

Nutrienti e pelle : solo allergia ?

Luigi Greco e Rossella Negri

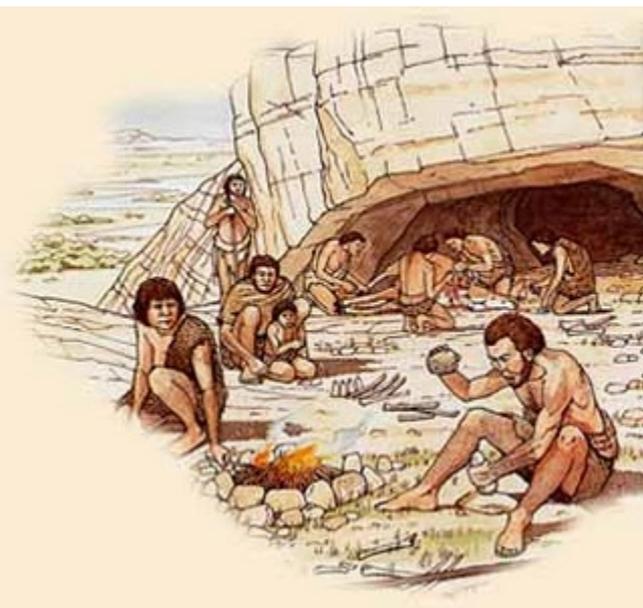
*Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie
Indotte da Alimenti*

Bologna Giugno 2017

Noi modifichiamo il cibo , ma il
cibo ci modifica !



Scelte alimentari che ci hanno fatto sopravvivere nella caverna ora, nel supermercato, ci avvelenano !

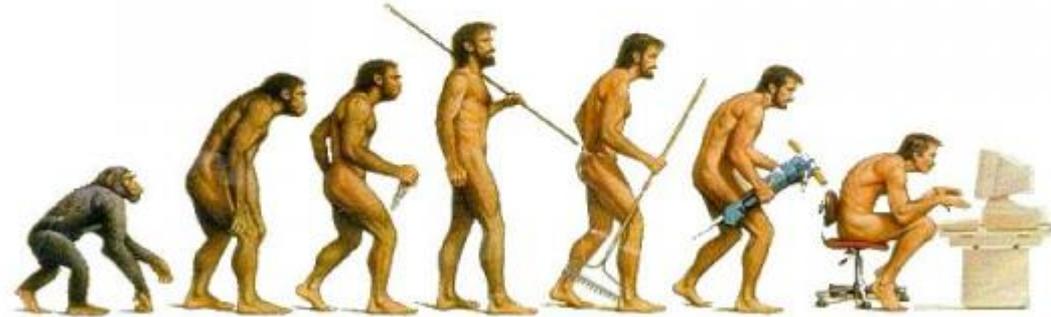


- I geni del bambino ancora preferiscono cibi dolci, salati ed alta densità energetica,
- Respingono l'amaro e l'acido per evitare i pericoli fuori la caverna



Oggi il rifiuto del vegetale e della frutta alza spropositamente la densità calorica . Il cibo confezionato ha triplicato la densità calorica media : ma i geni sono ancora quelli, destinati all'accumulo per un ambiente di consumo energetico che non esiste più !

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.

E' una assoluta novità nel comportamento alimentare di *Homo sapiens* sin dal period 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.

A ciascuno il suo !



Baby Cow



Young Cow



Adolescent Cow



Adult Cow



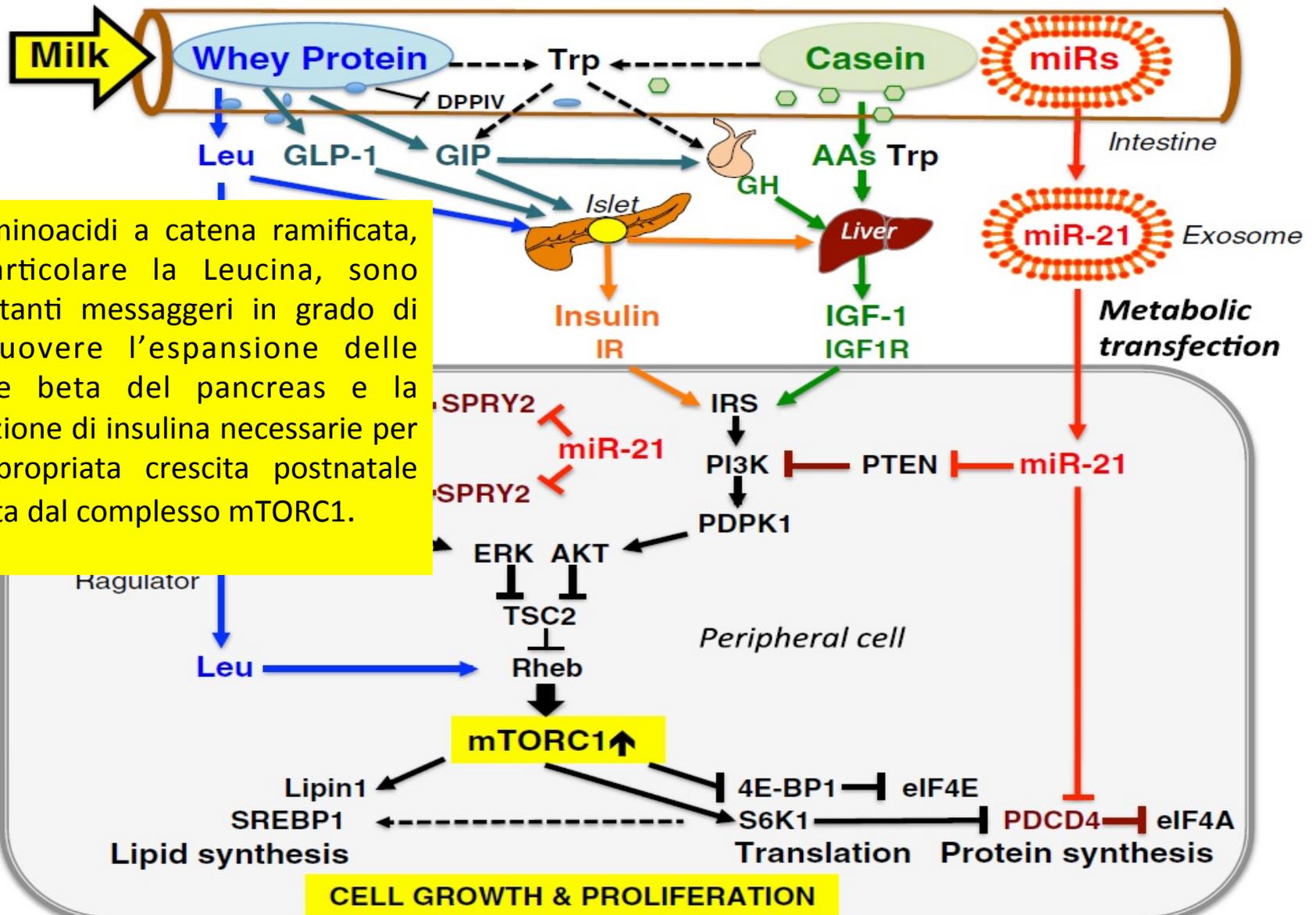
Tend Youna Cows for Quest Credit

il Bimbo cresce
20 grams/day

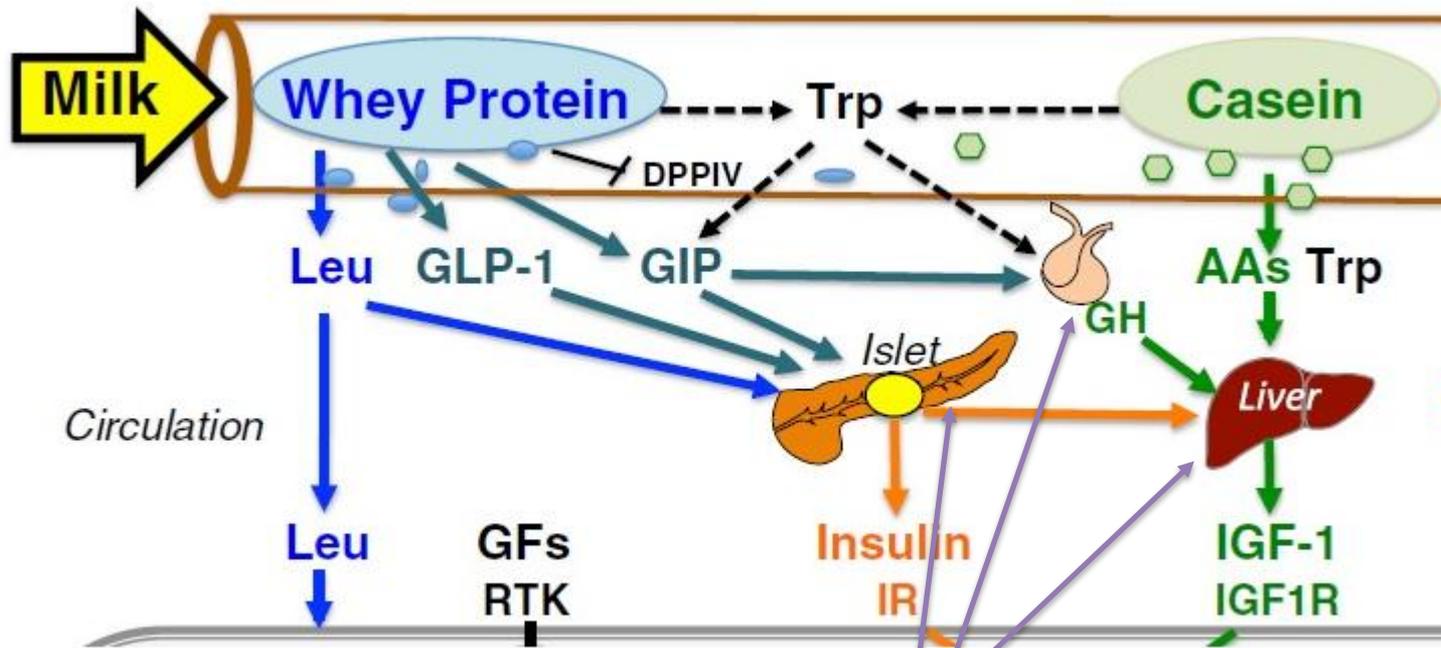
il Vitellino cresce
400 grams/day

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



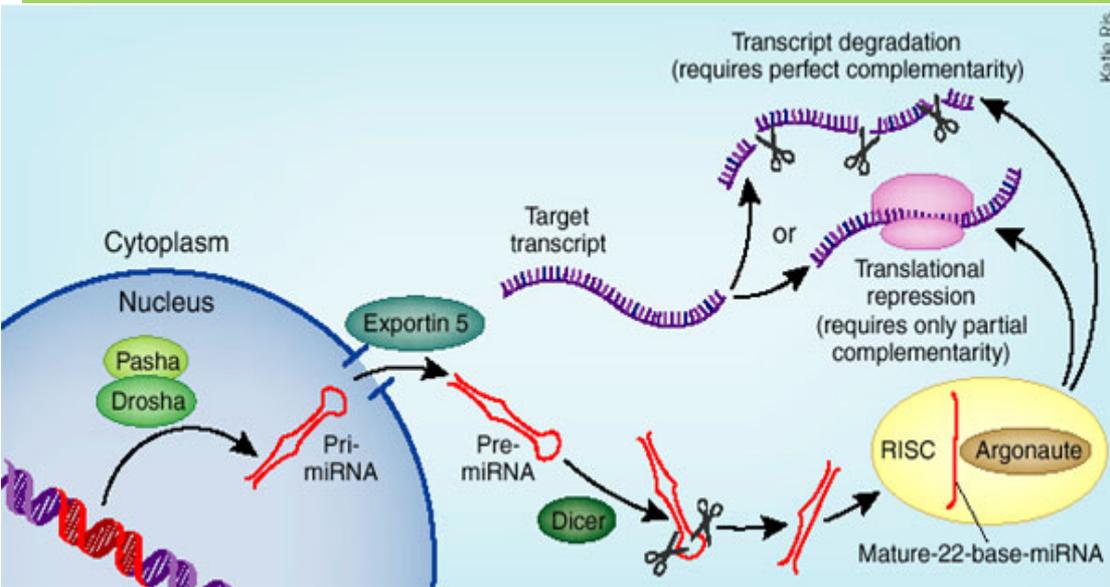
Gli aminoacidi a catena ramificata, in particolare la Leucina, sono importanti messaggeri in grado di promuovere l'espansione delle cellule beta del pancreas e la secrezione di insulina necessarie per un'appropriata crescita postnatale guidata dal complesso mTORC1.



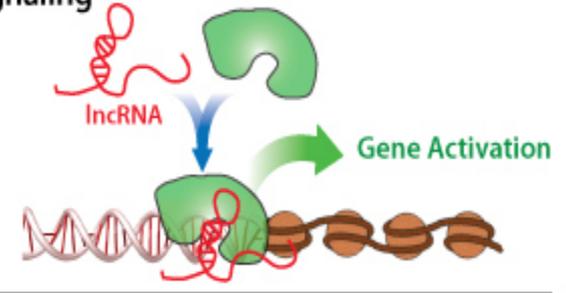
Gli aminoacidi derivati dal latte incrementano l'attività di:

- 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).

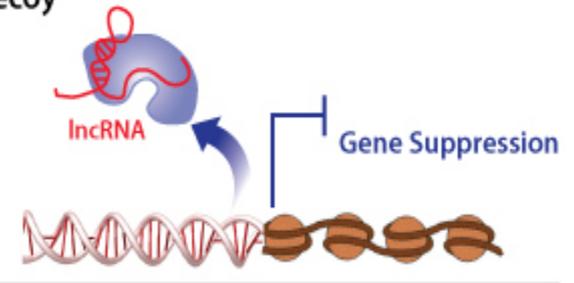
Il Latte contiene molto RNA 'libero' che non codifica proteine



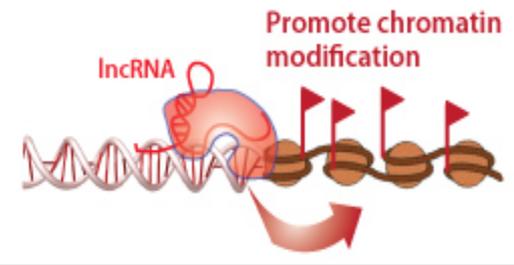
I. Signaling



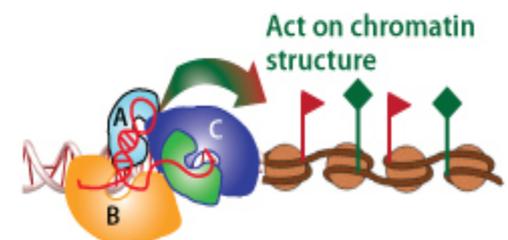
II. Decoy



III. Guides



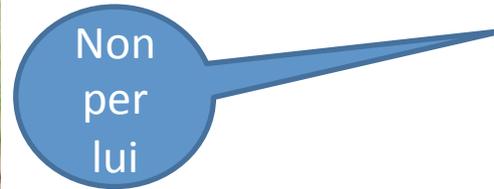
IV. Scaffolds



- 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.



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.

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

E DOPO IL LATTE ????

Cominciano le difficoltà?

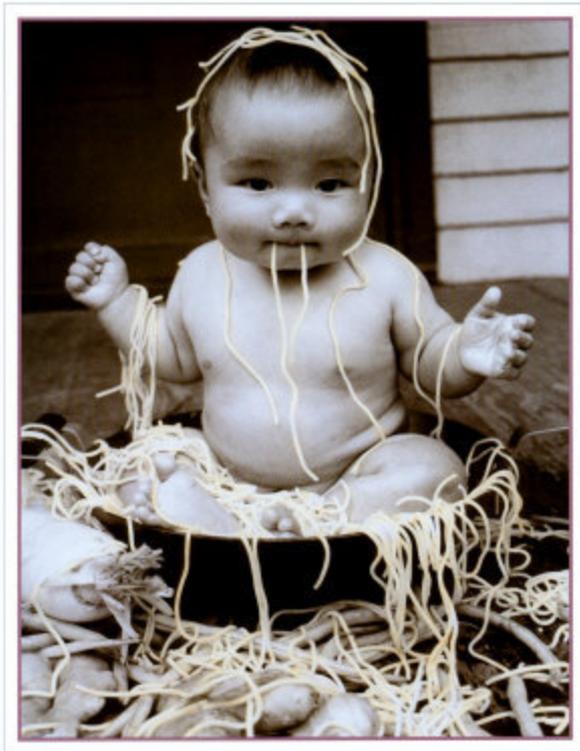
Perché alcuni bambini sono 'facilissimi' ed altri molto ma molto difficili da alimentare dopo lo svezzamento ???

Perché piace ? Perché disgusta?

Edonismo per ... Essere felici ???



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



©oodles of Noodles

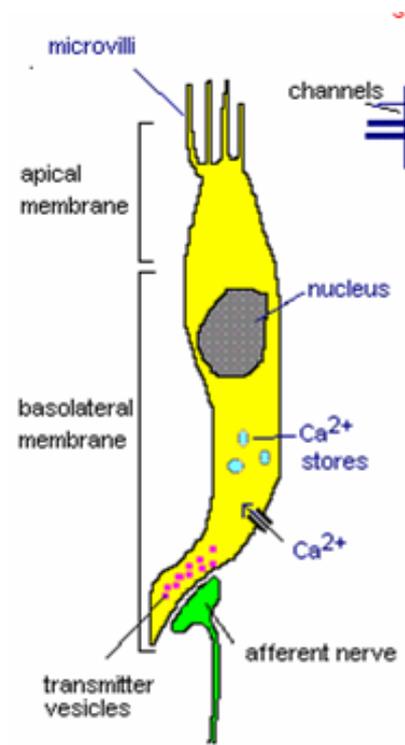


Have a break, have a Kit-Kat

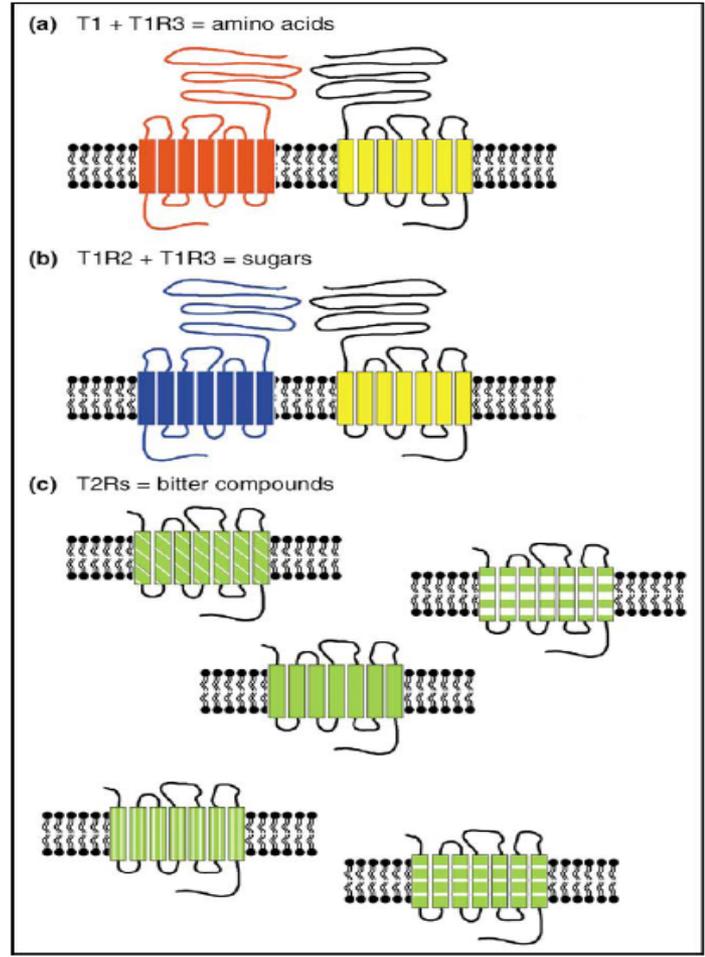
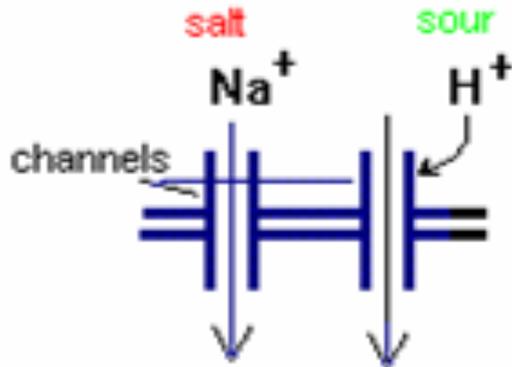


AD OGNI GUSTO I SUOI RECETTORI

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

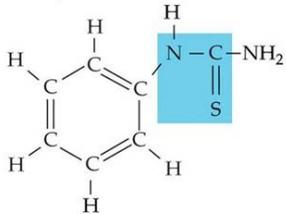


Canali Ionici per il salato e l'acido

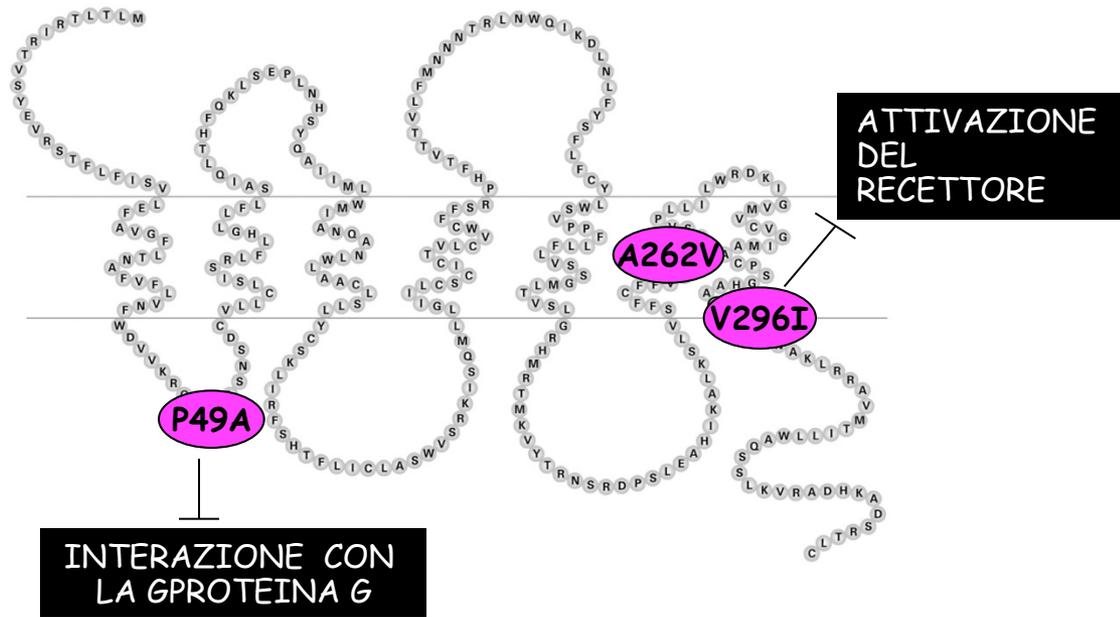
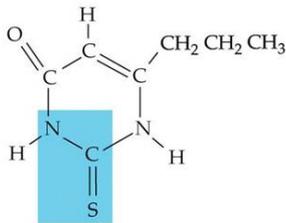


3 Polimorfismi del gene TAS2R38 distinguono i Percettori dai Non Percettori e dai Super-percettori

(a) Phenylthiocarbamide



(b) Propylthiouracil

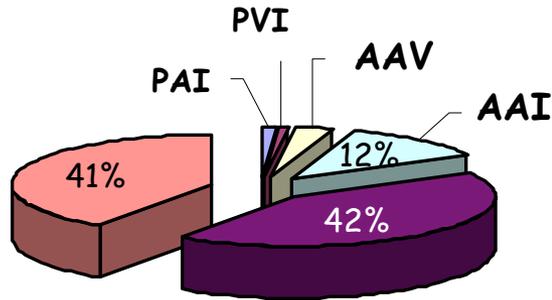


I Polimorfismi ci dividono in :

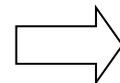
PERCETTORE



PAV



AVI



NON PERCETTORE



Siamo geneticamente predisposti a percepire l'amaro in maniera differente



Non Percettore

Easy !

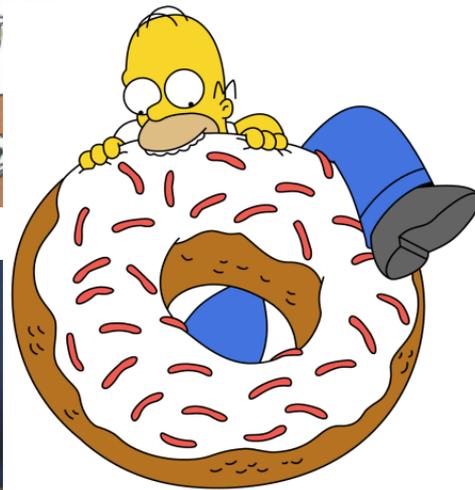


Super Percettore

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



Ma perché mangiamo tanti 'non nutrienti'??



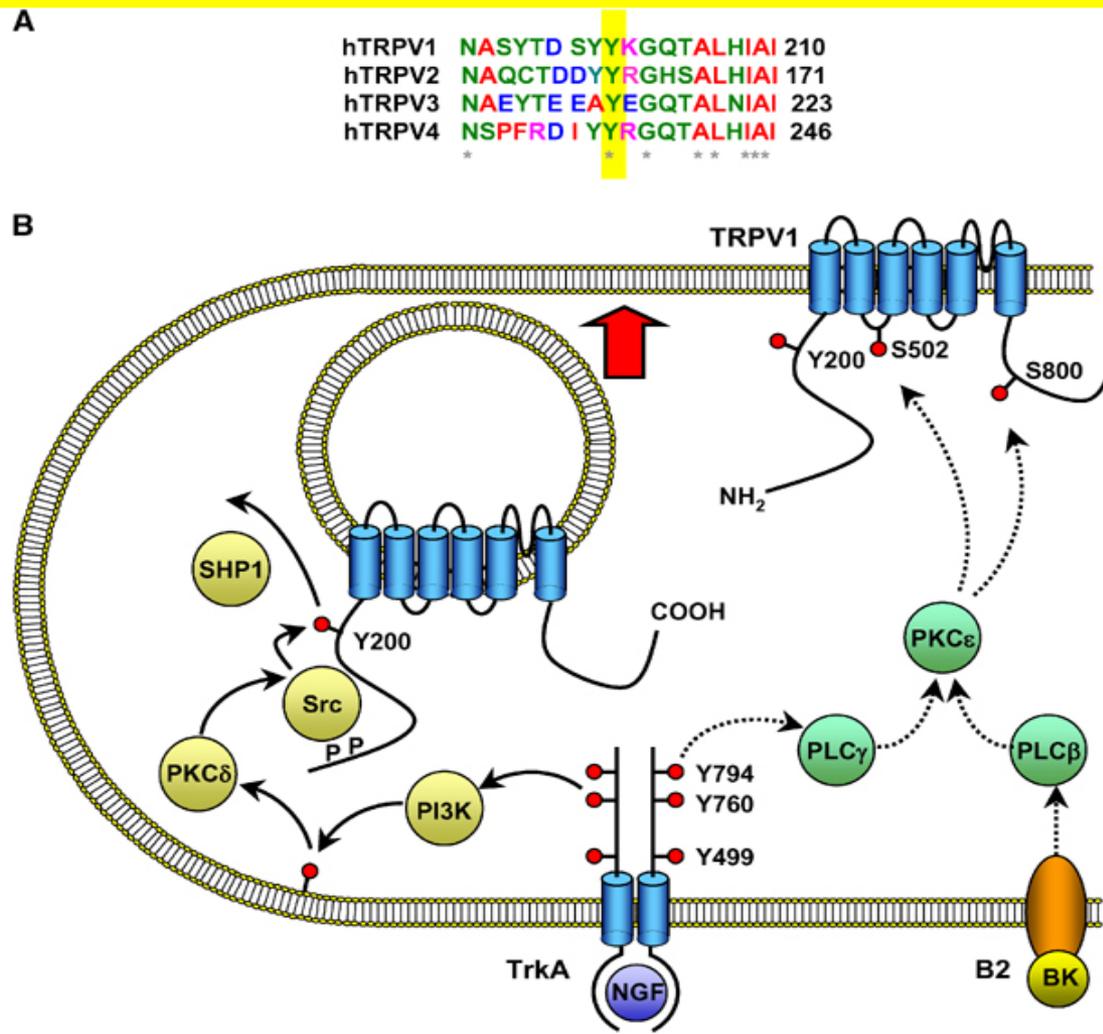
Che ci danno Basilico ed Origano ?



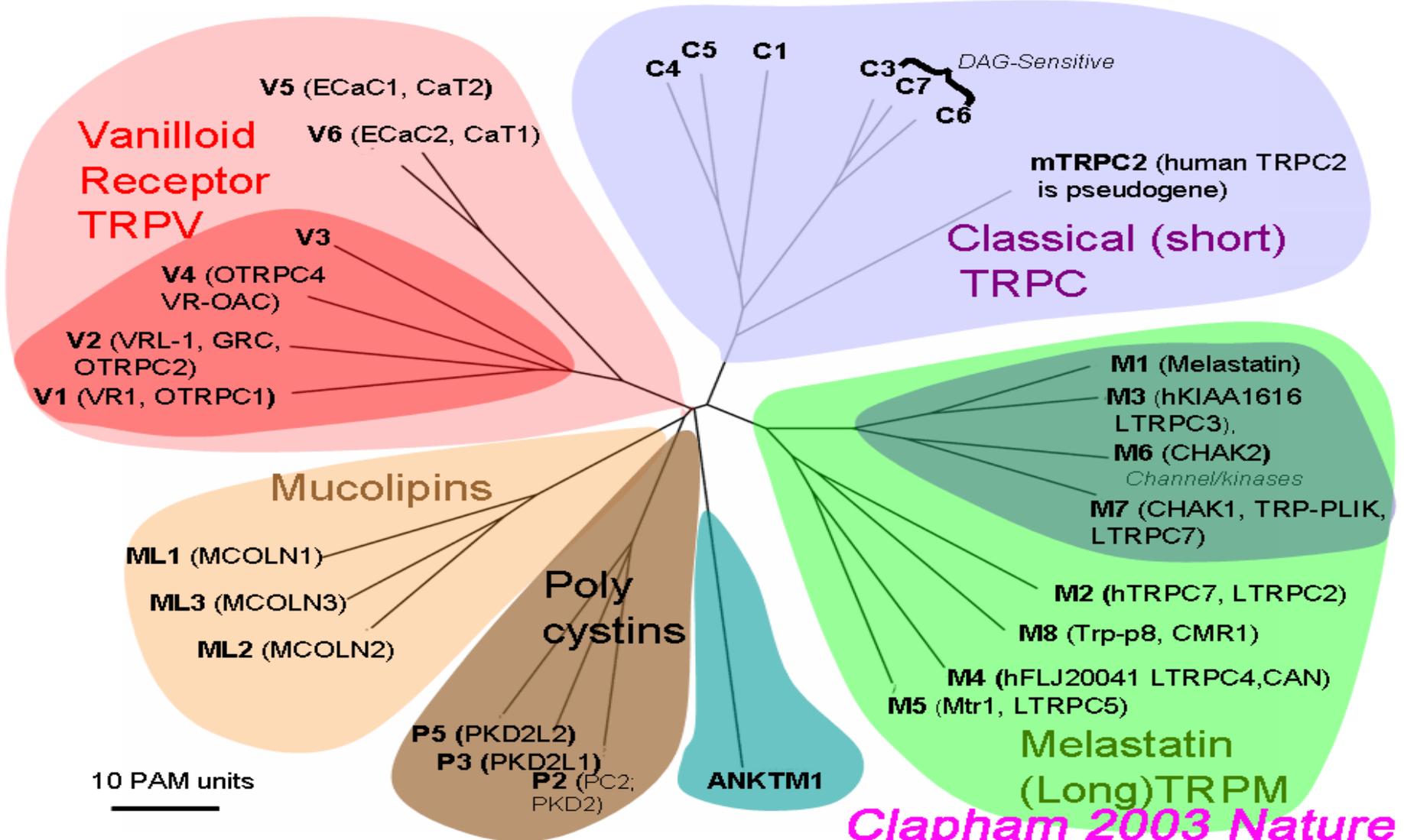
Il TRPV1 è un recettore canale che appartiene alla
superfamiglia dei
Transient Receptor Potential ion channel
sono attivati da :



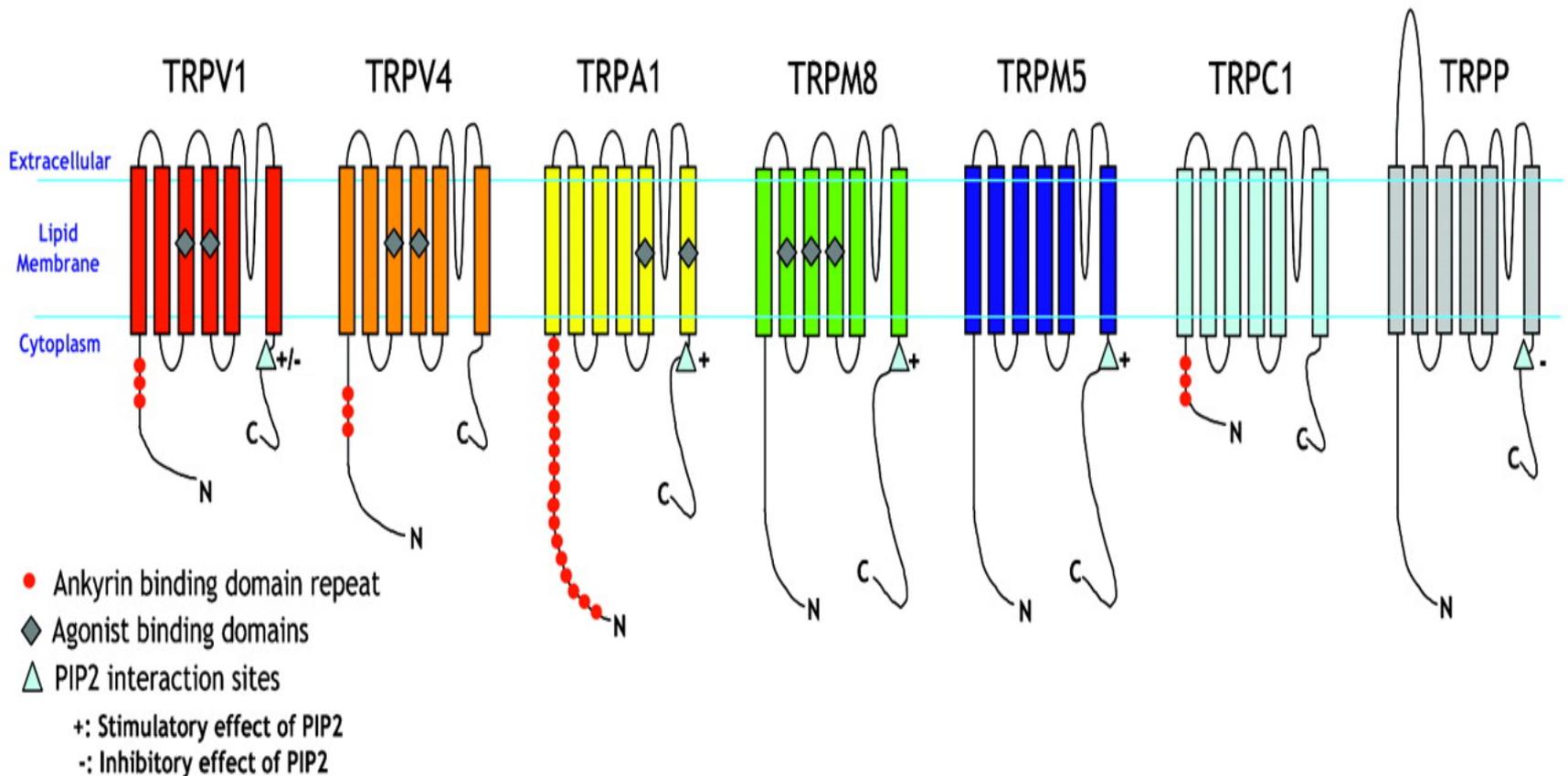
- capsaicina, in quanto molecola idrofoba, il suo sito di legame può trovarsi sia nella porzione intracellulare che extracellulare del recettore.
- Calore: 43° C • pH < 6



I **Transient Receptor Potential (TRP)** sono una **superfamiglia di proteine transmembrana** che agiscono da **sensori molecolari** per una serie di funzioni fisiologiche e patologiche. Controllano la vasodilazione, la sensazione termica, meccanica, chimica (chemoestesi), dolorosa, gustativa



TRP channels: new targets for chemosensation and visceral pain



A single N-terminal cysteine in TRPV1 determines activation by pungent compounds from onion and garlic.

[Salazar H](#), [Llorente I](#), [Jara-Oseguera A](#), [García-Villegas R](#), [Munari M](#), [Gordon SE](#), [Islas LD](#), Rosenbaum

- I canali TRPA1 sono attivati da composti piccanti dell'aglio, cipolle, mostarda e cannella.
- Il TRPV1 è anche attivato dall'allicina, la molecola attiva dell'aglio, e partecipa insieme con il TRPA1 nella sensazione di dolore/malessere associati a questi composti.
- Nel TRPV1 queste molecole agiscono mediante modifiche covalenti di residui di cisteina.
- Questi dati documentano che esiste un meccanismo ben conservato che fornisce nuovi approcci alla identificazione delle basi molecolari di stimoli piacevoli o nocivi.

Nat Neurosci. 2006 May;9(5):628-35. Epub 2006 Apr 16. [Links](#)
**Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers
activate specific TRP channels.**

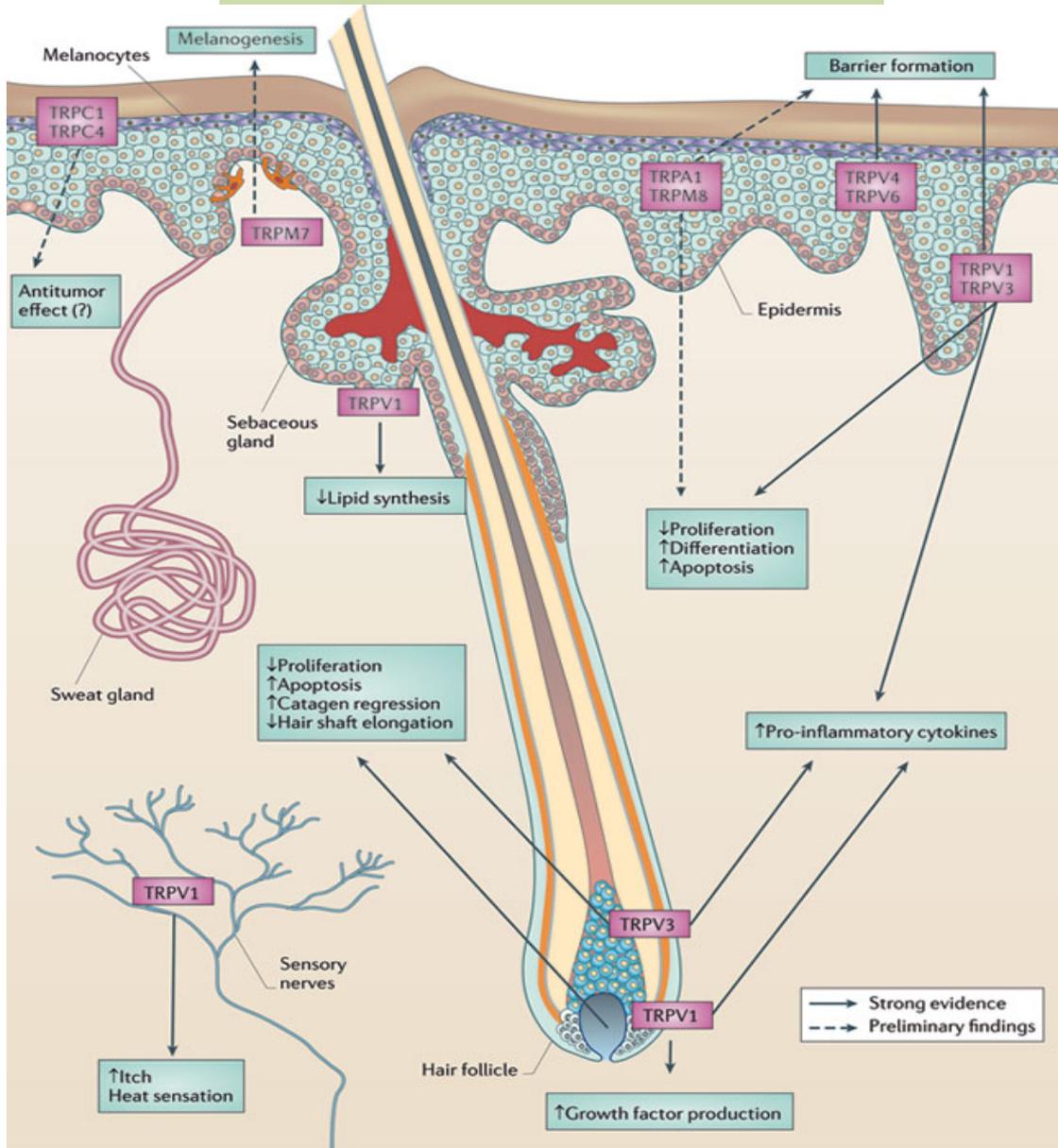
[Xu H](#), [Delling M](#), [Jun JC](#), [Clapham DE](#).

- **Carvacrolo, eugenolo e timolo** sono contenuti in origano, salvia, chiodi di garofano e timo. Applicati sulla lingua elicitano una sensazione di calore e 'piacere' (?)
- Il Canale TRPV3 è fortemente attivato da carvacrolo, timolo ed eugenolo.
- Le cellule della lingua e della cute rispondono a carvacrolo ed eugenolo aumentando il livello intracellulare di Ca^{2+} .
- Il carvacrolo attiva ed immediatamente desensibilizza TRPA1, la cui attivazione spiega la sensazione di 'pungente' dell'origano.

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

TRP channels in the skin



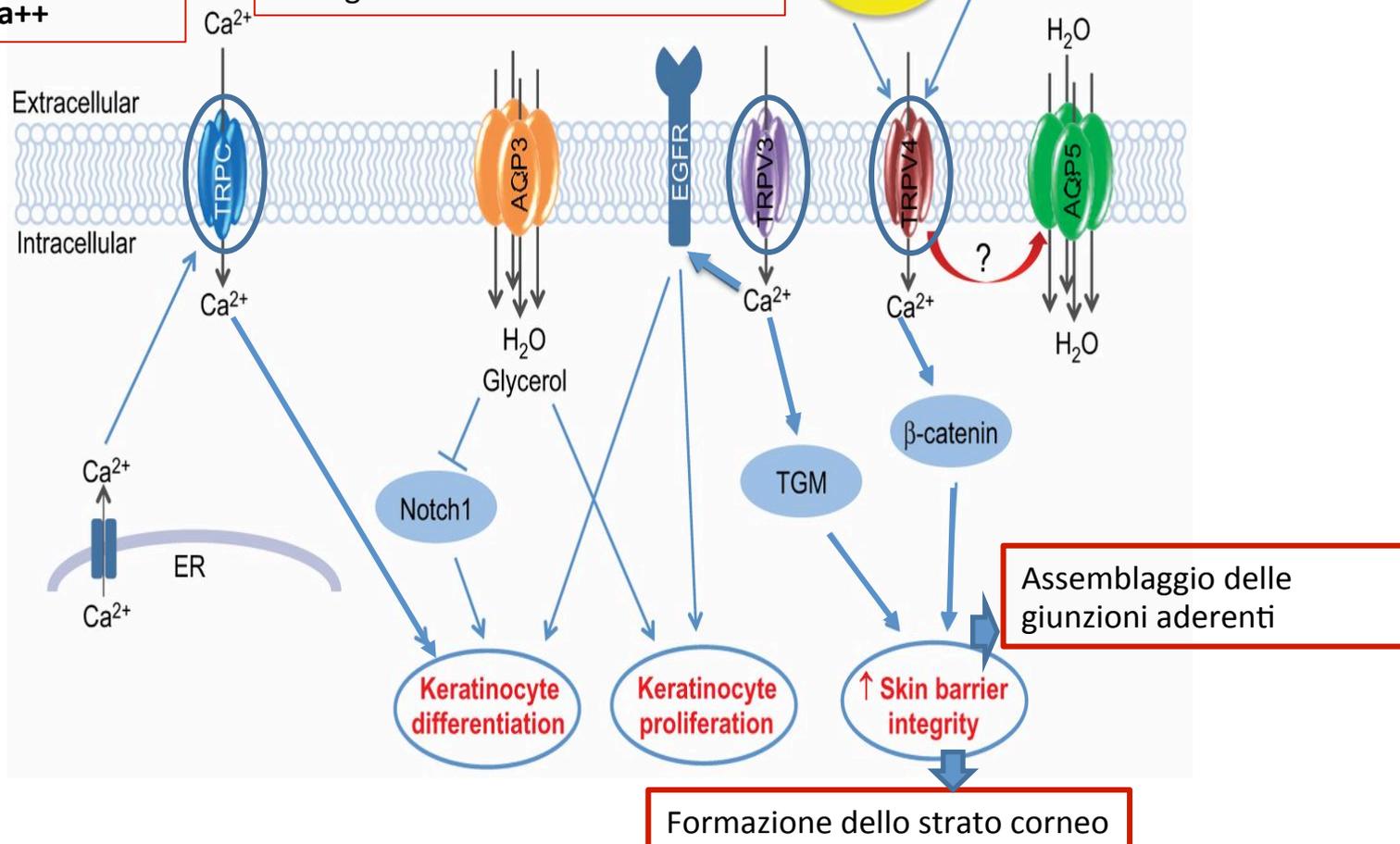
Cellule della cute (sebociti, cheratinociti, follicoli piliferi) esprimono canali TRP che sono coinvolti in funzioni di proliferazione, differenziamento, cancerogenesi, infiammazione.

In risposta a vari meccanismi di attivazione (cationi, caldo, freddo, pressione, composti chimici) i canali TRP influenzano il differenziamento dell'epidermide ed il mantenimento della barriera epiteliale

TRPC: ruolo chiave nel differenziamento indotto dal Ca^{2+}

TRPV3: ruolo centrale nell'equilibrio tra proliferazione e differenziamento attraverso la regolazione del signalling dell'EGFR e l'attivazione delle transglutaminasi

TRPV4: garantisce la "tenuta" delle giunzioni intercellulari a temperature superiori a quella fisiologica



Vari membri delle sottofamiglie dei canali TRPC e TRPV sono criticamente coinvolti nella fisiologia dell'epidermide

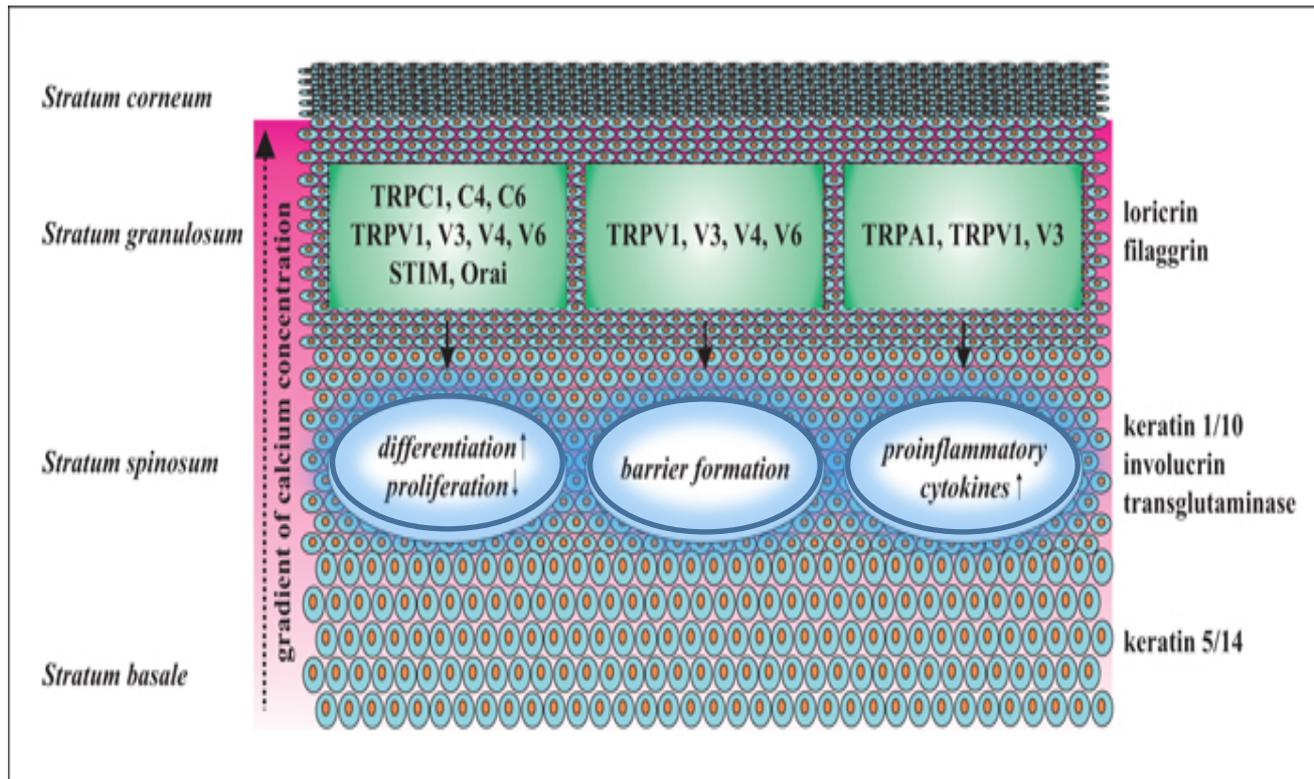


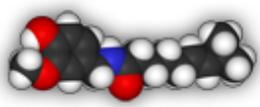
Table 1. Skin diseases with involvement of the TRP channels.

Disease	Impaired Channels/ Receptors
Psoriasis Chronic inflammatory skin disorder, characterized by hyperproliferative keratinocytes and reduced differentiation [91] Disturbed calcium gradient [17] Reduced calcium response in psoriatic keratinocytes [94]	TRPC1, TRPC3-7 Reduced expression of all TRPC channels in psoriasis [47]
Atopic dermatitis Chronic inflammatory skin disease with dry skin in characteristic location [100]	TRPC6 [104]
	TRPV3 Increased activity causes atopic dermatitis in mice [112]
Basal cell and squamous cell carcinoma Aberrant keratinocyte differentiation	CaSR Uncoupling from CaSR to differentiation [125]
	TRPC1 Reduced expression [49]
	TRPC4 Reduced expression [49]
Darier's disease Acantholysis and disturbed keratinization [117] Defect type 2 sarco(endo)plasmatic reticulum Ca ²⁺ -ATPase [118]	TRPC1 Increased expression, compensatory mechanisms [46, 120]
Olmstedt syndrome Hyperkeratotic plaques [129]	TRPV3 Constitutively active, high intracellular calcium concentrations

Espressione o funzione aberrante dei canali TRP possono contribuire a patologie della cute associate ad anomalie del differenziamento o della proliferazione dei cheratinociti



Capsicum (pepper)



capsaicin



TRPV1

Il peperoncino fa bene alla cute?

Disease	Potential Involvement of TRP channels	Putative therapeutic approaches and supporting evidence
---------	---------------------------------------	---

Prurigo nodularis

TRPV1

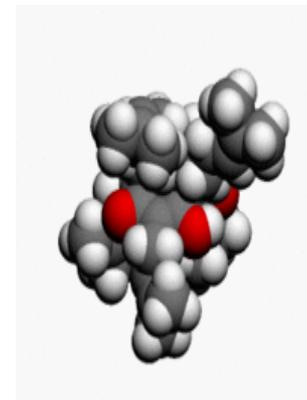
Elevated expression was detected in hyperkeratotic lesions of prurigo nodularis patients (Ständer *et al.*, 2004).

TRPV1

Activation might be beneficial.
Chronic topical capsaicin treatment ameliorated the symptoms (Ständer *et al.*, 2001).

Table 1. Skin diseases with involvement of the TRP channels.

Disease	Impaired Channels/ Receptors	Therapeutic Effects by Agonist/antagonist
Psoriasis Chronic inflammatory skin disorder, characterized by hyperproliferative keratinocytes and reduced differentiation [91] Disturbed calcium gradient [17] Reduced calcium response in psoriatic keratinocytes [94]	TRPC1, TRPC3-7 Reduced expression of all TRPC channels in psoriasis [47]	Hyperforin Agonist at TRPC6 [106] Sufficient to induce keratinocyte differentiation [37]
Atopic dermatitis Chronic inflammatory skin disease with dry skin in characteristic location [100]	TRPC6 [104]	Hyperforin Reduces T cell and peripheral blood mononuclear cell activation [107] Topical treatment alleviates atopic dermatitis [108]
	TRPV3 Increased activity causes atopic dermatitis in mice [112]	-
Basal cell and squamous cell carcinoma Aberrant keratinocyte differentiation	CaSR Uncoupling from CaSR to differentiation [125]	NPS-467 [134] Effect on skin diseases not yet established
	TRPC1 Reduced expression [49]	-
	TRPC4 Reduced expression [49]	-
Darier's disease Acantholysis and disturbed keratinization [117] Defect type 2 sarco(endo)plasmic reticulum Ca ²⁺ -ATPase [118]	TRPC1 Increased expression, compensatory mechanisms [46, 120]	-
Olmstedt syndrome Hyperkeratotic plaques [129]	TRPV3 Constitutively active, high intracellular calcium concentrations cause apoptosis [127],	-



Hyperforin



Hypericum perforatum

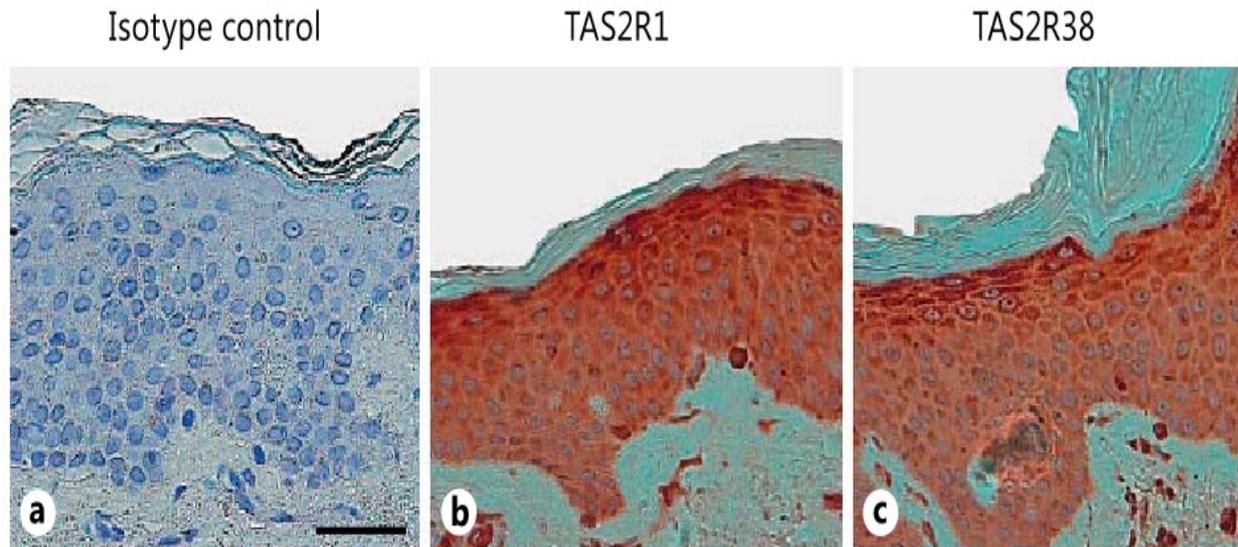
Agonisti dei recettori TRP con potenziale effetto terapeutico sono già in corso di sperimentazione

Recettori del gusto nell'epidermide?!

Expression and Functional Activity of the Bitter Taste Receptors TAS2R1 and TAS2R38 in Human Keratinocytes

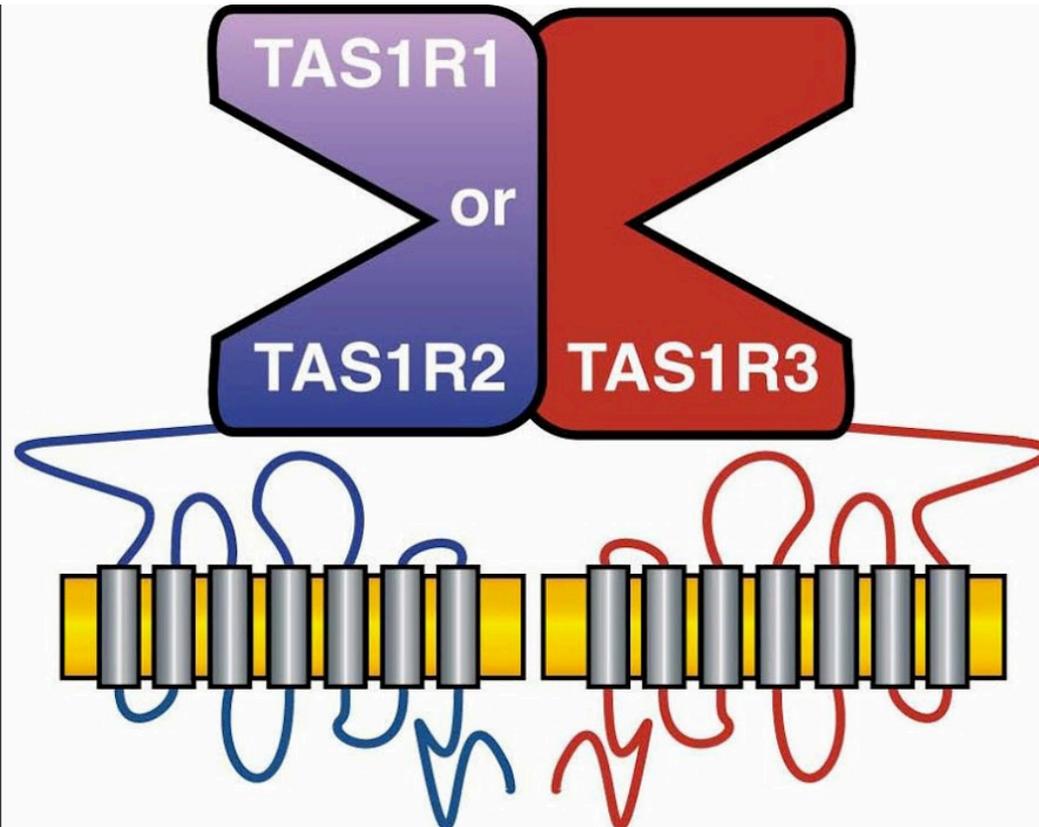
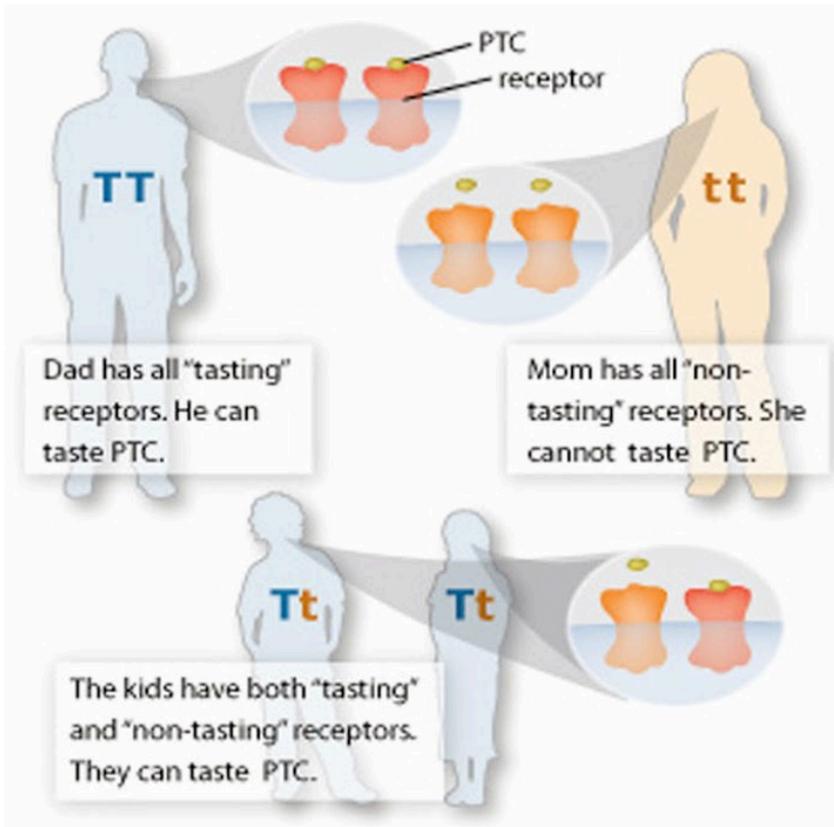
Ute Wölfle^a Floriana A. Elsholz^b Astrid Kersten^c Birgit Haarhaus^a
Walter E. Müller^b Christoph M. Schempp^a

^aResearch Center skinitial, Department of Dermatology, University Medical Center, and ^bDermatohistological Laboratory Dr. Laaff, Freiburg, and ^cDepartment of Pharmacology, Biocenter, Goethe University, Frankfurt, Germany



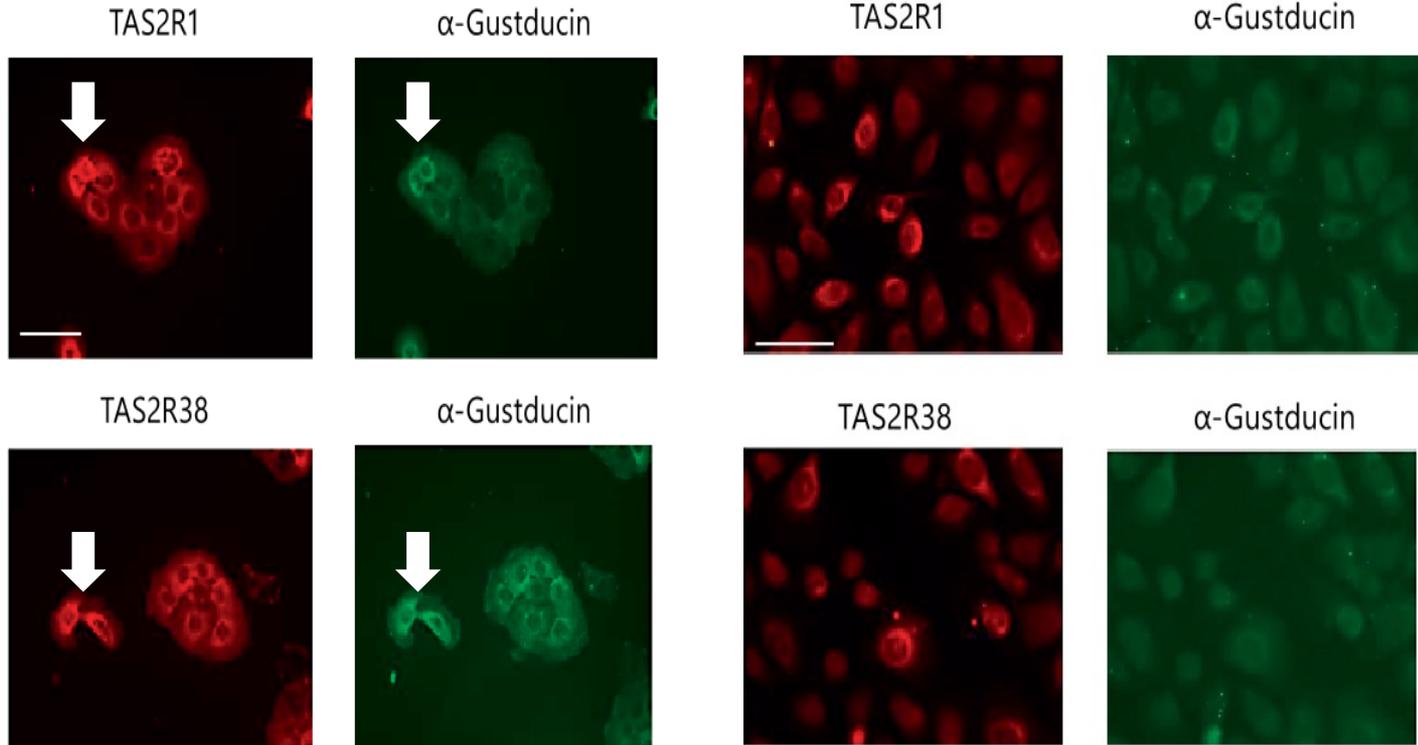
Immunocitochimica su espianti di cute umana dimostra che i recettori sono espressi in tutti gli strati cellulari, fino allo strato corneo (colorazione marrone)

Recettori TASR??



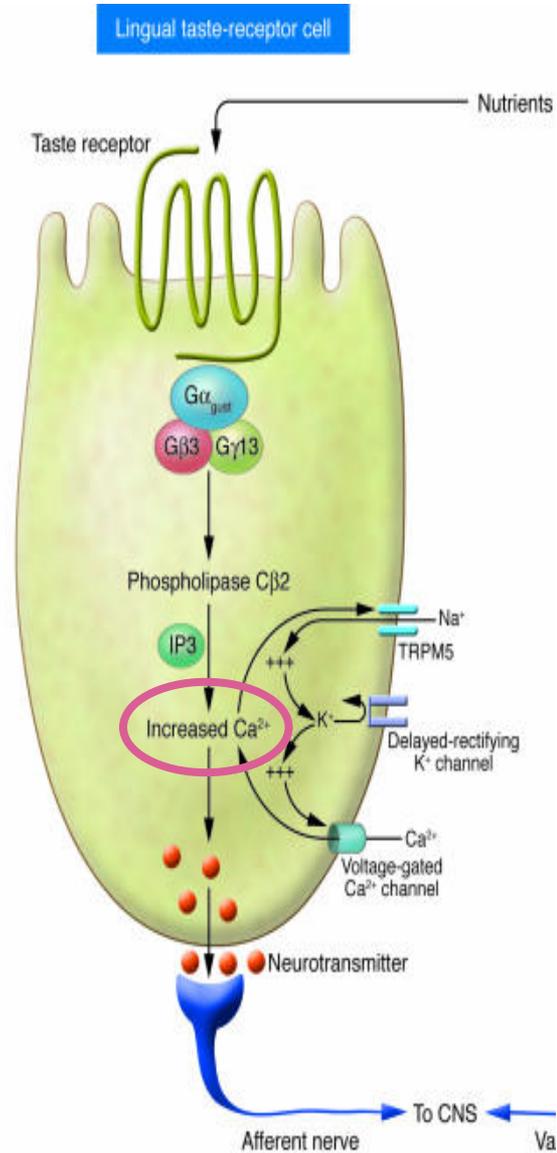
Sia in colture primarie ottenute da
espunti di cute

Sia in linee cellulari di cheratinociti
umani (HaCaT)

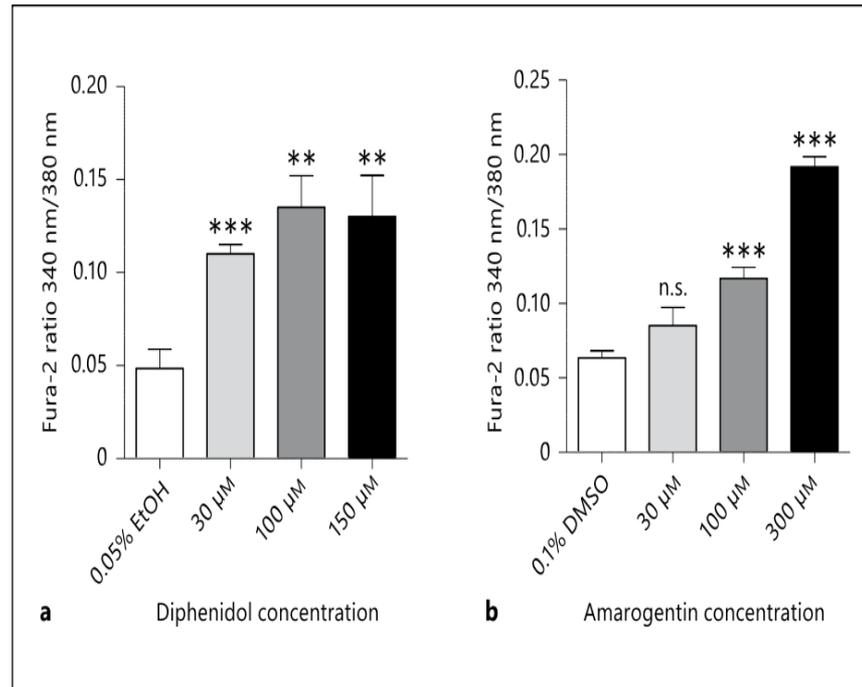


le cellule che esprimono i recettori TAS2R esprimono anche **Gustducina**, la proteina G associata ai recettori TASR, necessaria per la trasmissione del segnale innescato dall'attivazione del recettore

L'attivazione dei recettori TAS2R induce nelle cellule gustative un incremento dei livelli del Ca^{++} intracellulare



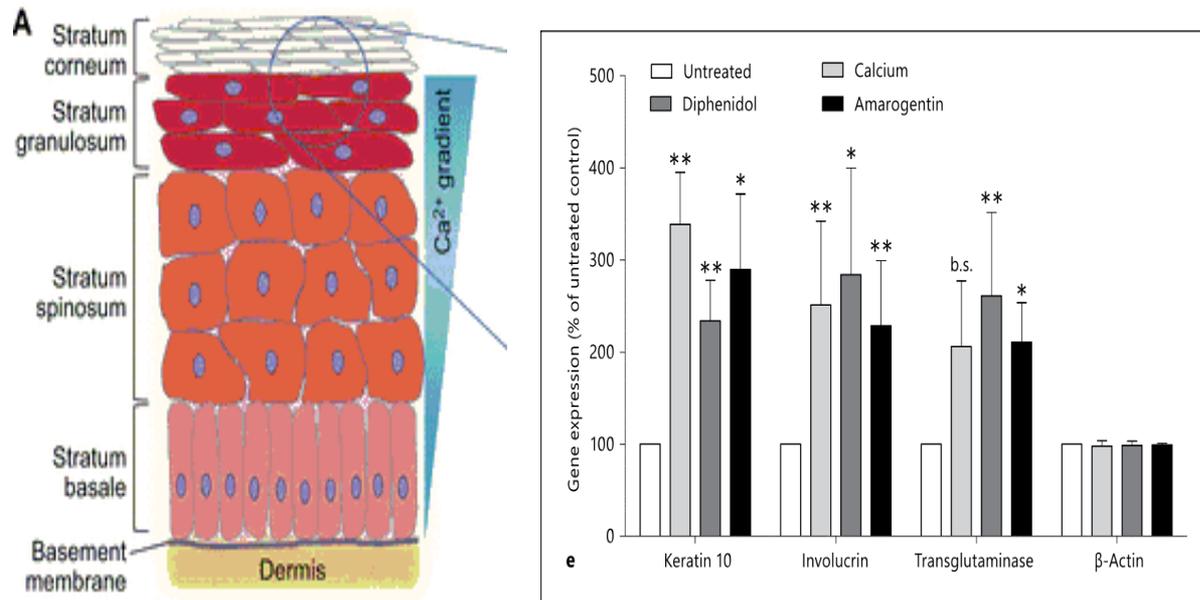
**Anche nei cheratinociti la stimolazione con
composti amari in grado di attivare più recettori
TAS2R induce un aumento del Ca⁺⁺ intracellulare**



Significativo rispetto ai solventi utilizzati (EtOH e DMSO) e indicativo della funzionalità dei recettori

Ai cheratinociti piace l'amaro...

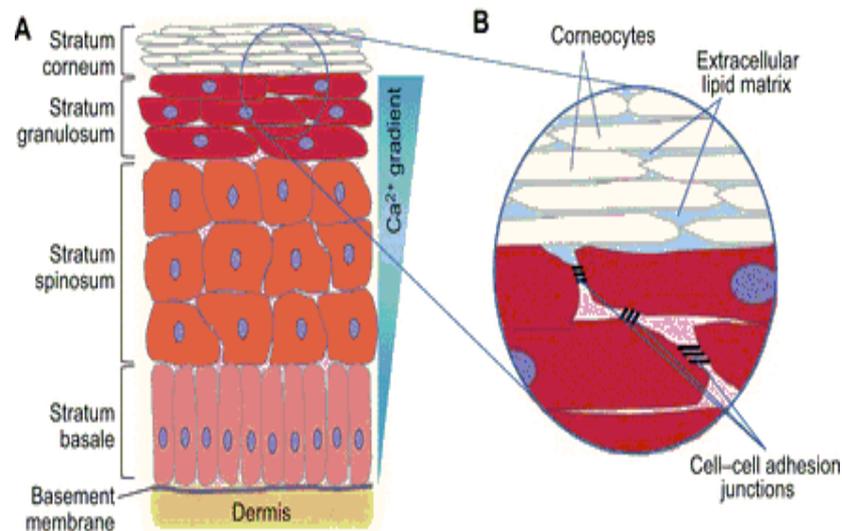
Difenidolo e Amarogentina, inducono l'espressione di markers del differenziamento, sia nelle linee cellulari che nei cheratinociti primari



L'incremento dei livelli intracellulari del Ca^{++} dovuto all'attivazione dei recettori induce l'espressione di marcatori del differenziamento, precoci come la Keratina 10 e tardivi come involucrina e transglutaminasi espressi nello strato spinoso.

TAS2R potenziali targets di molecole “farmacologicamente” attive?

E' possibile immaginare una nuova generazione di farmaci, LIGANDI DEI RECETTORI TAS2R che applicati topicamente inducano l'espressione di molecole coinvolte nella formazione e nel mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale nei disordini in cui la funzione della barriera cutanea è compromessa



Sviluppo di Biofilm Batterico in pazienti con RinoSinusite Cronica e Polipi a seconda del genotipo del Taste Receptor Gene R 38

TAS2R38 phenotype	Biofilm yes	Biofilm no	Total
Non-tasters	10 (62,5)*	6 (37,5)	16 (100)
Tasters	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100)
Total	19 (44,2)	24 (55,8)	43 (100)

Psoriasi: Fattori di Rischio Alimentari

- -body mass index (X^2_1 trend 4.3, $P < 0.05$) + **inverse relations**
- for the intake of carrots (X^2_1 trend 4.8, $P < 0.05$),
- tomatoes (X^2_1 trend 26.3, $P < 0.01$), fresh fruit (X^2_1 trend 11.7, $P < 0.01$)
- index of beta-carotene intake (X^2_1 trend 9.1, $P < 0.01$).

- 42 Pazienti Psoriasici , oltre alla terapia abituale, sono stati messi x 4 sett a dieta ipocalorica, verso 40 controlli rimasti con solo terapia
- Nessuno ha perso peso in modo significativo
- I pazienti a dieta hanno mostrato :
 - Ridotta lipidemia serica
 - Notevole e significativa riduzione dei sintomi cutanei

Transient Receptor Potential Channels and Dermatological Disorders

Authors: [Valdes-Rodriguez, Rodrigo](#); [B. Kaushik, Shivani](#); [Yosipovitch, Gil](#)

Source: [Current Topics in Medicinal Chemistry](#), Volume 13, Number 3,

- Abstract:
- Transient receptor potential (TRP) cation channels are an emerging field of research in dermatology. Beyond their classical role in skin sensory perception, TRPs are involved in various cutaneous functions that include keratinocyte differentiation, apoptosis and melanocyte pigmentation. In addition, they have a role as pharmacological targets in many inflammatory skin diseases including psoriasis, chronic itch, hair disorders and skin cancers. Moreover, mutations in TRPs have recently been related to rare skin conditions such as Olmsted syndrome. This review will cover the role of TRPs in dermatologic conditions with special emphasis on itch and skin inflammatory diseases.

MANGIARE... A PELLE !!!!

