

Non si vive di solo pane !

LATTI E.....

Luigi Greco e Rossella Negri

European laboratory for Food Induced Diseases

–UNINA - Federico II –

Napoli

Napoli

2020

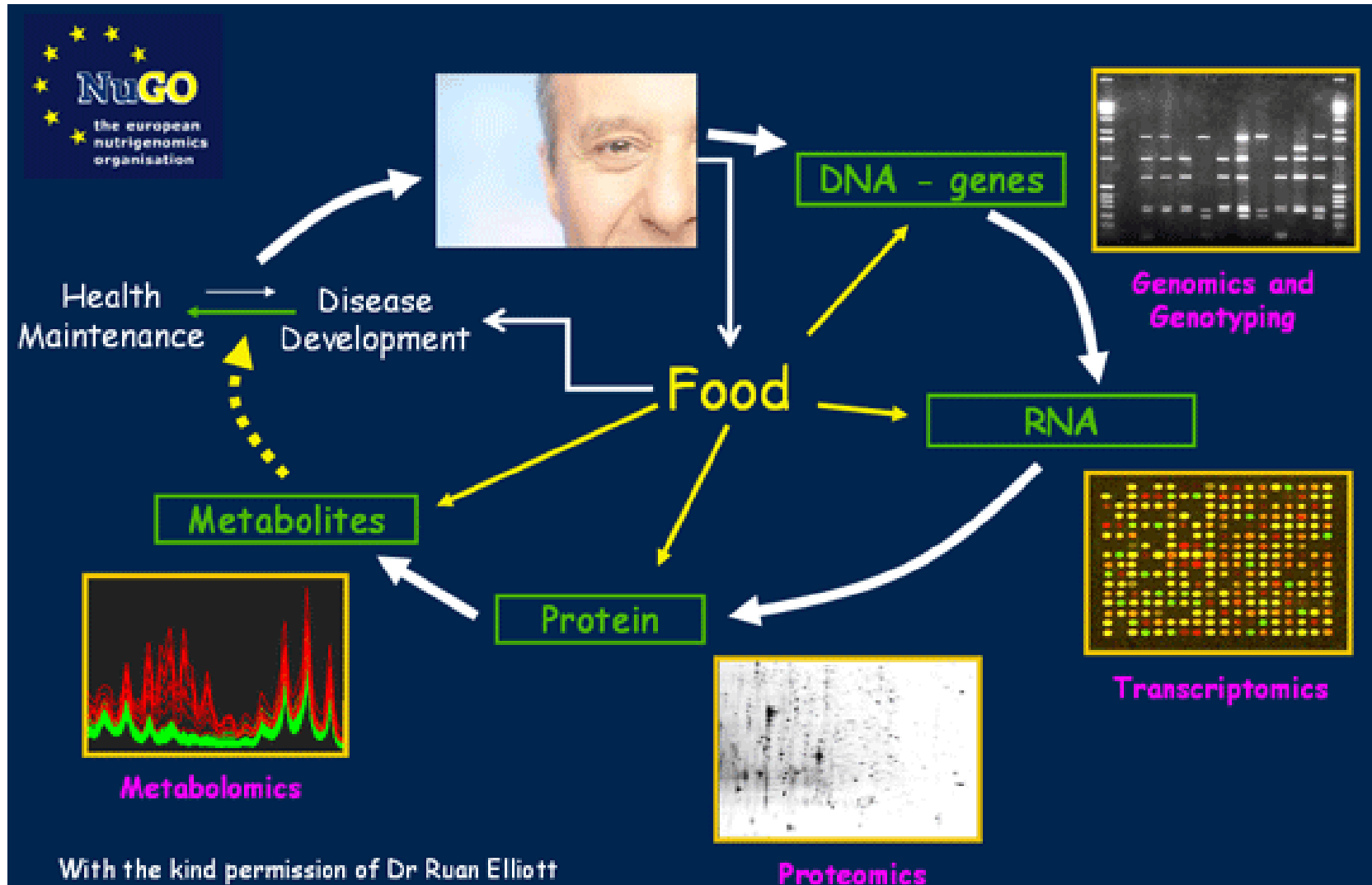
Noi modifichiamo il cibo , ma il
cibo ci modifica !



C'è una nuova Scienza

La Nutrigenomica!

The European Nutrigenomics Organisation linking genomics, nutrition and health research che ha permesso lo svolgimento di diverse linee di ricerca è [NUGO](#) e per saperne di piu' ecco il [sito](#)



Cos'è la Nutrigenomica ?

- La scienza che esplora la relazione tra gli alimenti ed il complesso sistema di risposta a ciascuna molecola in essi contenuta , studia :
- i recettori delle molecole alimentari
- I sistemi di riconoscimento e segnalazione di ingresso di nutrienti
- Le modifiche sull'espressione dei geni indotte da alimenti
- Il significato dei 'non nutrienti'

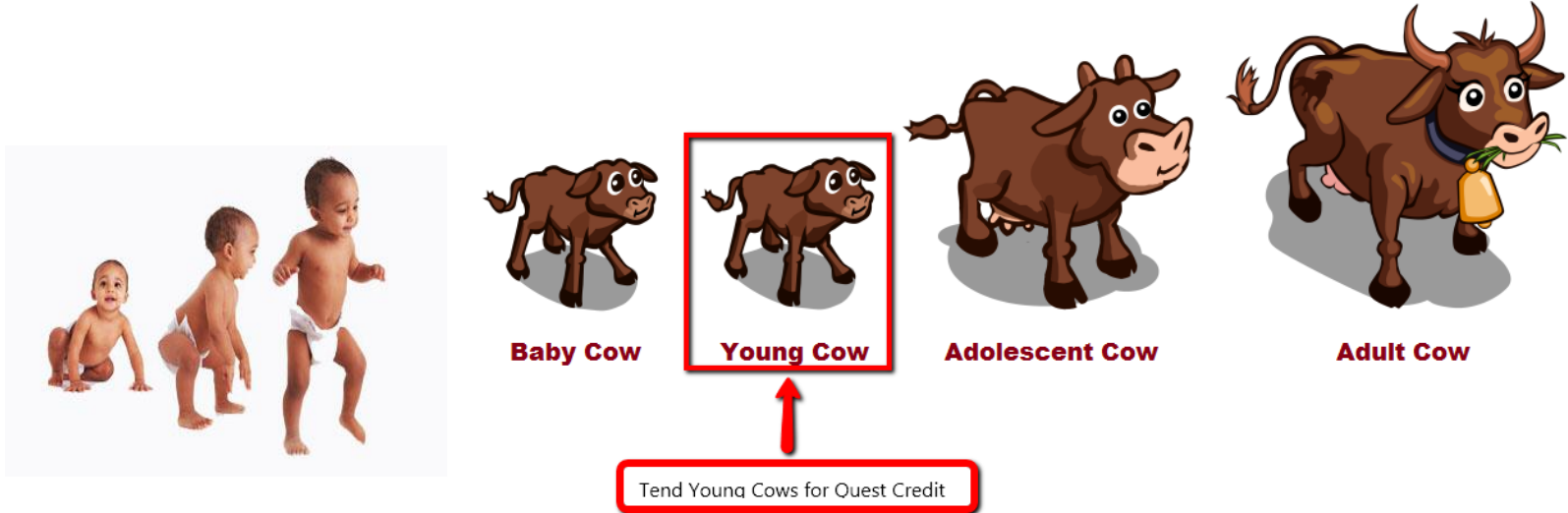
Dai primi giorni ci nutriamo di latte : analizziamo dunque cosa inducono le molecole contenute nel latte

Ecco un lavoro 'rivoluzionario' sul latte !

Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth

Bodo C Melnik^{1*}, Swen Malte John¹ and Gerd Schmitz² Melnik et al.
Nutrition Journal 2013, 12:103

A ciascuno il suo !

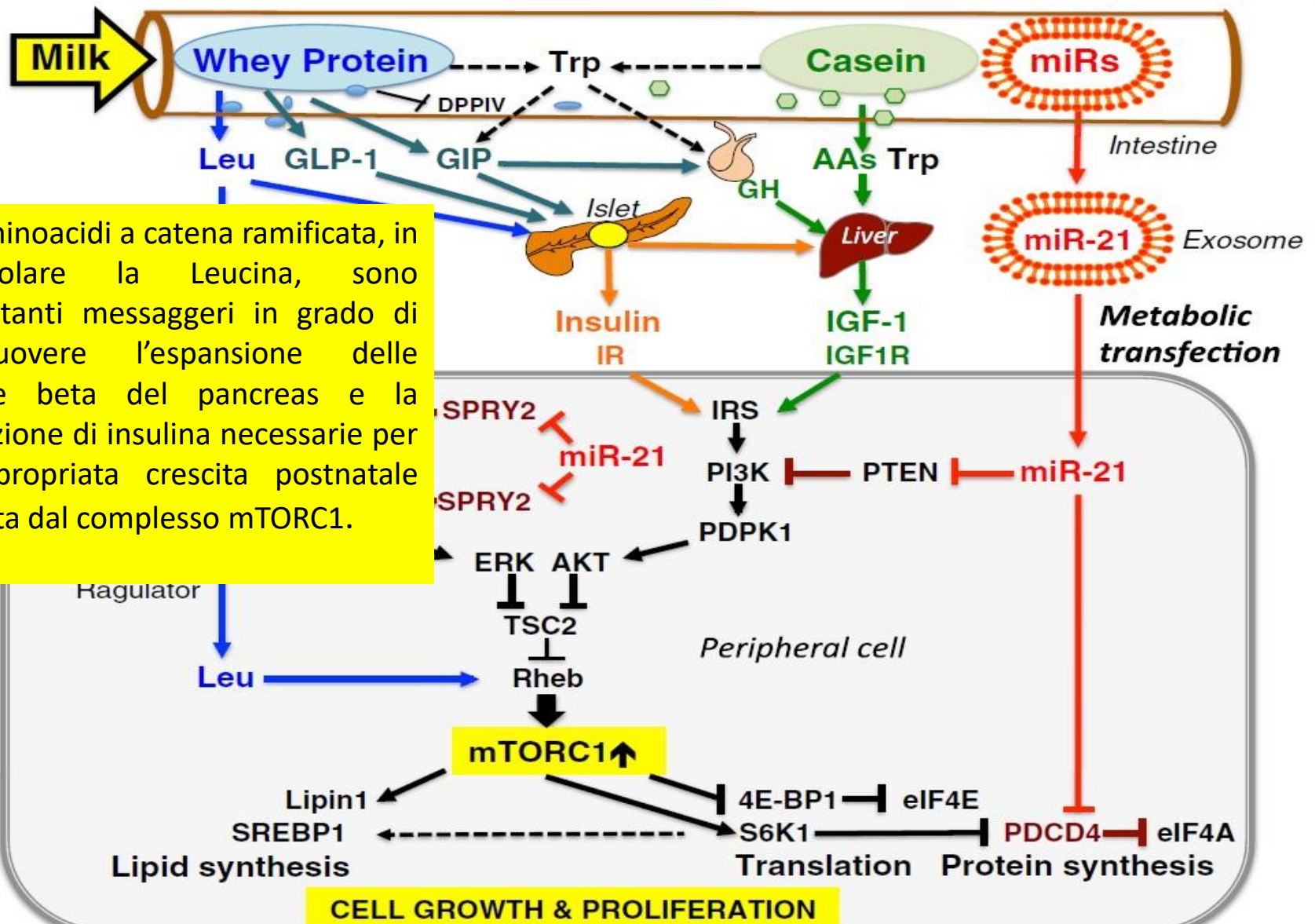


il Bimbo cresce
20 grams/day

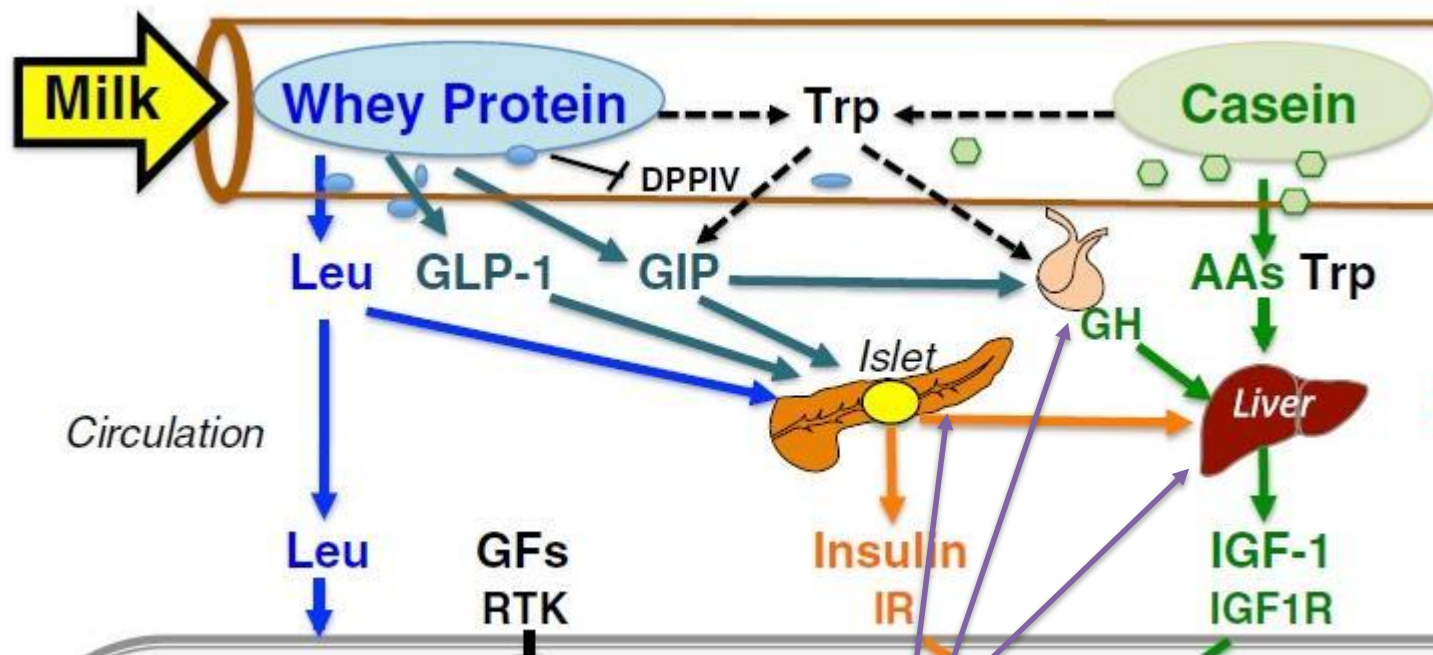
il Vitellino cresce
400 grams/day

La funzione fondamentale del latte è quella di promuovere la crescita, assicurando una programmazione metabolica specifica per ciascuna specie.

Il latte contiene molti aminoacidi liberi che non hanno una funzione energetica, bensì di stimolazione



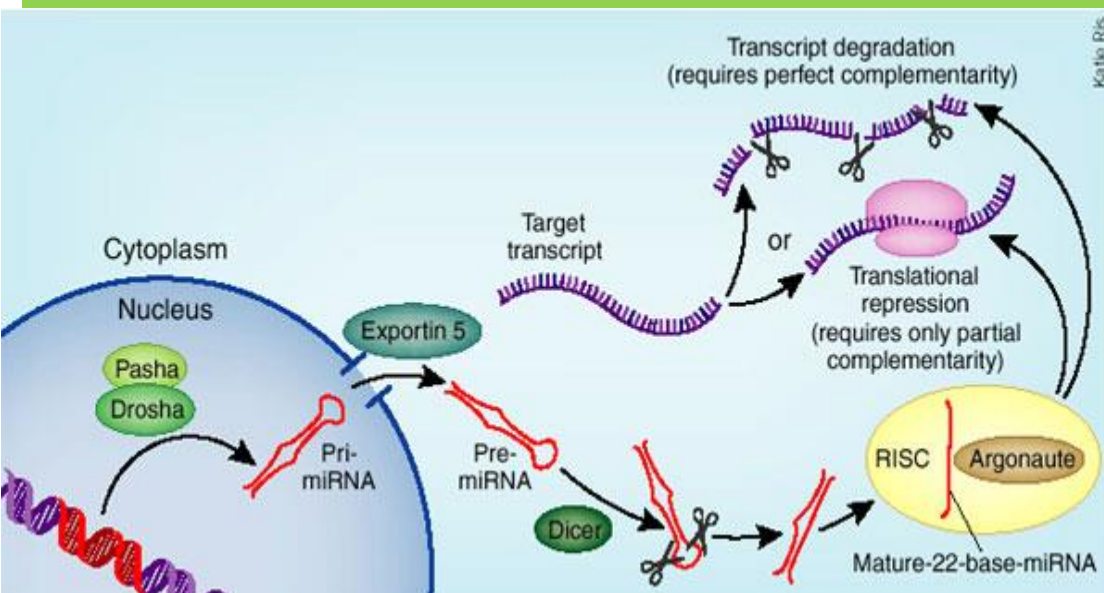
Gli aminoacidi a catena ramificata, in particolare la Leucina, sono importanti messaggeri in grado di promuovere l'espansione delle cellule beta del pancreas e la secrezione di insulina necessarie per un'appropriata crescita postnatale guidata dal complesso mTORC1.



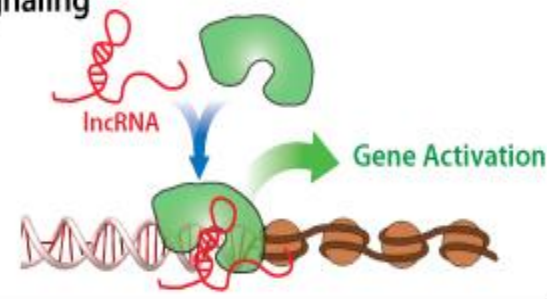
Gli aminoacidi derivati dal latte incrementano l'attività di:

- ipofisi (secrezione del GH),
- fegato (secrezione di IGF-1),
- cellule beta del pancreas (secrezione di insulina),
- cellule enteroendocrine intestinali K (secrezione di GIP) ed L (secrezione di GLP-1).

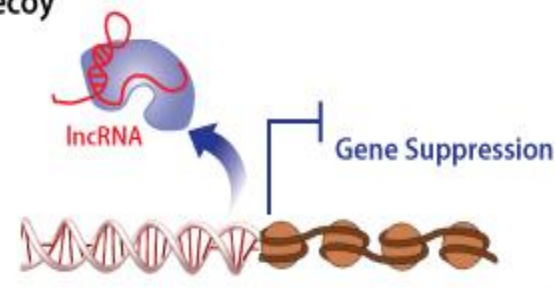
Il Latte contiene molto RNA 'libero' che non codifica proteine



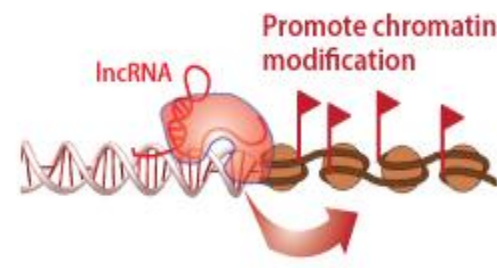
I. Signaling



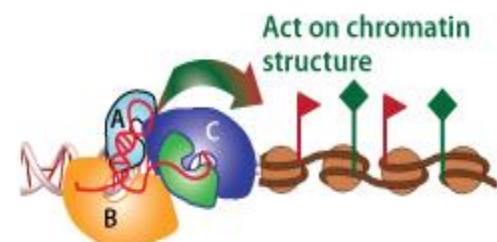
II. Decoy



III. Guides

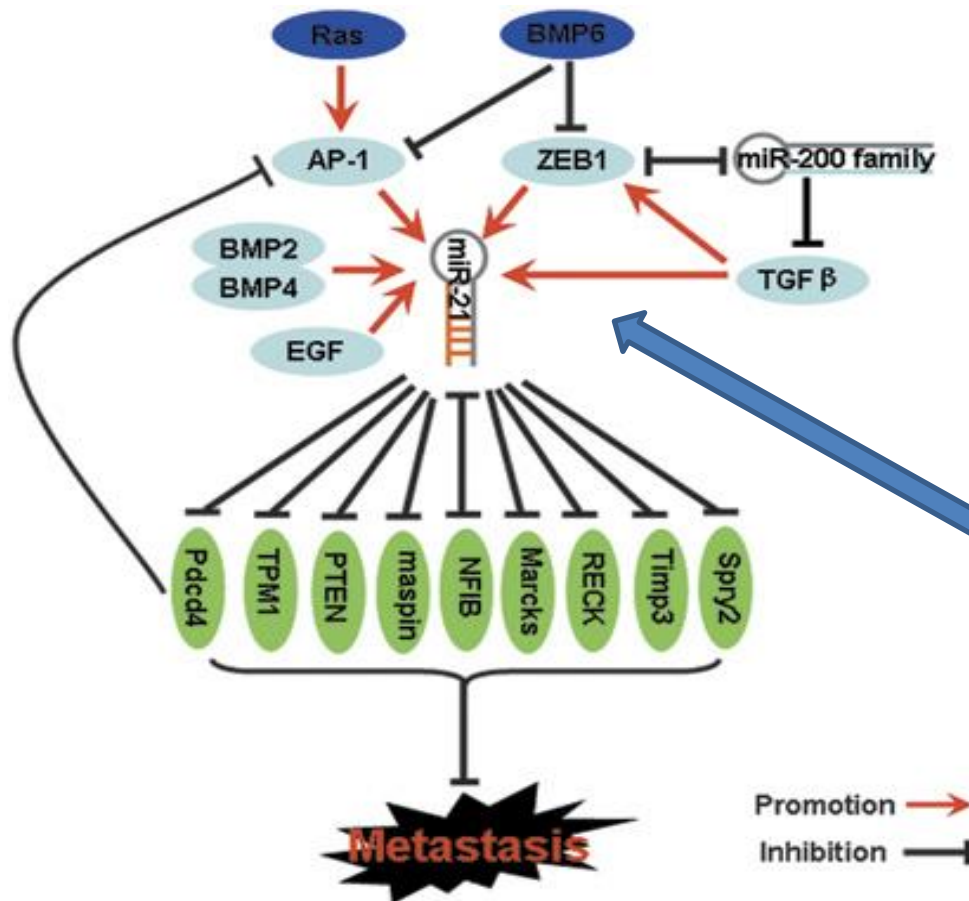


IV. Scaffolds



- Il latte umano contiene la più elevata concentrazione di RNA totali (47,240 $\mu\text{g/L}$) rispetto al plasma (308 $\mu\text{g/L}$).
- Il latte umano e quello vaccino trasferiscono attraverso gli esosomi consistenti quantità di microRNA deputati a funzioni regolatorie. Chen *et al.* hanno rilevato 245 miR nel latte vaccino.

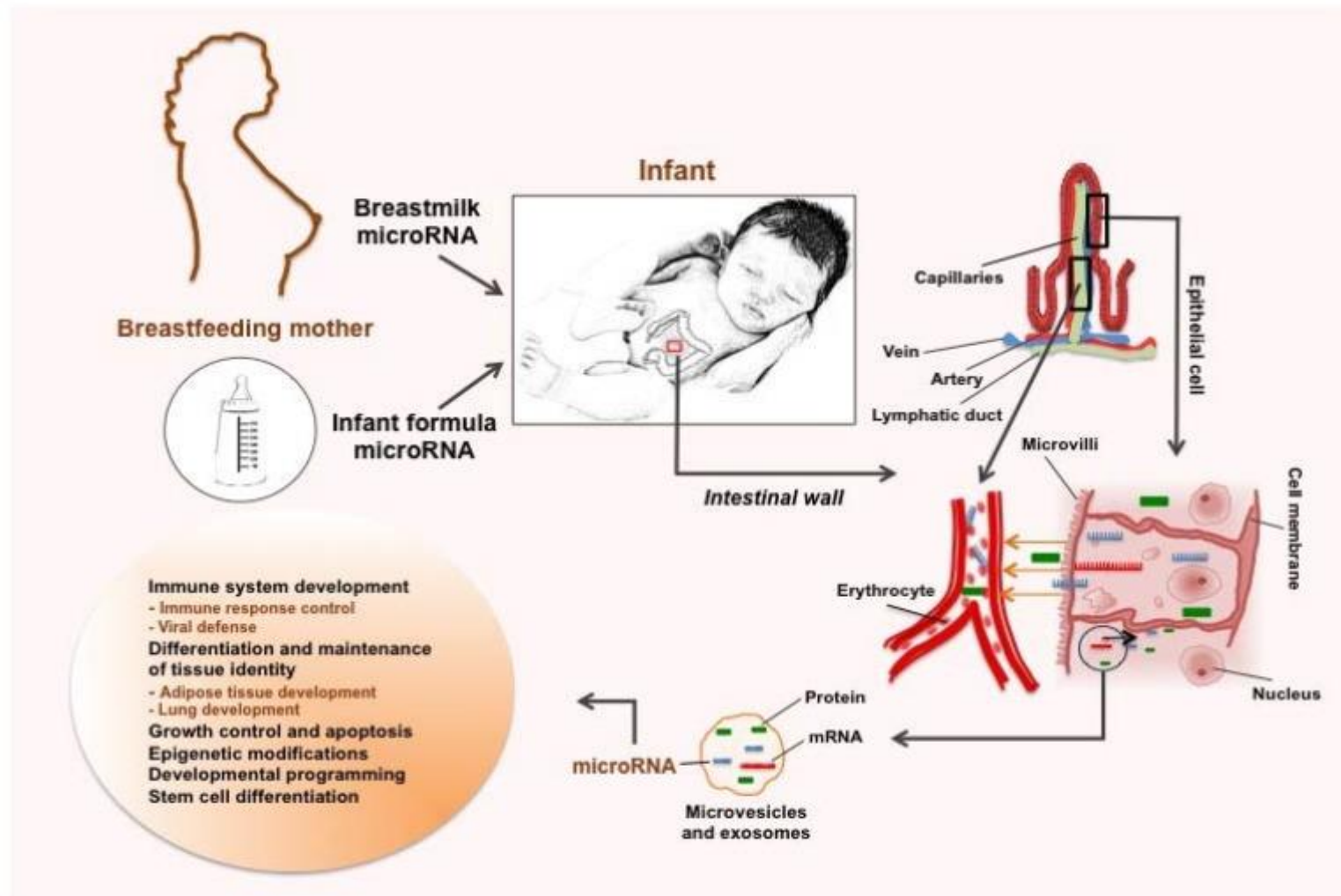
Contiene microRNA che controllano la trascrizione anche di oncogeni

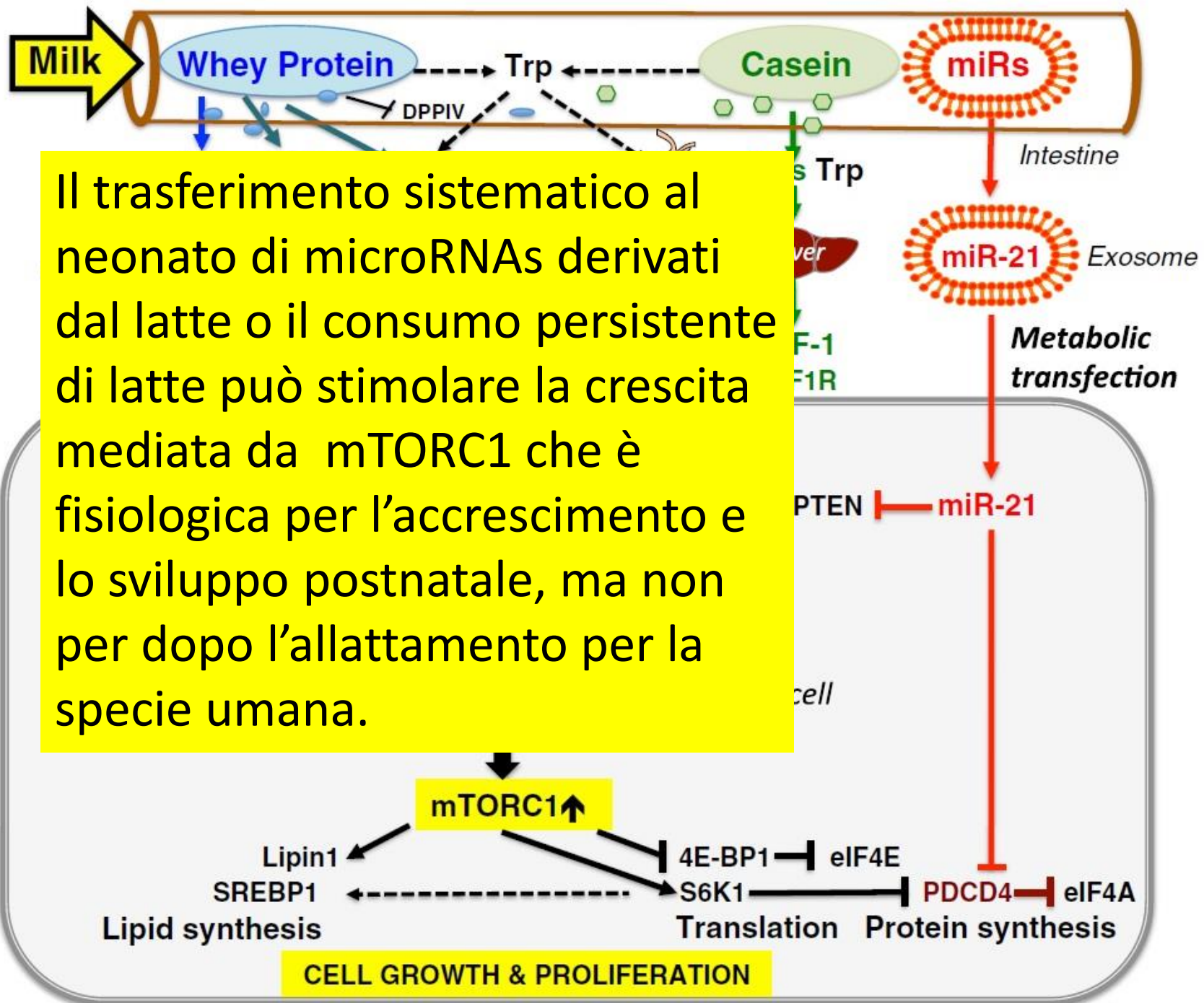


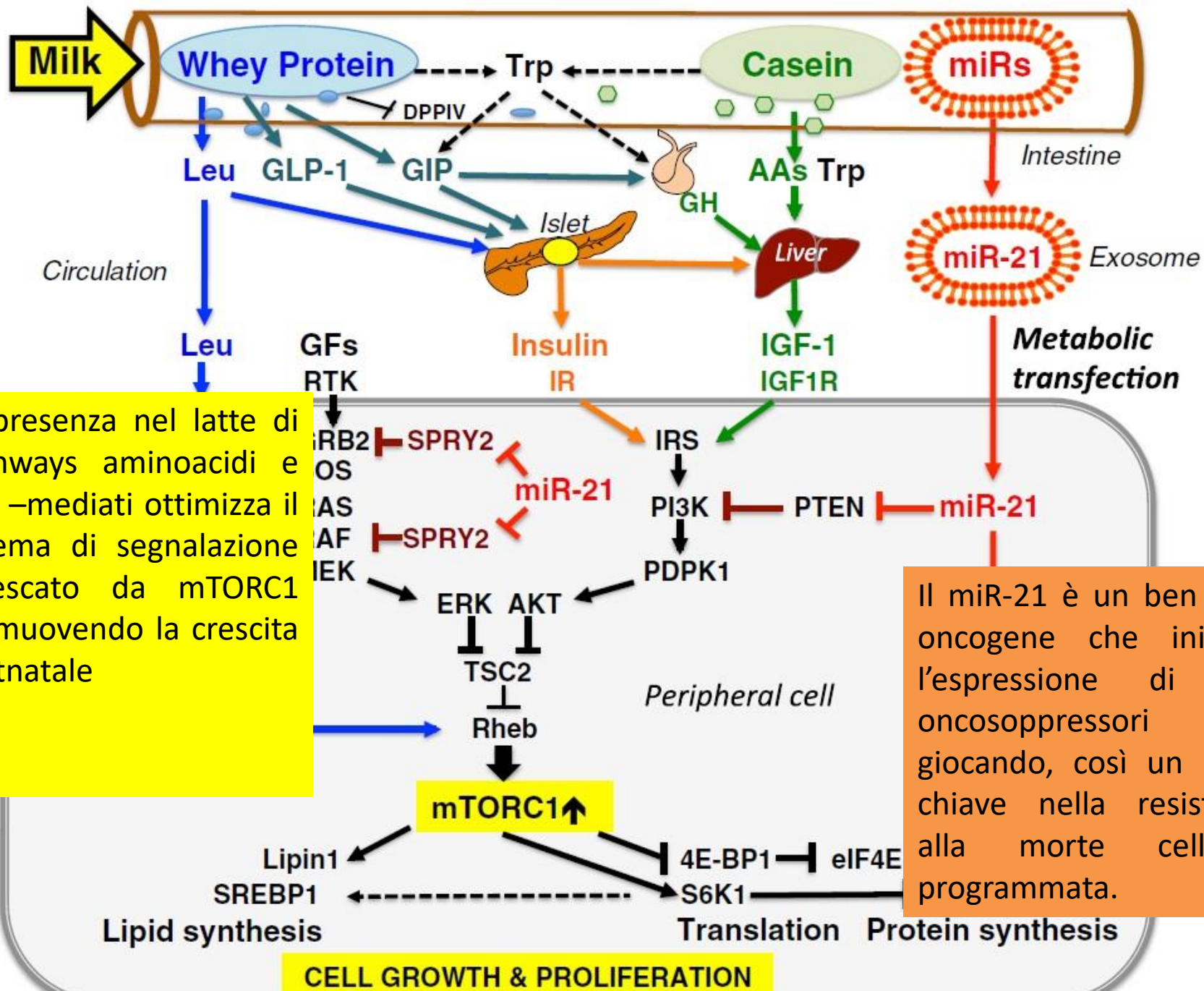
Il miRNA-21 controlla la trascrizione, e dunque la funzione, di circa 150-200 geni, tra i quali molti oncogeni

- La specie predominante nel latte vaccino, il miR-21, è il maggiore componente del plasma umano [61]. E' quindi ipotizzabile che gli esosomi del latte raggiungano il compartimento plasmatico per funzionare come messaggeri nel sistema di regolazione che promuove la crescita postnatale

Breastmilk microRNAs can be delivered to the infant either as free molecules in skim milk, or via uptake of breastmilk cells, exosomes and other milk microvesicles in the GI tract. It is of note that infant formulae are extremely poor in RNA







La presenza nel latte di pathways aminoacidi e miR -mediati ottimizza il sistema di segnalazione innescato da mTORC1 promuovendo la crescita postnatale

Il miR-21 è un ben noto oncogene che inibisce l'espressione di vari oncosoppressori giocando, così un ruolo chiave nella resistenza alla morte cellulare programmata.

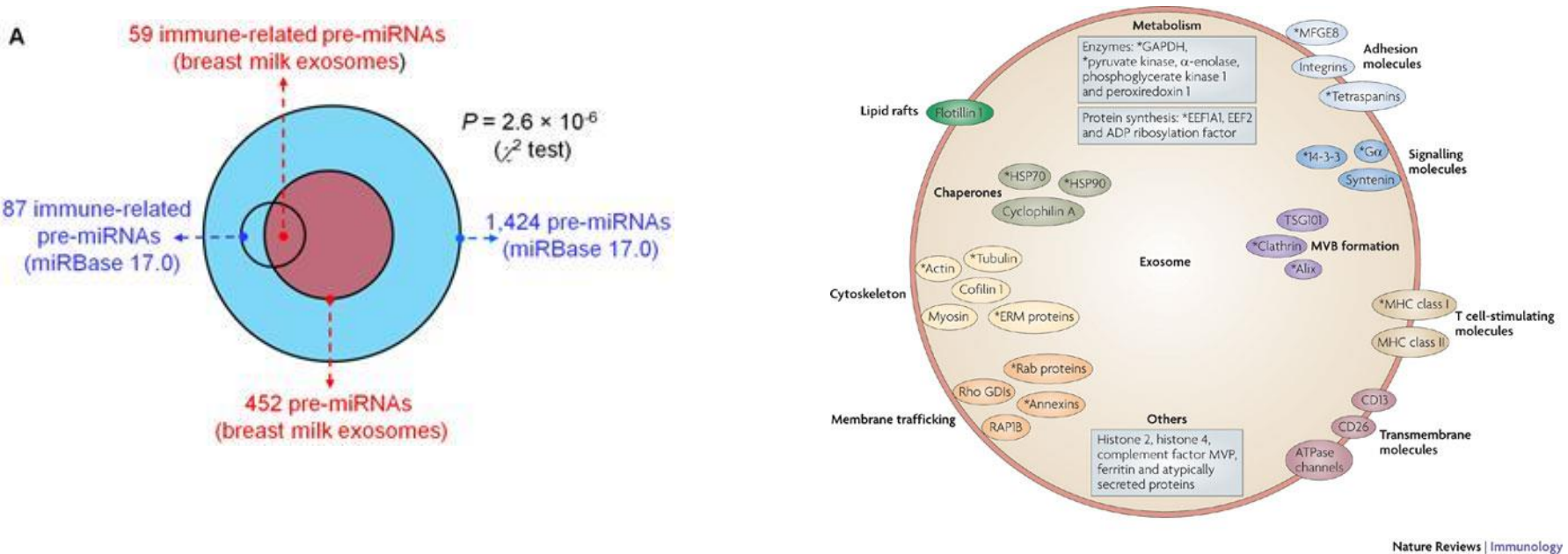


Per
lui

Non
per
lui



Il latte vaccino non è un semplice alimento per gli esseri umani, bensì un programma evolutivo molto potente destinato a garantire la crescita di una specie a rapido accrescimento, come *Bos taurus*, che può, in tutti i consumatori di latte, stimolare il Sistema di Crescita mediato da mTORC1 in modo permanente, anche dopo il termine della crescita umana.



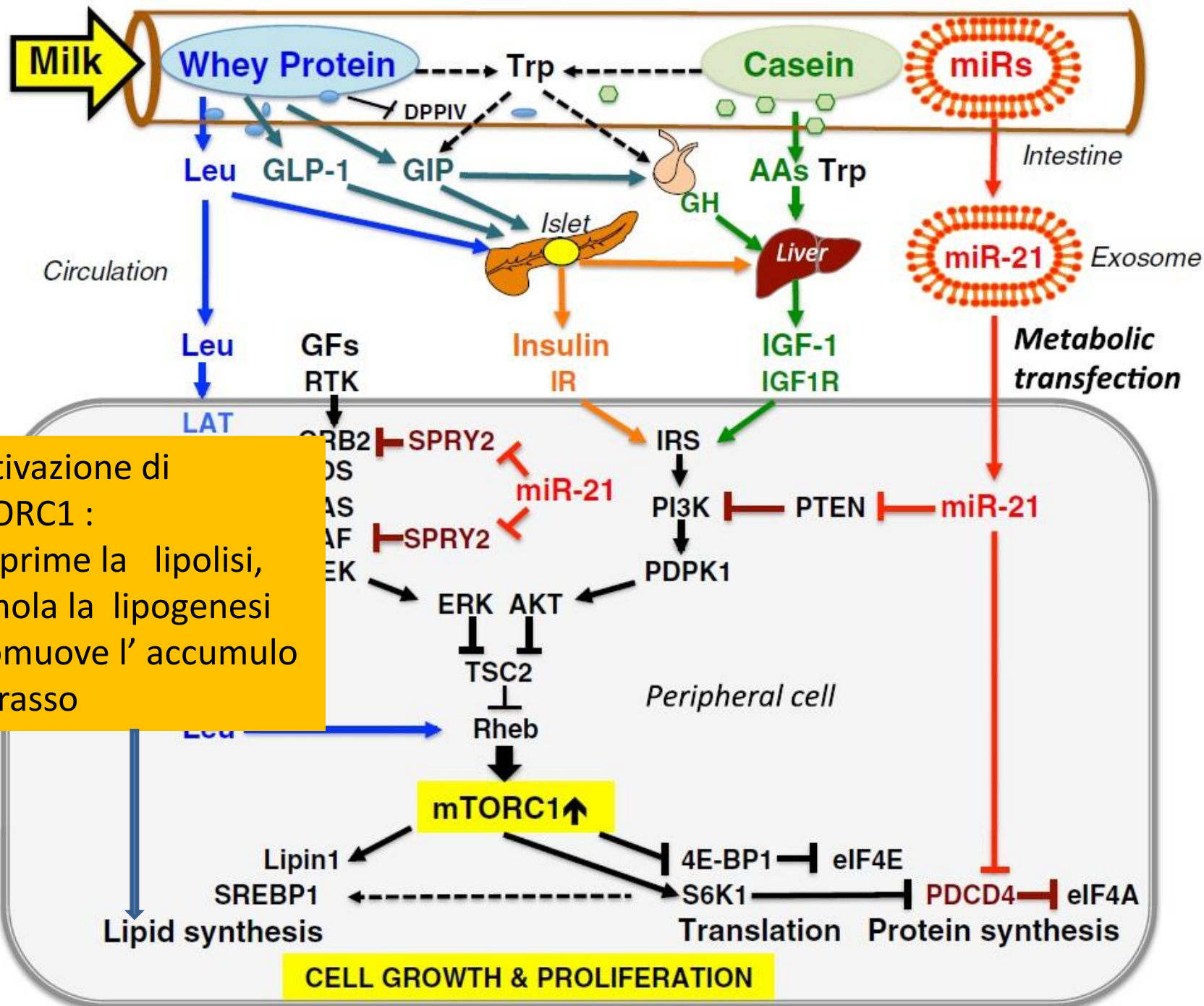
Gli 'Esosomi' del latte sono capsule protette che 'transfettano' le cellule del neonate inserendo messaggeri specifici (RNA).

Sono veri 'Cavalli di Troia' che inseriscono nella specie umana messaggeri specifici della mucca capaci di stimolare in modo continuo la crescita e l'anabolismo nell'uomo.

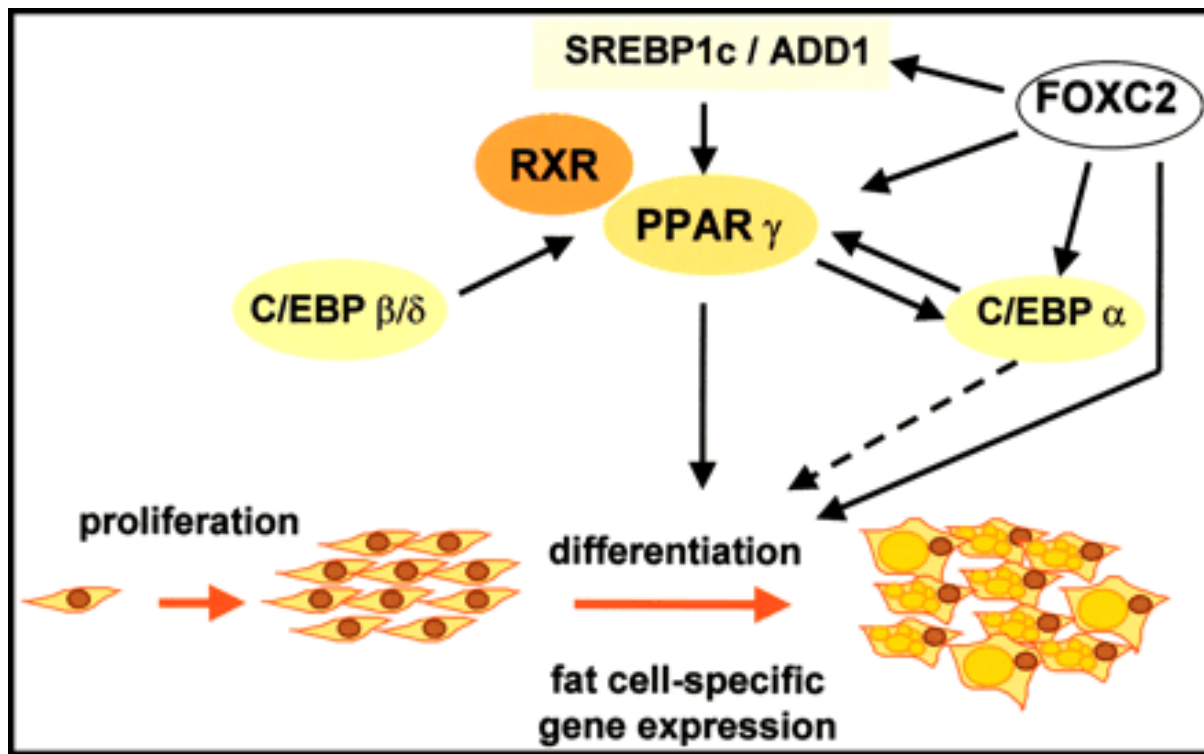
Int J Biol Sci 2012; 8(1):118-123. doi:10.7150/ijbs.8.118

Immune-related MicroRNAs are Abundant in Breast Milk Exosomes

Qi Zhou^{1*}, Mingzhou Li^{2*}, Xiaoyan Wang², Qingzhi Li², Tao Wang², Qi Zhu³, Xiaochuan Zhou³, Xin Wang⁴, Xiaolian Gao⁴, Xuwei Li



L'attivazione di mTORC1 :
 Sopprime la lipolisi,
 Stimola la lipogenesi
 promuove l'accumulo
 di grasso



l' Adipogenesi dipende da mTORC1 signaling.

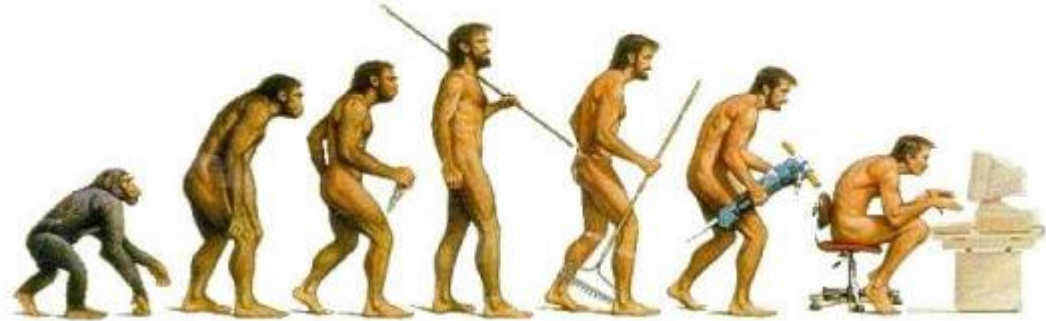
Infatti i miR-21 portati dagli esosomi promuovono la adipogenesi influenzando la trascrizione delle necessarie molecole.

Il latte è il kit di partenza della evoluzione dei mammiferi.

Non è un semplice alimento, bensì un sofisticato programma metabolico che controlla :

- Gli AminoAcidi a Catena Ramificata
- La trasmissione di Micro RNA (miR-21 e miR29b)
- La sintesi proteica
- L' accumulo di grasso
- Attraverso il Sistema centrale di m-TORC1

Evolution?



Solo 80 anni

evolve da almeno 300.000 anni col latte suo

Il consumo diffuso del latte vaccino è stato permesso solo molto recentemente dalla introduzione del frigorifero negli anni 50.

È una assoluta novità nel comportamento alimentare di *Homo sapiens* sin dal periodo neolitico, capace di avere profonde influenze nella evoluzione umana.

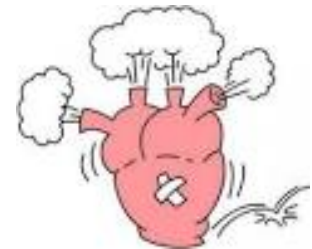
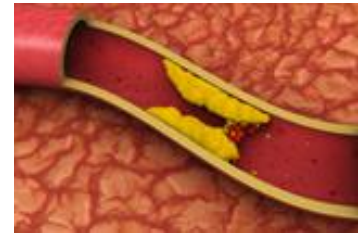


Perchè nessun animale beve il latte dopo lo svezzamento ???

Il consumo persistente di latte vaccino e la dieta occidentale ricca di latticini rappresentano uno stimolo fondamentale per il signaling di mTORC1, con tutte le sue conseguenze pericolose nell'adolescenza e la vita adulta.

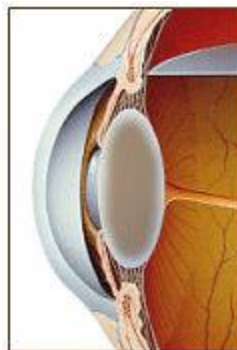
Ormai ci sono prove convincenti che le malattie croniche della 'civiltà' sono associate alla stimolazione continua di mTORC1.

L'Obesità, il Diabete Tipo II, la Ipertensione, la Cataratta, l'Alzheimer, il cancro, specie alla prostata, sono associati ad m-TORC1. I



La stimolazione continua e persistente del Sistema mTORC1 è ora considerata la energia conducente alle malattie della civiltà da 'eccesso di crescita'

Cataratta Pre-senile < 65 anni



Cataratta



Cristallino limpido

Cataratta pre-senile, permanenza della Lattasi e consumo di latte

- **La mutazione del gene GALT è più frequente nei soggetti affetti da Cataratta.** L'effetto della mutazione del GALT è sinergico con la persistenza della Lattasi con un rischio 10 volte maggiore di una cataratta presenile nei consumatori di latte. I consumatori di yogurt non hanno questo rischio.
- **Il 58% dei pazienti con cataratta consumavano latte,** contro il 27% dei controlli, ma non vi era differenza tra quelli che non avevano la persistenza della lattasi.
- ***Individui che hanno la persistenza della Lattasi (10-20% degli Italiani), se hanno una mutazione del metabolismo del Galattosio (asintomatica) sono esposti ad un severo rischio di Cataratta presenile se continuano ad assumere latte***

E DOPO IL LATTE ????

Cominciano le difficoltà?

Perché alcuni bambini sono 'facilissimi'
ed altri molto ma molto difficili da
alimentare dopo lo svezzamento ???

Perché piace ? Perché disgusta?

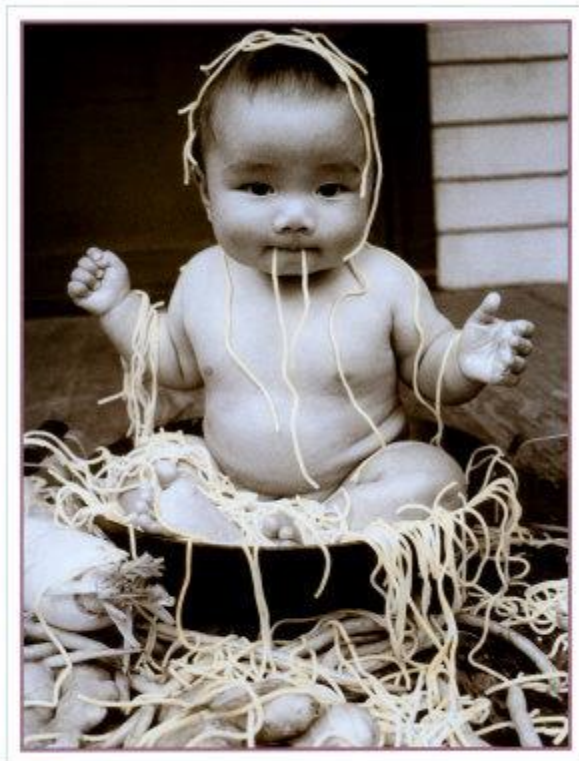
Edonismo per ... Essere felici ???



Molto brava o.... Molto.... ???



Molti gusti ?
Ma no !! Solo 5 !
SALATO –DOLCE– ACIDO - AMARO – UMAMI (saporito)



Goooodles of Noodles

© 2007 Kit Kat Confectionery Co. All rights reserved. www.kitkat.com

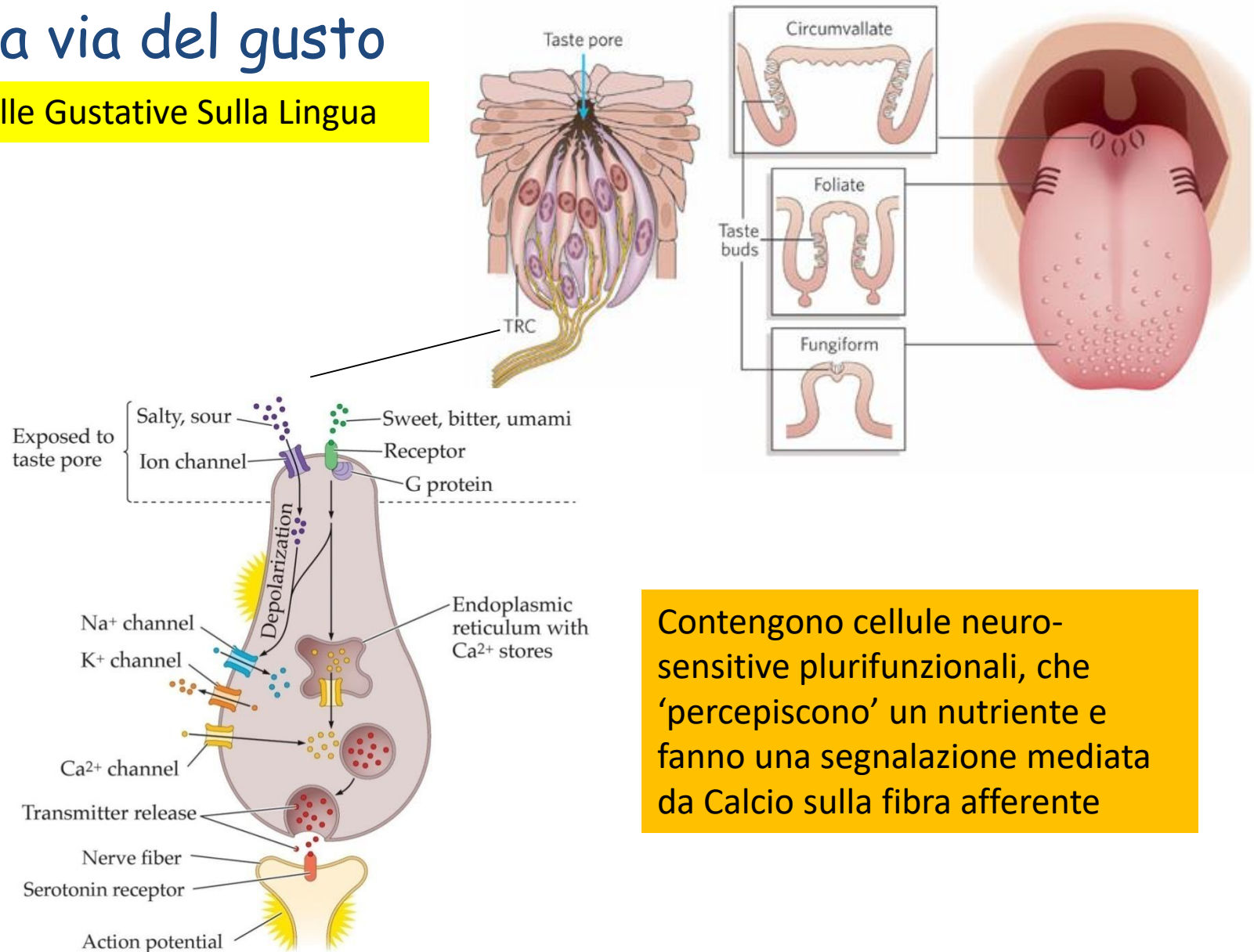


Have a break, have a Kit-Kat



La via del gusto

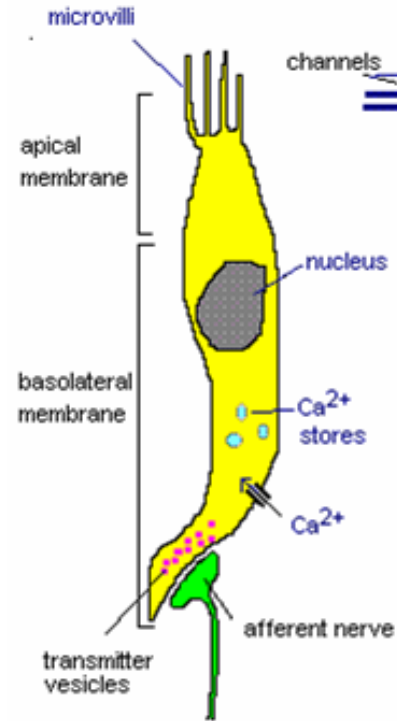
Papille Gustative Sulla Lingua



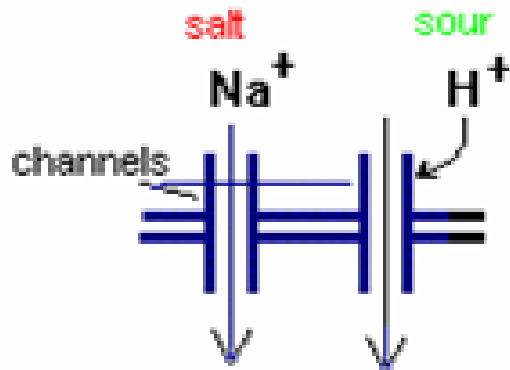
Contengono cellule neuro-sensitive plurifunzionali, che 'percepiscono' un nutriente e fanno una segnalazione mediata da Calcio sulla fibra afferente

AD OGNI GUSTO I SUOI RECETTORI

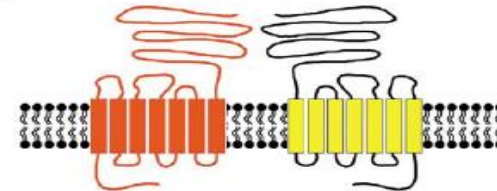
RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G PER IL DOLCE, L'AMARO E UMAMI



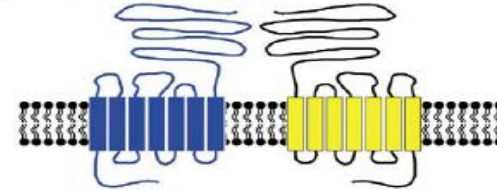
Canali Ionici per il
salato e l'acido



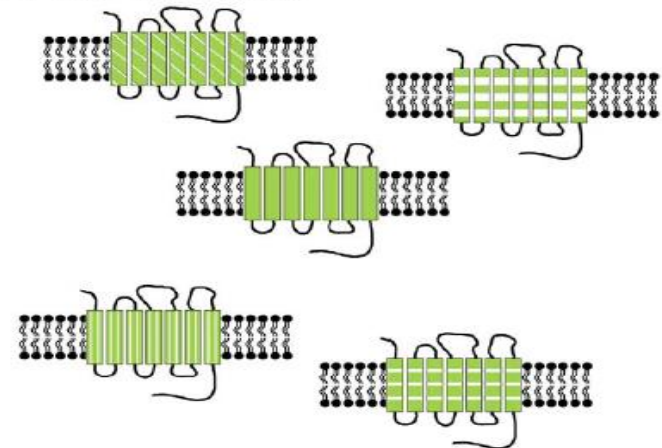
(a) T1 + T1R3 = amino acids



(b) T1R2 + T1R3 = sugars

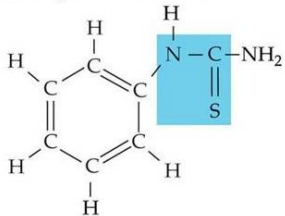


(c) T2Rs = bitter compounds

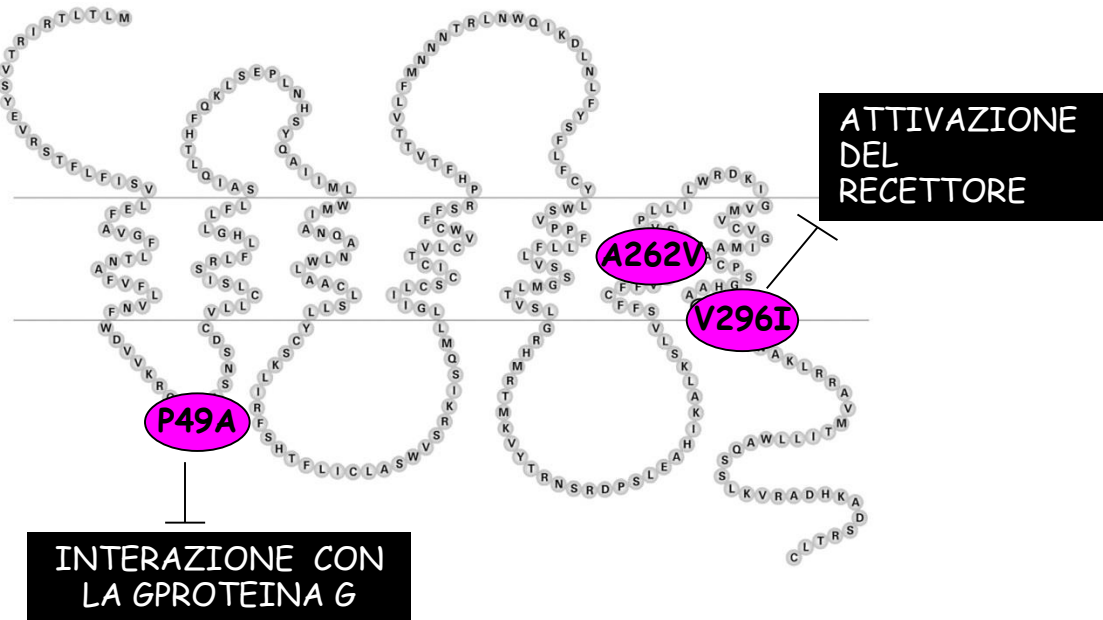
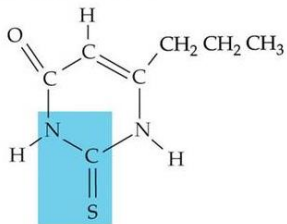


3 Polimorfismi del gene TAS2R38 distinguono i Percettori dai Non Percettori e dai Super-percettori

(a) Phenylthiocarbamide



(b) Propylthiouracil

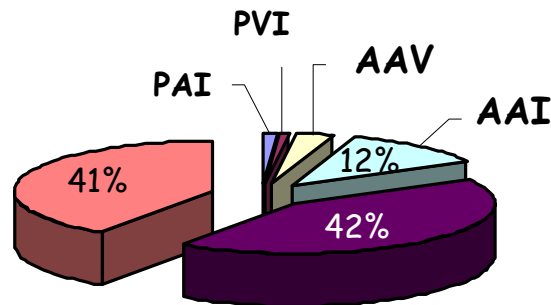


I Polimorfismi ci dividono in :

PERCETTORE



PAV



AVI

NON PERCETTORE



Siamo geneticamente predisposti a percepire l'amaro in maniera differente



Non Percettore

Easy !



Super Percettore

Difficult !

I Superpercettori sono più sensibili al grasso, al piccante e al dolce:
Le loro preferenze alimentari sono influenzate dal recettore TAS2R38

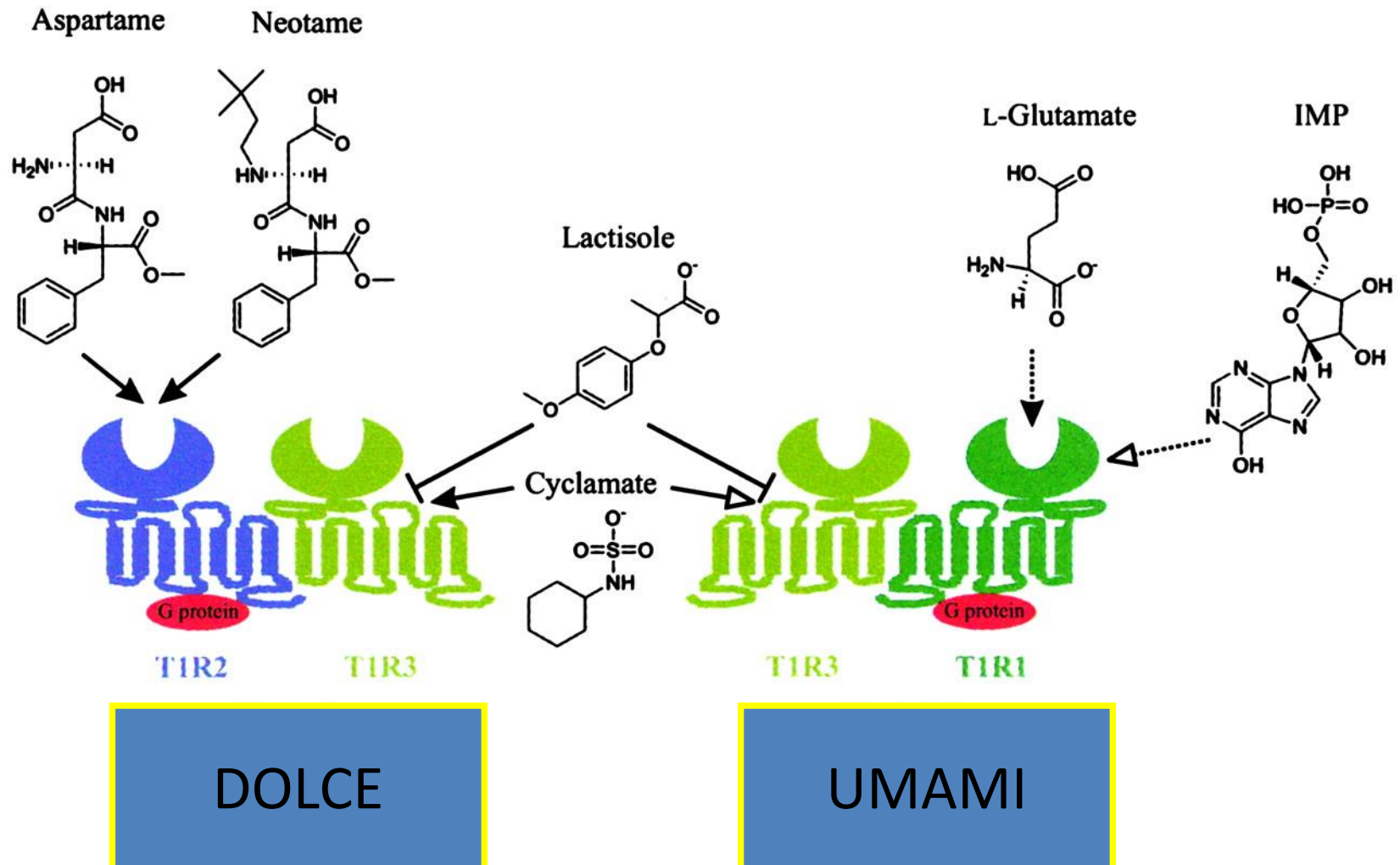
NON percettori



SUPERpercettori



A working model for the sweet and umami taste receptor structure–function relationships



Il lattante non è una '*tabula rasa*' sul gusto

- ha già attivi i recettori dei gusti, geneticamente determinati nei loro specifici polimorfismi (ricombinati tra padre e madre) .
- Ha l'esperienza della alimentazione **prenatale e post natale della madre** nutrice.
- Preferisce dolce e salato, evita amaro ed acido, **diverso dall'adulto**
- Gradisce l'Umami



Lo sviluppo del gusto nel neonato

❖ **Preferisce il Dolce :**

- Carboidrati e calorie

❖ **Non piace l'Amaro e l'Acido**

- si protegge da tossine , veleni e batteri

❖ **Dal 4° mese sviluppa il gusto per il Salato** (anche se allattato al seno)

❖ **Dal 4° mese sviluppa il gusto UMAMI**

❖ **Nel contesto di altri gusti Salato ed Umami sono 'insaporenti' di cibi : dunque dal 4° mese sviluppa il 'SAPORE' !**

Il latte che riceve da lattante condizionerà lo sviluppo del gusto a 5 anni !

- **Al seno** riceve i sapori scelti dalla madre e *‘se li scrive’*
- Se beve **idrolisati** continua a preferire il sapore del latte e *l’acido’*
- Se beve la **soia** preferisce *l’amaro* ed i broccoli
- Mennella J, Early Hum Develop, 2002 , 68 : 71-82



Piace la Densità Calorica dei Cibi

- Avverte l'esperienza di '**sazietà**' dei cibi ad alta densità calorica dopo l'ingestione
- Apprende così a preferire , per lo stesso gusto, il cibo a maggiore densità
(per es : zuppa con amido aggiunto, yogurth più grasso)
- Sviluppa un '**flavour-consequence learning**' vitale nelle scelte della foresta del passato, mortale nell'ambiente obesogenico attuale

Ereditarietà : Il gusto tra gemelli : 1330 coppie



- Quanto è ereditario del gusto, stimato a 3 anni?
- Cibo proteico = 48%
- Frutta = 53%
- Vegetali = 54%
- Pane,Pasta = 32%
- Snacks = 29%
- Latticini = 27%

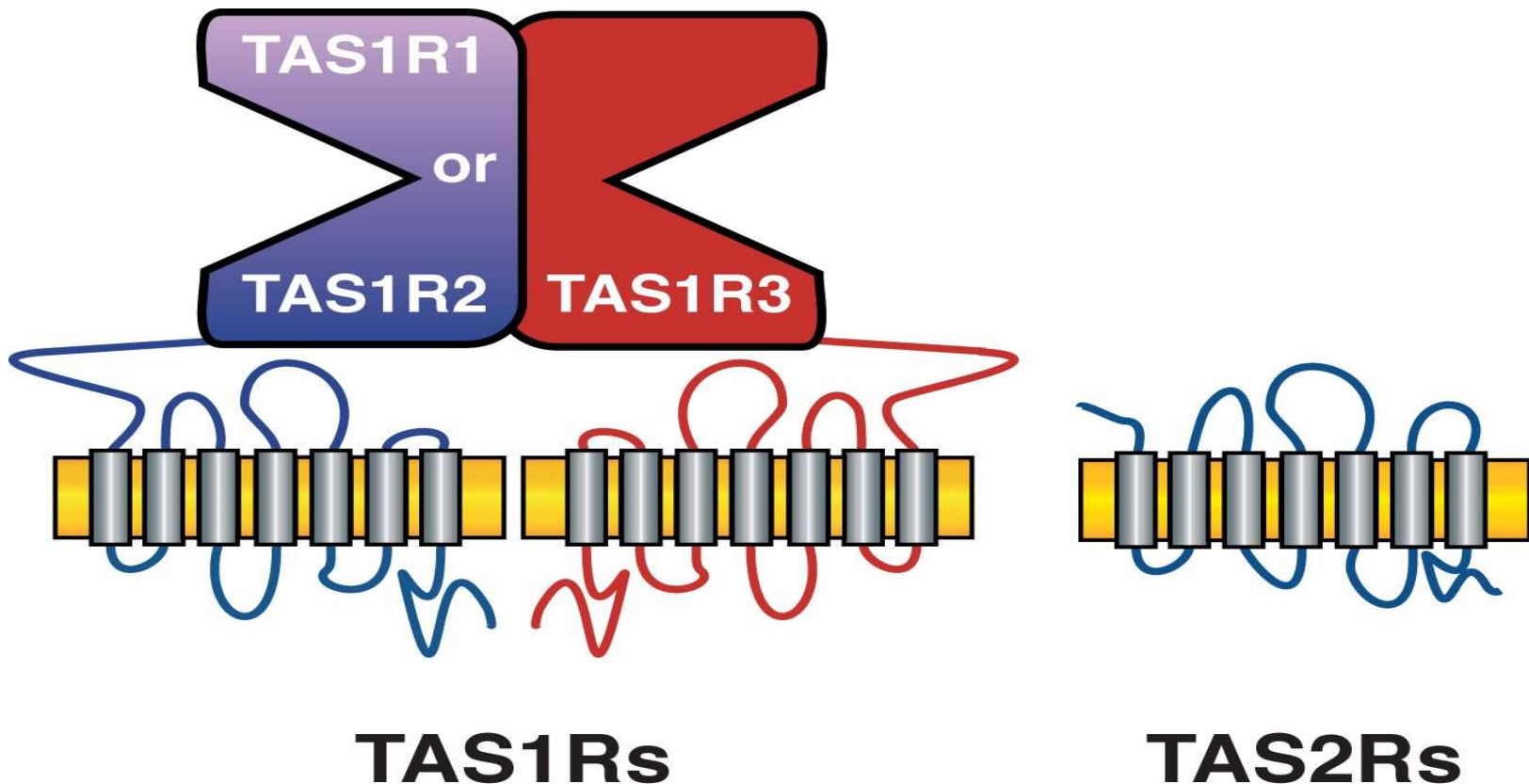
Preferenze nel Bambino Prescolare

- 50% Familiarità
 - 23% sapore dolce
 - ma anche :
 - **Facilitazione Sociale** : imitazione nel suo contesto sociale
 - **Fattori Culturali** : tradizioni del luogo
- Es. La colazione con pesce in Svezia, con uova in Italia

Ma non tutti percepiscono i gusti nello stesso modo

La variabilità tra individui (polimorfismo) è stata messa in relazione con una serie di **polimorfismi genetici** (SNPs) , tra i quali la **sensibilità all'amaro** per certe sostanze quali la feniltiocarbamide (PTC) e il 6-n-propiltiouracile (PROP) ed è dovuta alla presenza e funzionalità di un particolare **recettore dell'amaro**, il TAS2R38 (Duffy et Al., Physiology & Behavior, 2004, 82, 435–445).

il recettore dell'amaro TAS2R38 ha un polimorfismo genetico che distingue percettori, da non percettori e da super-percettori dell'amaro.



Il gusto Amaro = Propiltiouracile

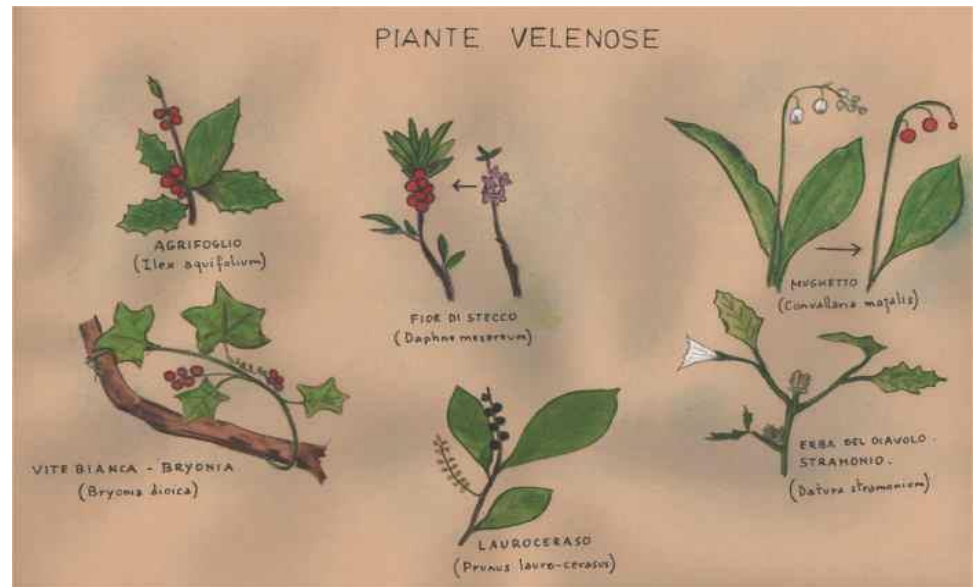
- Poco sensibili all'amaro = 30%
- Sensibili all'amaro = 60%
- Iper sensibili all'amaro = 10%
- Ipersensibili = pochi vegetali, cavoli e frutta
- I poco sensibili preferiscono lo zucchero , la frutta (fruttosio)

Il gusto e le scelte alimentari durante lo svezzamento sono dovute a :

- Patrimonio genetico (profilo funzionale dei recettori dei gusti fondamentali)
- Esperienze alimentari della madre durante la gravidanza
- Percezione di sapori generati dall'alimentazione materna durante l'allattamento: i bambini allattati al seno hanno infatti esperienze gustative '**umane**', mentre quelli allattati con latte artificiale avranno esperienze gustative '**bovine**' meno compatibili col patrimonio genico del neonato
- L'esperienza gustativa degli alimenti offerti durante lo svezzamento.



Chi lo protegge fuori dalla caverna ?



NEOFOBIA : Il bambino rifiuta il nuovo !

- il bambino che non ha conosciuto vegetali dallo svezzamento tenderà a respingerli con forza nel secondo anno di vita.
- Per ottenere che un bimbo si adatti ad un alimento è necessario un lungo e paziente training : sono necessarie almeno 7-8 esposizioni prima che il bambino lo accetti in modo stabile (Maier 2007).

Neofobia : rifiutare cibi nuovi

- **20-30% dei bambini sono neofobici** (78% familiarità)
- La neofobia a 3 anni correla con neofobia ad 8
- Neofobia = meno frutta, vegetali e proteine
- Non c'è neofobia per amidi, farine, zuccheri e grassi
- La Neofobia è sinergica con il disgusto per cibi meno 'facili'
- I neofobici hanno una dieta più ristretta

Il bambino 'schizzinoso' !

- Sono spesso 'neofobici'
- Resistono ai cibi consistenti (solo frullato !)
- Mangiano solo pochi cibi sempre
- Le mamme offrono molte alternative al cibo proposto, fino alla scelta solita
- Fattori : Pressione ad alimentarsi !
- Profilo psicologico peculiare del bimbo
- Troppa emozione – ansia nella mamma

Attenti al loro gradimento !



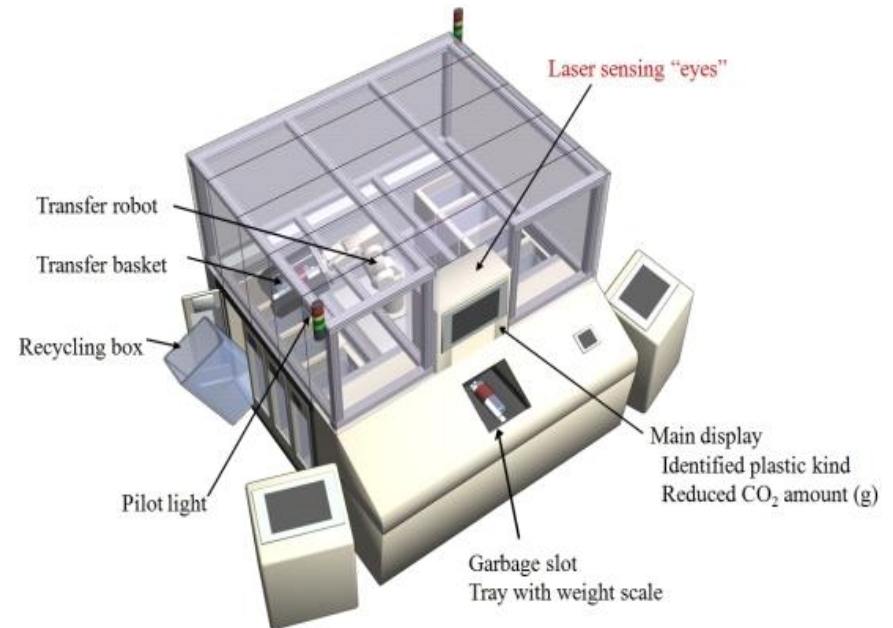
E' possibile indirizzare le scelte alimentari ?

- **ESPOSIZIONE** : iniziare dallo svezzamento , saggiare il cibo della mamma, *'nu' pucurillo..!'*
- **ESEMPIO** : Il fattore più correlato al consumo di frutta e vegetali è il consumo dei genitori
- **GRATIFICAZIONE** : ha effetti negativi sulle scelte , se si gratifica l'accettazione di un cibo con una cosa 'più buona' (effetto paradosso) meglio tentare 9 volte gratificando gradualmente

C'è da divertirsi, non solo 'lavorare'

- La componente genetica del gusto nell'uomo non è molto rilevante: l'apprendimento, la tradizione e la cultura possono modificare fortemente le preferenze che sarebbero indotte geneticamente.
- Bisogna impegnarsi per ridare allo svezzamento la straordinaria funzione di educazione al gusto.
- Non certo aprendo un barattolo....

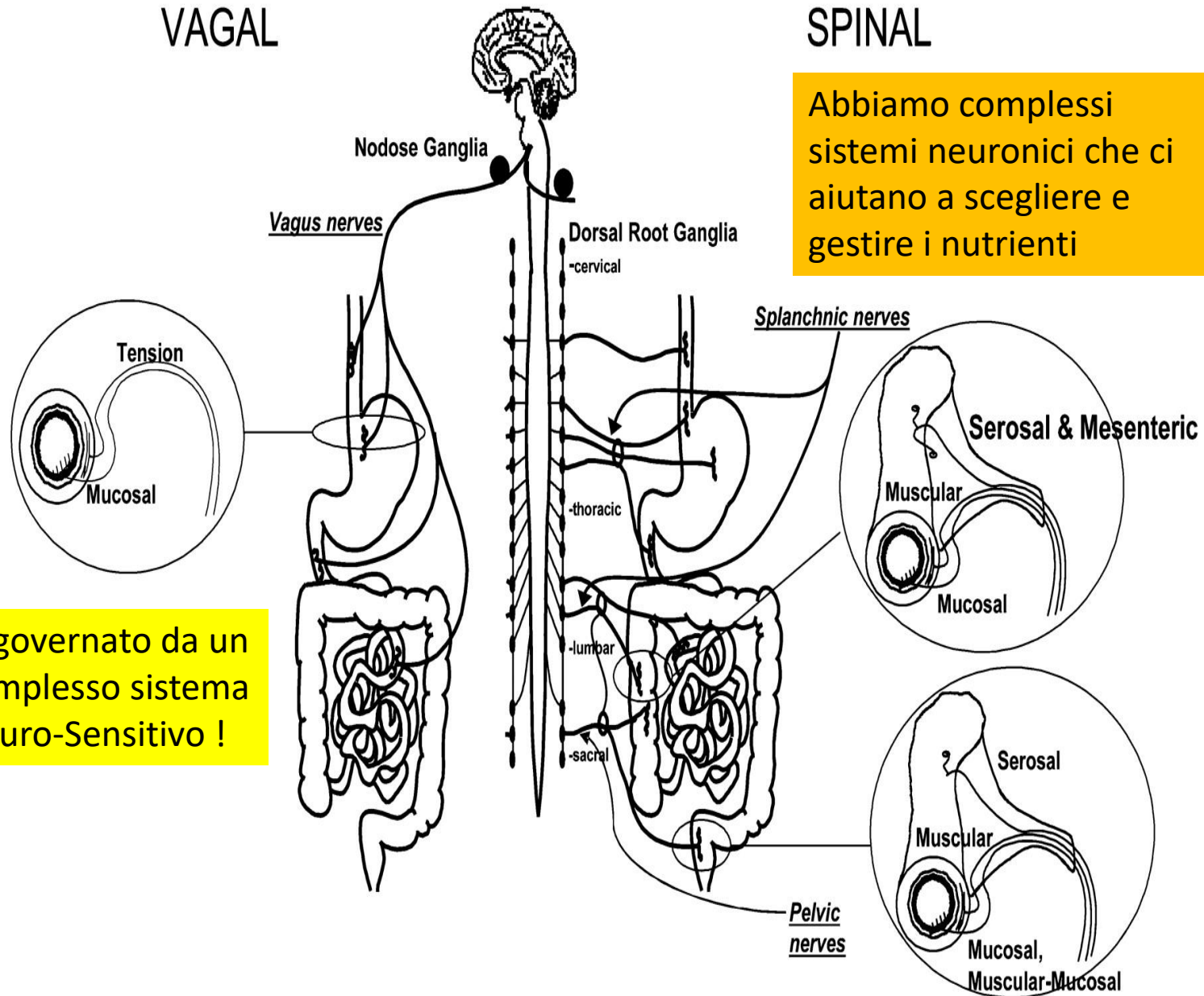
Ma il Sistema Gastrointestinale non è solo un riciclatore di energia !!!



L'apparato digerente è dotato di un complesso sistema di sensibilità

VAGAL

SPINAL



Abbiamo complessi sistemi neuronici che ci aiutano a scegliere e gestire i nutrienti

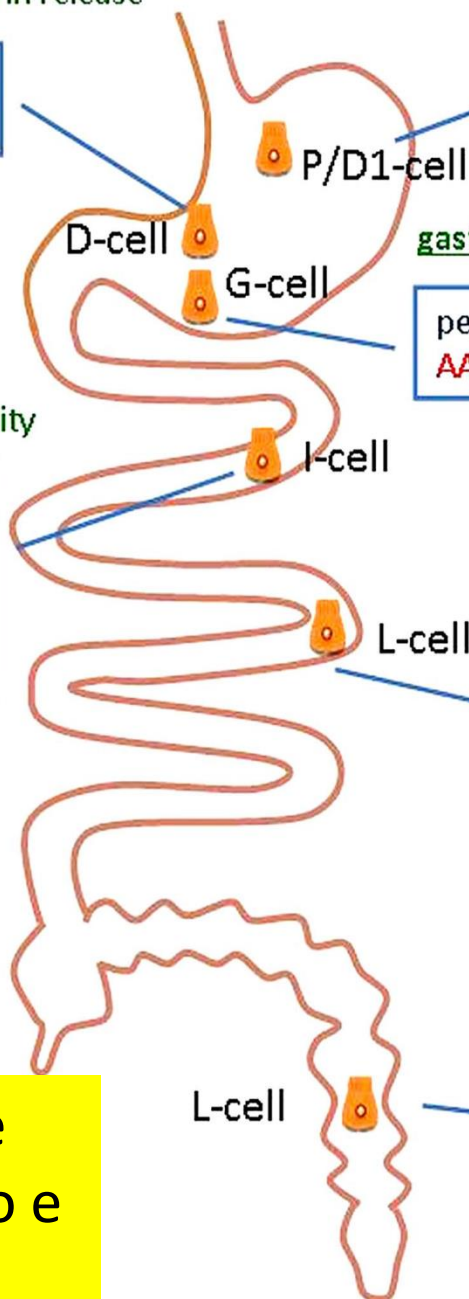
E' governato da un complesso sistema Neuro-Sensitivo !

somatostatin: control of gastrin release

peptides: GPR92
AA: CaSR, GPRC6A

ghrelin: control of hunger

sugars, AA: TAS1R3
bitter: TAS2R



gastrin: regulation of acid and pepsinogen secretion

peptides: GPR92
AA: CaSR, GPRC6A

Ormoni paracrini, agiscono nelle cellule vicine, ed endocrini, da ghiandole

CCK: control of satiation and motility

LCFA: GPR120, FFAR1
peptides: GPR92
AA: CaSR, TAS1R1-TAS1R3
bitter: TAS2R

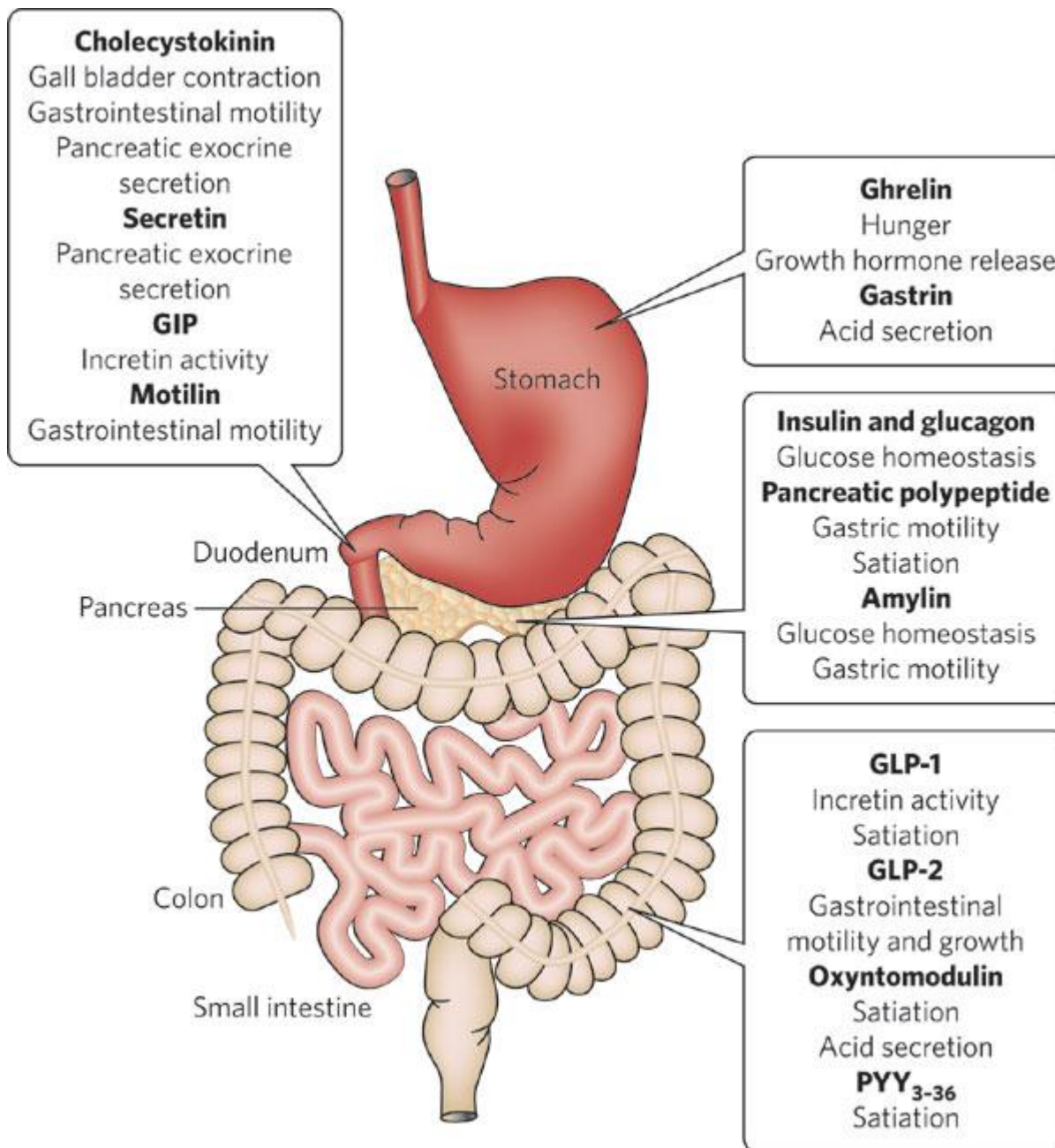
GLP-1: regulation of glucose levels, satiation, motility

sugars: TAS1R2-TAS1R3
LCFA: GPR120, FFAR1
AA: GPRC6A
bitter: TAS2R

PYY, GLP-1: regulation of satiation, ion secretion and motility

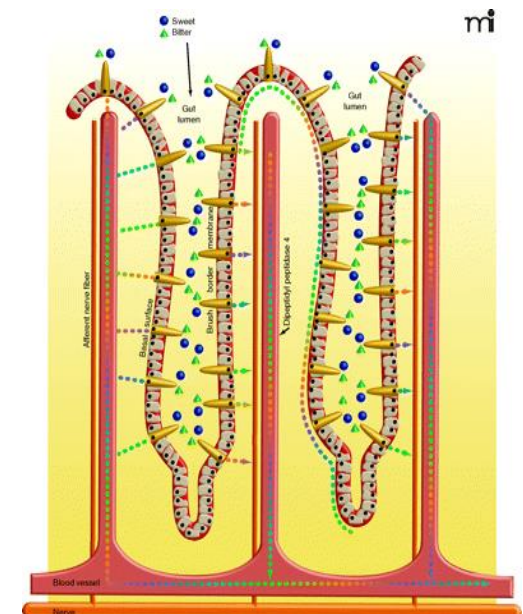
SCFA: FFAR2, FFAR3

Il tubo digerente gestisce appetito e sazietà



L'attività del tratto
Gastrointestinale è
regolata da ormoni
che esso stesso
produce

Cellule Entero-Endocrine

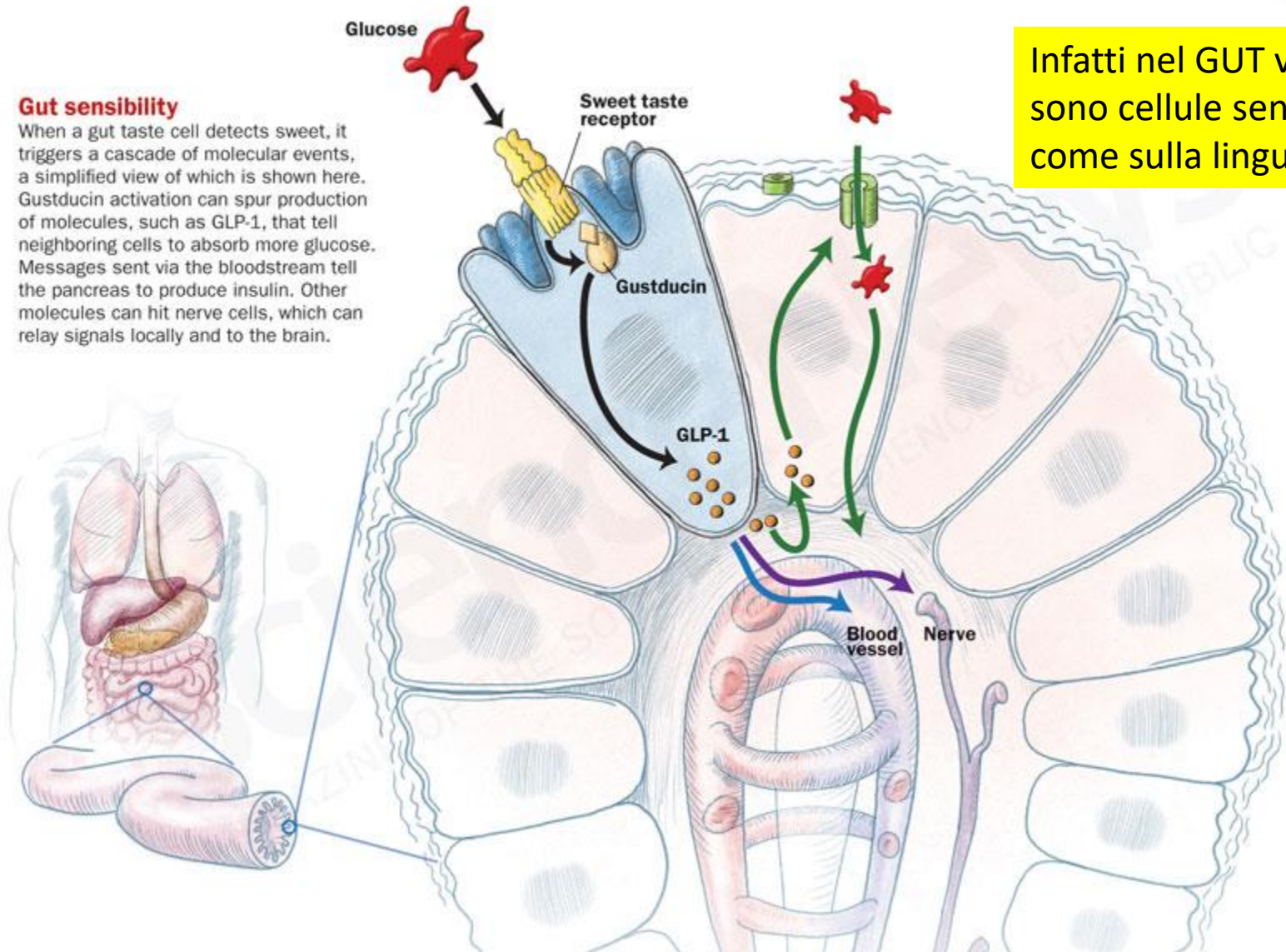


“Il dente dolce” dello stomaco : Il gusto non è solo per la lingua

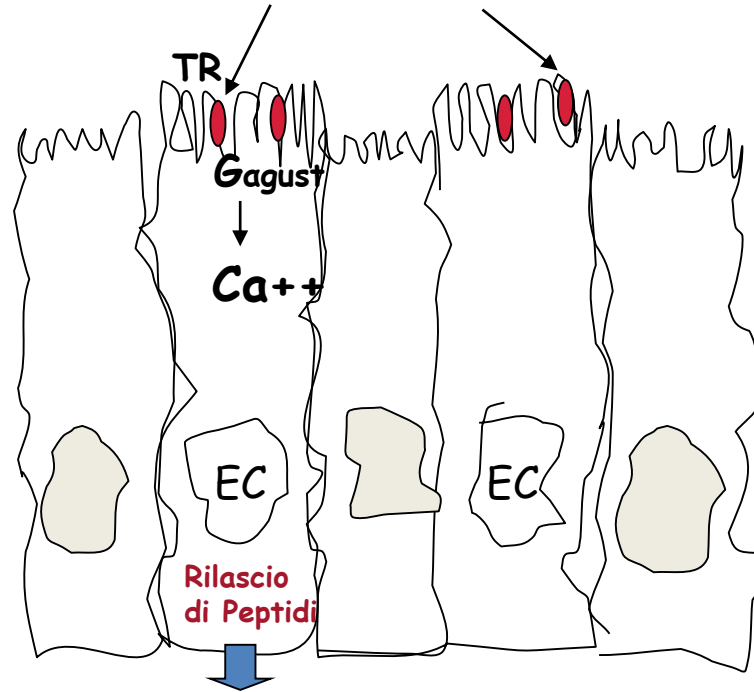
Infatti nel GUT vi sono cellule sensoriali come sulla lingua !

Gut sensibility

When a gut taste cell detects sweet, it triggers a cascade of molecular events, a simplified view of which is shown here. Gustducin activation can spur production of molecules, such as GLP-1, that tell neighboring cells to absorb more glucose. Messages sent via the bloodstream tell the pancreas to produce insulin. Other molecules can hit nerve cells, which can relay signals locally and to the brain.



Stimolazione da nutrienti



EFFETTI BIOLOGICI
su cellule bersaglio



RISPOSTE FISIOLOGICHE

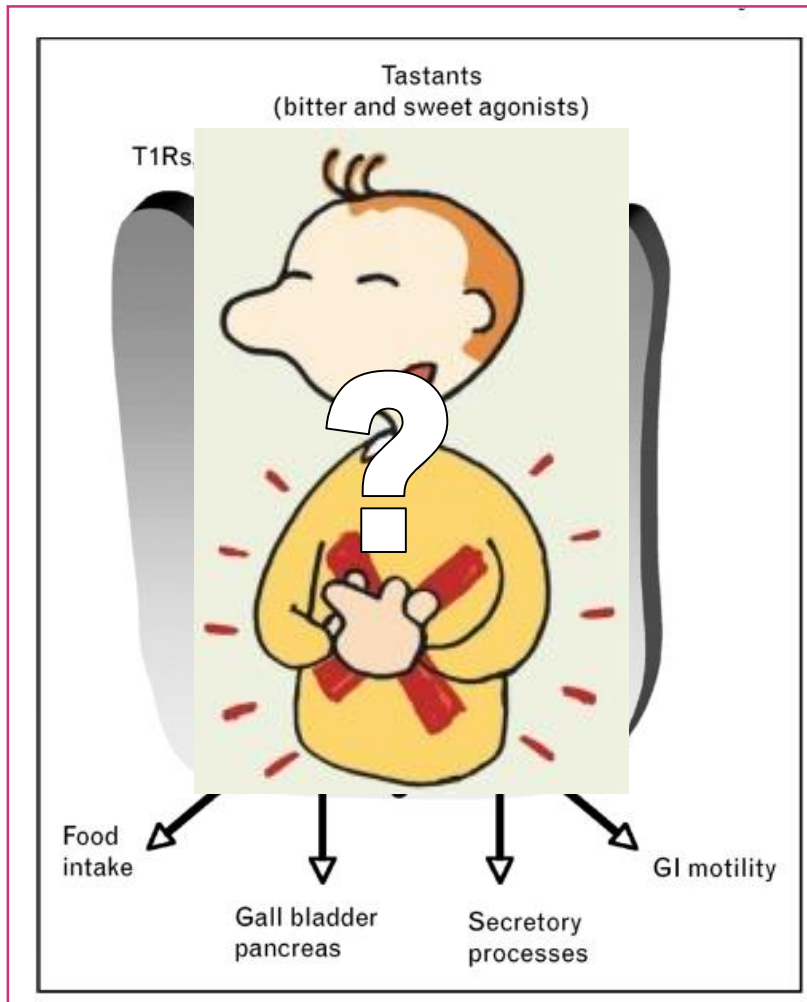
Motilità gastrointestinale

Assunzione di cibi

Secrezione di ormoni ed enzimi

Il Gusto
nell'Intestino
regola la funzione
intestinale di
riconoscimento,
digestione,
assorbimento e
motilità

Il senso del gusto dell'intestino

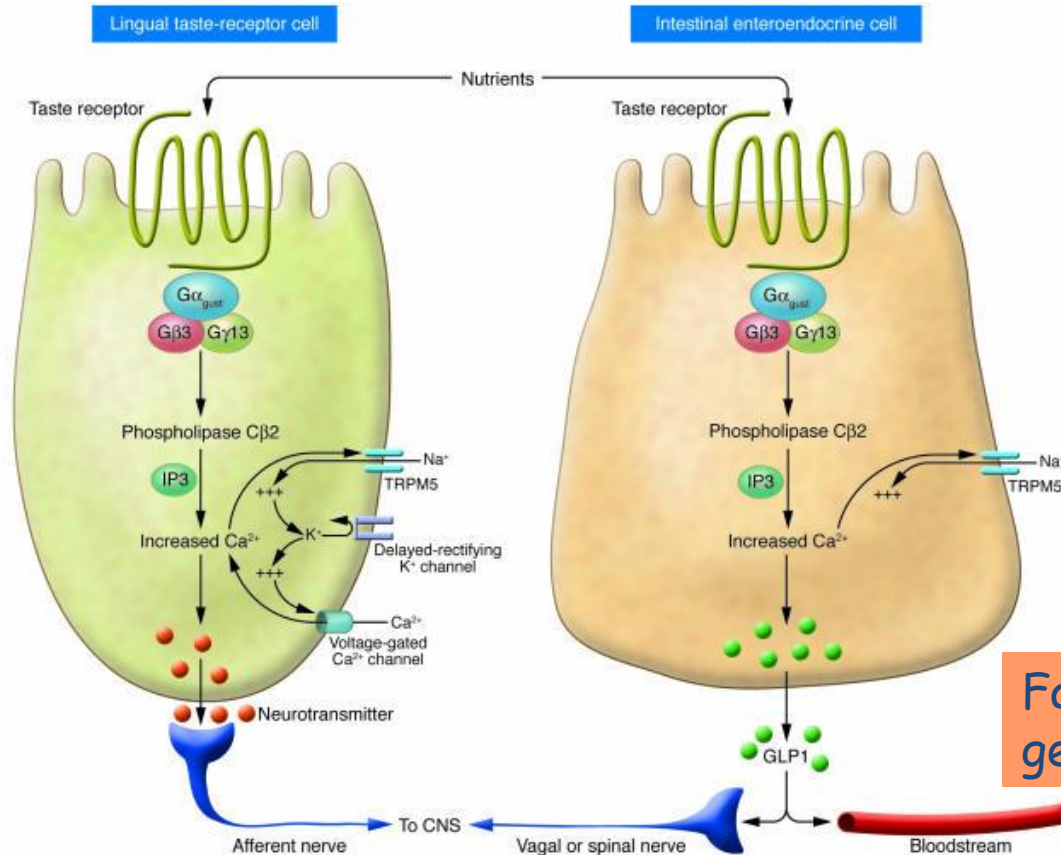


Recettori T2R e T1R sono espressi dalle cellule Enteroendocrine : la loro stimolazione da parte di specifici agonisti induce la secrezione di ormoni gastrointestinali

PNAS, 2002

Am.J.Physiol.,2006

Abbiamo una differente suscettibilità ai nutrienti?



Fattori predisponenti
genetici e ambientali

Polimorfismi dei recettori del gusto

Risposte al contenuto luminale

Scelte alimentari

Disturbi funzionali del tratto GI
Disordini metabolici

E = Erbe Aromatiche : che ci danno ?



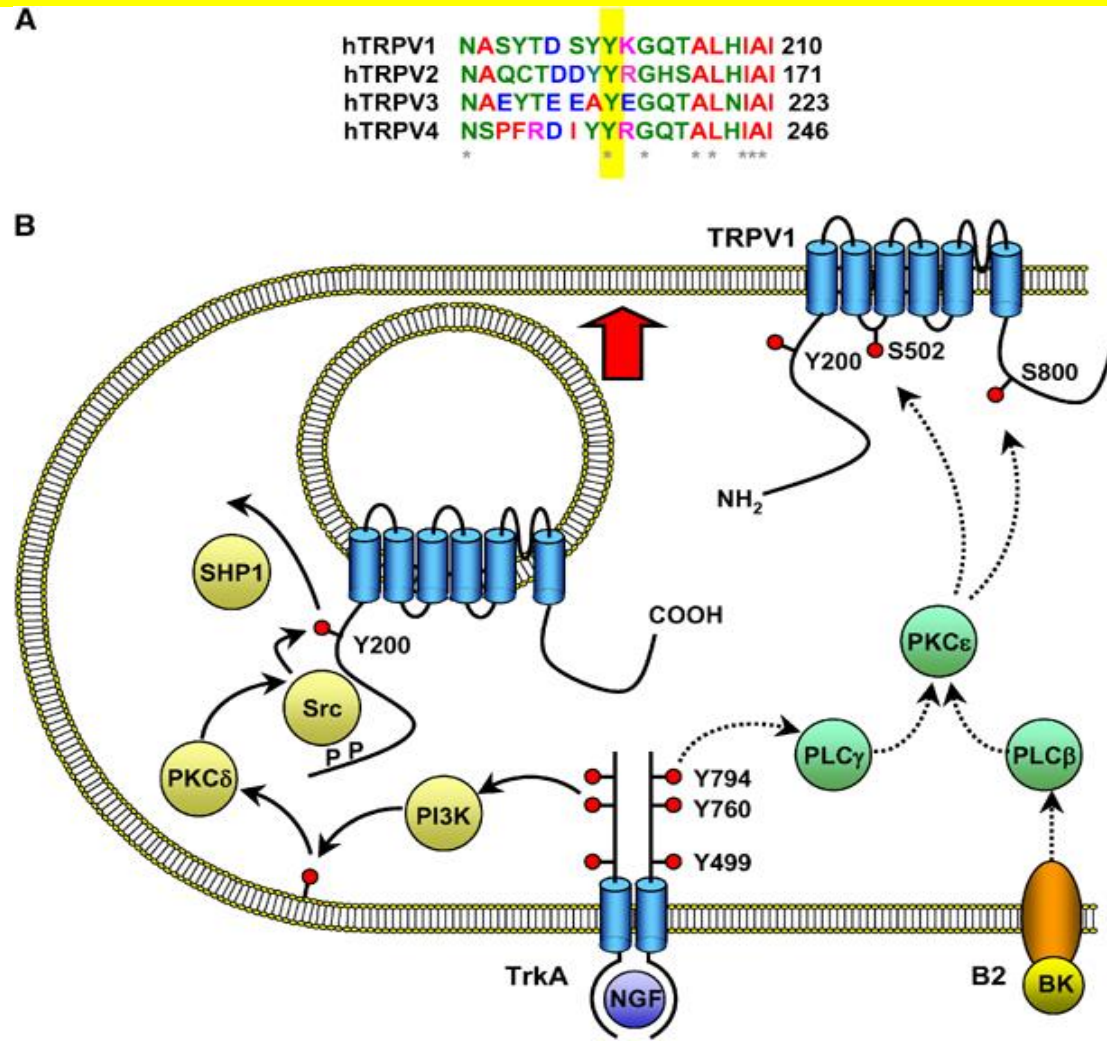
Che ci danno Basilico ed
Origano ?



Il TRPV1 è un recettore canale che appartiene alla superfamiglia dei Transient Receptor Potential ion channel sono attivati da :



- capsaicina, in quanto molecola idrofoba, il suo sito di legame può trovarsi sia nella porzione intracellulare che extracellulare del recettore.
- Calore: 43° C • pH < 6



Parasitol Res. 2007 Jul;101(2):443-52. Epub 2007 Mar 7. [Links](#)
Antigiardial activity of Ocimum basilicum essential oil.

[de Almeida I](#), [Alviano DS](#), [Vieira DP](#), [Alves PB](#), [Blank AE](#), [Lopes AH](#), [Alviano CS](#), [Rosa Mdo S](#).



- Nahrung. 2003 Apr;47(2):117-21. [Links](#)
- **Antifungal activity of peppermint and sweet basil essential oils and their major aroma constituents on some plant pathogenic fungi from the vapor phase.** [Edris AE](#), [Farrag ES](#).
- Microbiol Res. 1999 Dec;154(3):267-73. [Links](#)
- **Bactericidal activities of essential oils of basil and sage against a range of bacteria and the effect of these essential oils on *Vibrio parahaemolyticus*.** [Koga T](#), [Hirota N](#), [Takumi K](#).
- Insalata di pomodori con ANTIBIOTICI ??

EFFETTO BATTERICIDA DEGLI OLI DI BASILICO E SALVIA SPECIE CONTRO IL VIBRIONE

[Koga T](#), [Hirota N](#), [Takumi K](#).

Microbiol Res. 1999 Dec;154(3):267-73.



Erbe, sapori e ... farmaci !

- **il basilico** inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da ADP e da trombina, con effetto antitrombotico in vivo: è superiore all' aspirinetta, utilizzata attualmente
- **gli oli del basilico e della menta** hanno una attività antifungina contro i principali funghi responsabili di deterioramento della frutta durante le fasi di trasporto e immagazzinamento
- **basilico, origano, salvia, timo e menta** hanno un'efficace attività antiossidante come additivi alimentari, per ridurre il deterioramento ossidativo degli alimenti e migliorarne, quindi, la qualità

GRANDE SCOPERTA !!!!

**I recettori del Gusto stanno anche nelle Vie
Respiratorie !!!**

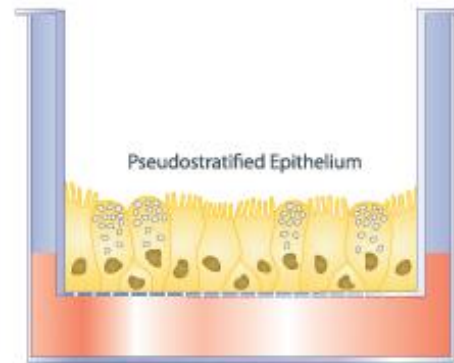
**T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to
upper respiratory infection**

The Journal of Clinical Investigation Oct 2012
<http://www.jci.org>

Robert J. Lee,¹ Guoxiang Xiong,² Jennifer M. Kofonow,¹ Bei Chen,¹ Anna Lysenko,³ Peihua Jiang,³ Valsamma Abraham,⁴
Laurel Doghramji,¹ Nithin D. Adappa,¹ James N. Palmer,¹ David W. Kennedy,¹ Gary K. Beauchamp,³ Paschalis-Thomas
Doulas,^{4,5} Harry Ischiropoulos,^{4,5} James L. Kreindler,⁴
Danielle R. Reed,³ and Noam A. Cohen^{1,6}

Il recettore TAS2R38 è espresso alla superficie apicale e nelle ciglia delle cellule della mucosa senonasale

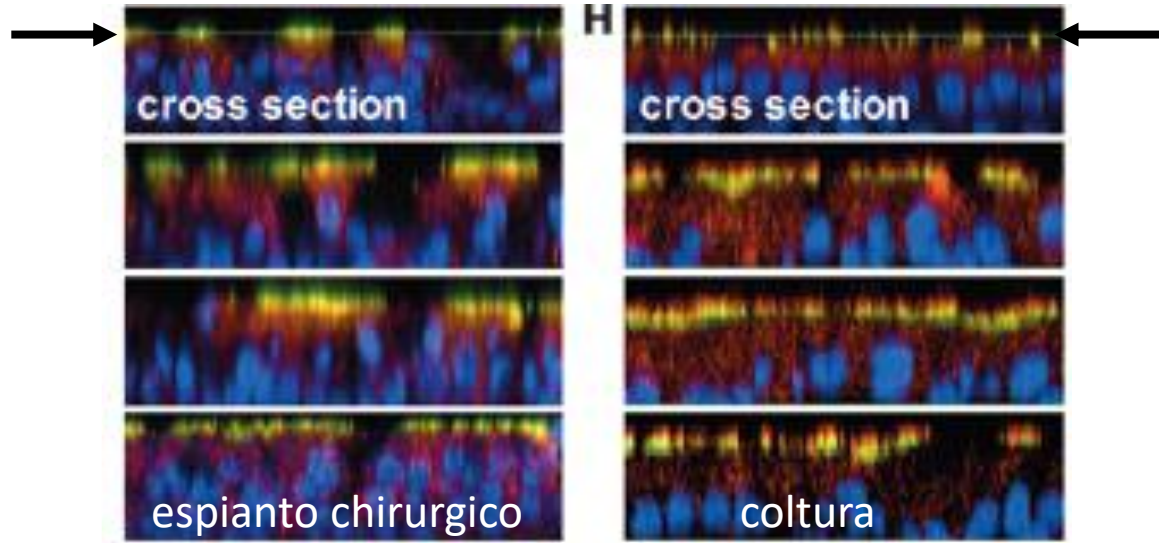
Le cellule della mucosa senonasale in coltura su filtri ricostituiscono l'epitelio polarizzato delle vie respiratorie



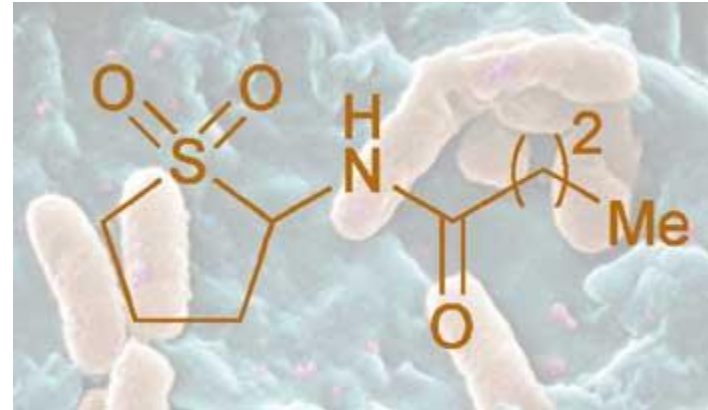
Air-Liquid Interface Culture

ed esprimono il recettore TAS2R38 alla superficie apicale

Colocalizzazione
TAS2R38-Tubulina



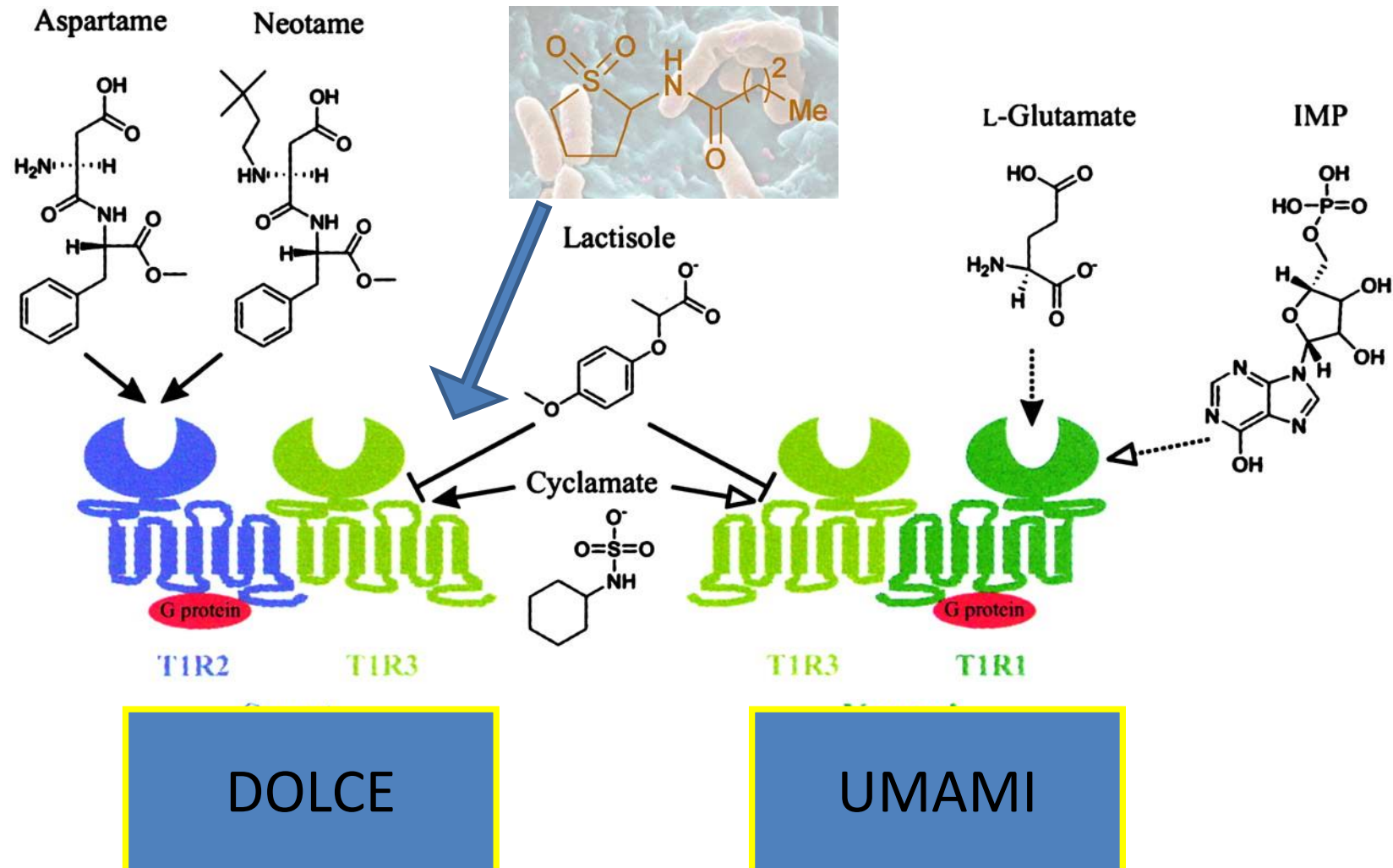
Pseudomonas Aeruginosa su Cellule Epiteliali



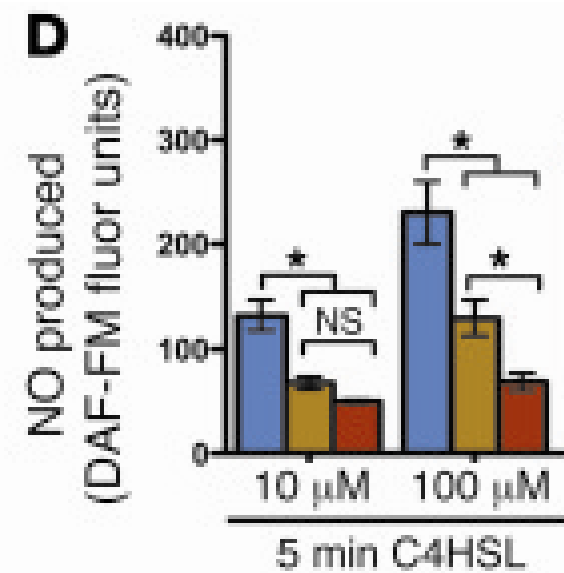
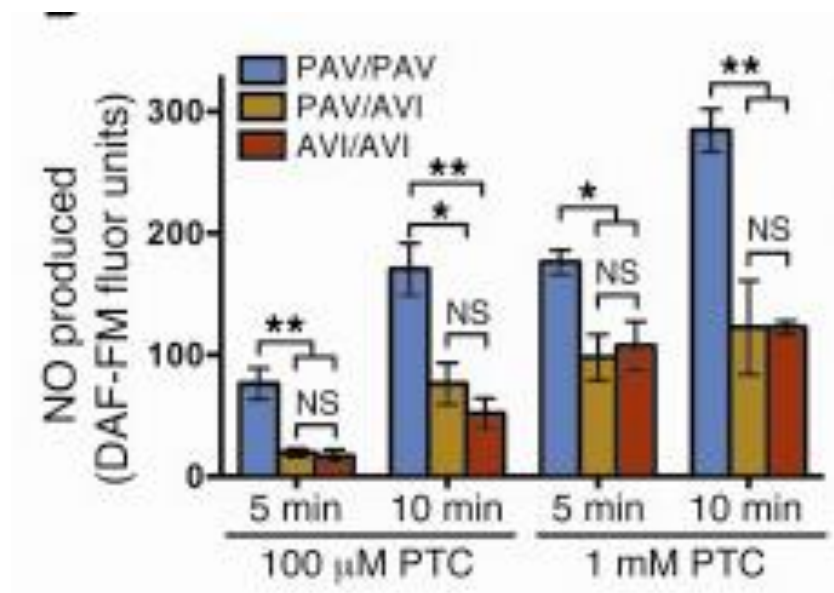
Un Sistema di segnalazione intercellulare, detto “quorum sensing” regola i processi associati alla virulenza. In molti batteri questo sistema di segnalazione è mediato da Acil omo-serina lattoni (AHLs).

Gli acil-omoserina lattoni vengono riconosciuti dai recettori TASR38 : Assaporiamo il 'dolce' dello *Pseudomonas* !

(AHLS).

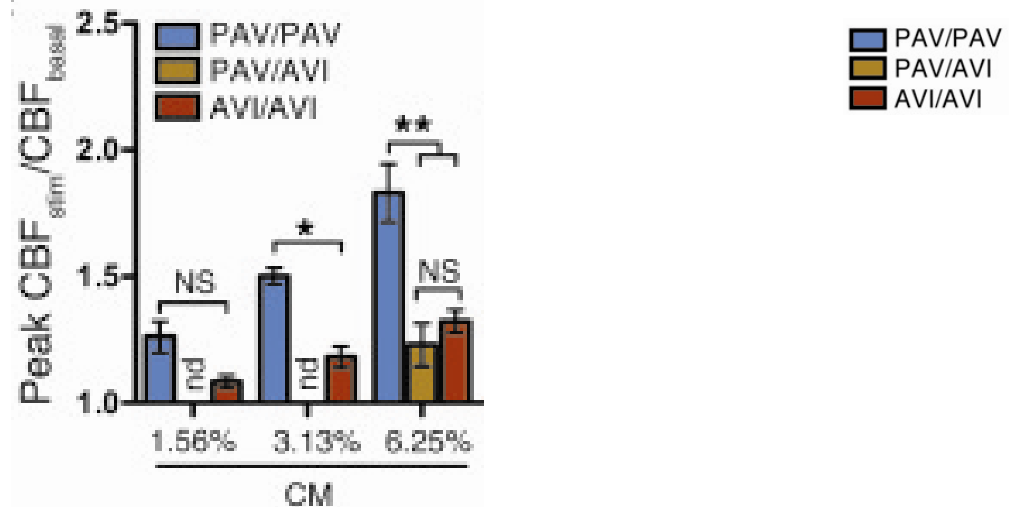


Parallelamente a quanto avviene quando il recettore TAS2R38 è attivato da un' agonista specifico (PTC), la stimolazione con AHLs risulta nella produzione di Ossido nitrico (NO)

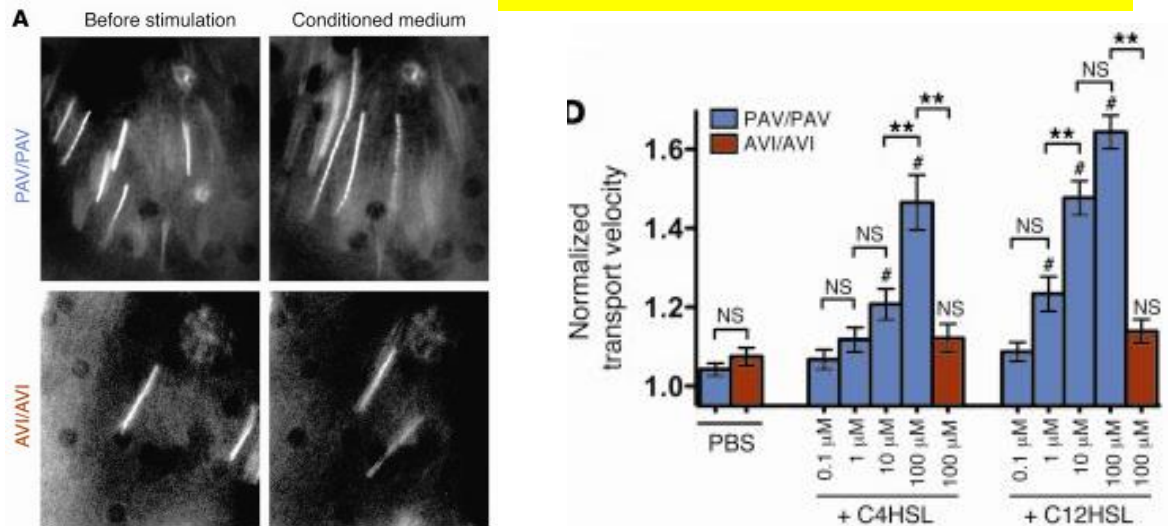


In ambedue i casi l'effetto è dipendente dal genotipo: la presenza di due copie dell'aplotipo PAV, che corrisponde alla forma funzionale del recettore si associa ad una maggiore produzione di NO

Molecole *quorum-sensing* prodotte da *Pseudomonas* sono in grado di stimolare il battito ciliare

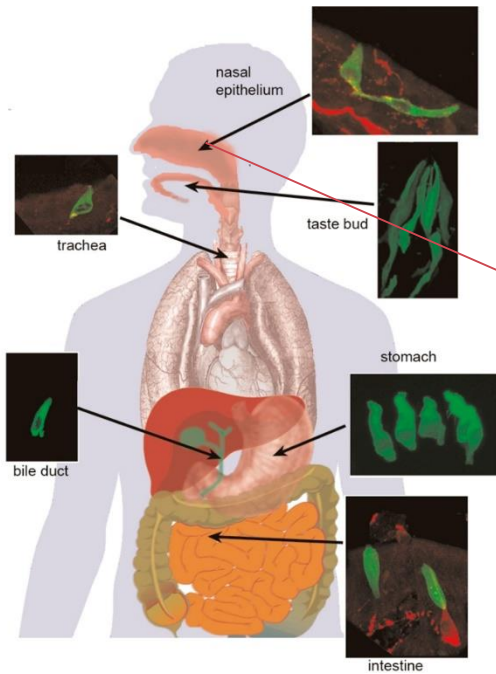


e di incrementare il trasporto di microsfere

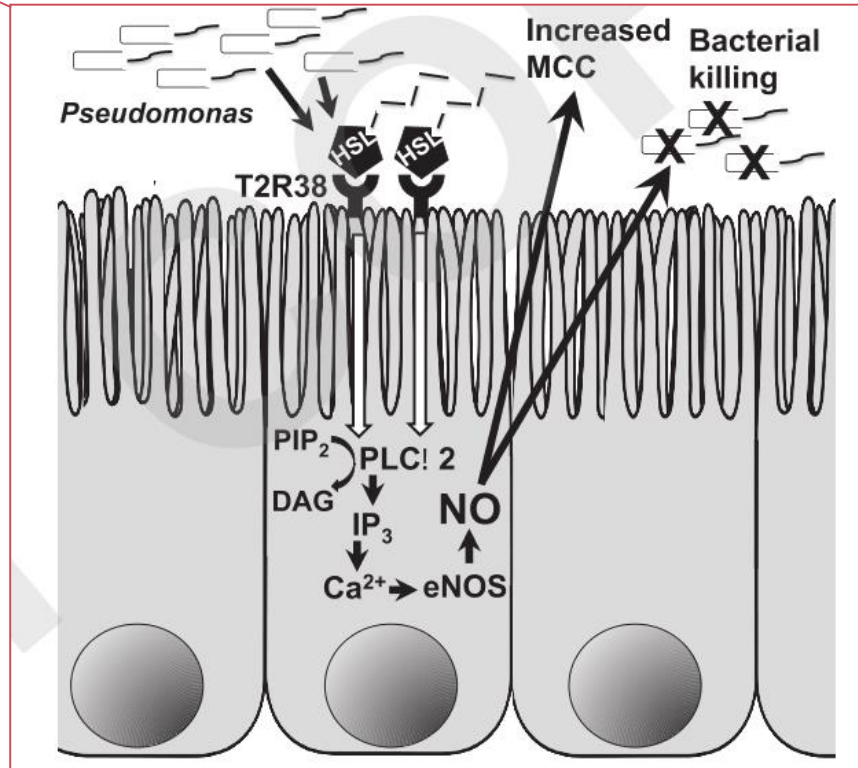


con effetto dipendente dal genotipo TAS2R38

TAS2R38 "sensore" delle infezioni delle alte vie respiratorie ?



Lee RJ, Innate Immunology 2013



Molecole quorum sensing come l'HSL prodotta da *P.aeruginosa* attivano il recettore TAS2R38 inducendo una risposta difensiva caratteristica dell'immunità innata

La ridotta funzionalità del recettore TAS2R38
correla con infezioni da Gram-negativi in pazienti affetti da
rinosinusite cronica

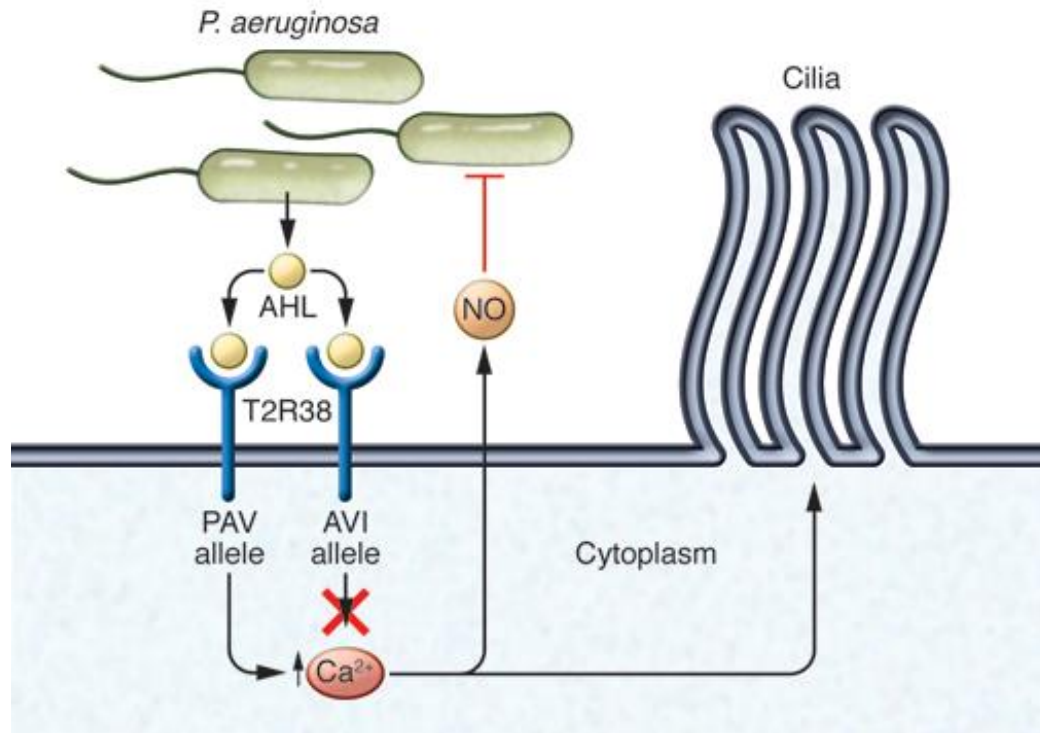
Functional and nonfunctional allele frequency

	TAS2R38 ^a			TAS2R19 ^b			TAS2R30 ^c			TAS2R46 ^d		
	AVI/AVI	AVI/PAV	PAV/PAV	A/A	A/G	G/G	A/A	A/C	C/C	C/C	C/T	T/T
No growth	13	11	11	4	13	3	3	17	5	13	11	2
Gram-negative	7	14	0	5	5	5	5	7	5	10	6	0
<i>P. aeruginosa</i>	5	9	0	4	5	2	2	7	4	7	5	0
Total (no growth + gram-negative)	20	25	11	9	18	8	8	24	10	23	17	2

Di 56 pz nessun omozigote per l'allele funzionale PAV (super-percettore)è risultato infetto da Pseudomonas o altri batteri Gram-negativi

Lee and Adappa, Innate Immunology 2013

*Gli AHLs prodotti da *P. aeruginosa* sono rilevati dal recettore T2R38 che, attraverso l'attivazione del sistema di segnalazione intracellulare Ca^{2+} -dipendente, induce un incremento della frequenza del battito ciliare e la produzione di NO.*



L'azione battericida del NO, combinata alla clearance mucociliare previene la colonizzazione batterica delle vie respiratorie.

Gli individui portatori dell'aplotipo inattivo AVI sono maggiormente esposti al rischio di infezione.

Super Percettore :

Piccioso? Ma ... meno a rischio di infezioni!

