ai maschi in entrambi i gruppi analizzati.

Ciò suggerisce un'interazione tra gruppo di appartenenza e genere del soggetto.

Valutare tramite un metodo economico e di semplice applicazione la presenza e l'entità della disgeusia è di fondamentale importanza per migliorare la qualità della vita (QoL) del paziente e, di conseguenza, favorire il processo di guarigione.

Alterazioni a carico della percezione gustativa influenzano, infatti, le preferenze alimentari e l'appetito del paziente: comprendere l'entità del contributo di ogni singolo gusto potrebbe aiutare nella stesura di linee guida future personalizzate volte al miglioramento della QoL del paziente oncologico.