

Receptores del gusto en la vía respiratoria. Su importancia en homeostasis nasosinusal

José Antonio Sacre-Hazouri,* Lauralicia Sacre**

RESUMEN

El sistema inmune actúa como un sistema sensorial detectando patógenos invasores. Evidencia reciente sugiere que el sistema inmune y el sistema del gusto utilizan algunos de los mismos receptores quimiosensoriales, la familia 2 de los receptores del gusto amargos (T2R). T2R son receptores acoplados a la proteína G originalmente identificados en las células tipo 2 del gusto en la lengua; sin embargo, la expresión de éstos se sabe se extienden a múltiples órganos y sistemas, incluyendo la vía respiratoria. Estudios básicos y clínicos han demostrado que estos T2Rs son parte de una vía de reconocimiento de patógenos en la vía respiratoria y regulan respuestas innatas múltiples tanto en ratones como en humanos. Se ha encontrado que la isoforma T2R38 (familia 2 del receptor del gusto isoforma 38), la cual se expresa en los cilios móviles que se encuentran en la nariz y senos paranasales, se relaciona de manera importante a la inmunidad innata nasosinusal, a la respuesta a infecciones respiratorias superiores y a la rinosinusitis crónica. Esto nos abre un camino potencial de entender mejor estas patologías muy frecuentes.

Palabras clave: Receptores del gusto, receptores T2R, receptores T2R38, inmunidad innata en la vía respiratoria superior, rinosinusitis crónica, células quimiosensoriales solitarias.

ABSTRACT

The immune system acts as a sensory system to detect invading pathogens. Recent evidence suggests that the immune and taste systems utilize some of the same chemosensory receptors, namely bitter taste receptors of the taste receptor family 2 (T2R). T2Rs are G-protein coupled receptors originally identified in type 2 taste receptor cells of the tongue, but expression of these T2Rs is now known to extend to multiple organ systems, including the airway. Basic science and clinical studies are establishing T2Rs as part of a novel pathogen detection network in the airway, they are expressed in a variety of airway cell types and regulate multiple innate immune responses in both mice and humans. The T2R isoform, taste receptor family 2 isoform 38 protein (T2R38), which is expressed in motile cilia lining the sinonasal cavity (nose and sinuses), has recently been linked with sinonasal innate immunity, upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis (CRS) demonstrating their importance into human disease and these very frequent diseases.

Key words: Taste receptors, T2R receptors, T2R38 receptors, innate immunity in upper airway, chronic rhinosinusitis, solitary chemosensory cells.

* Instituto Privado de Inmunología, Alergia y Vías Respiratorias. Córdoba, Veracruz, México. Profesor de Postgrado en Inmunología, Rinología, Neumología y Alergia, Universidad Veracruzana. México.

** Biochemistry Department, Faculty of Medicine. McGill University. Montreal, Canada.

Los receptores del gusto se describen primariamente como receptores sensoriales localizados en la lengua, se expresan en las papilas gustativas. Además, los receptores del gusto acoplados a proteína G (GPCR) para sustancias amargas o dulces se han descrito también en otros tejidos como en vías respiratorias, vía digestiva, colon, testículos y cerebro.¹⁻⁶

Hoy sabemos que el gusto sólo es una parte de la responsabilidad de estos receptores. Receptores amargos y dulces se consideran quimiosensoriales en muchos tejidos.¹⁻⁸ Estos receptores extraorales no median el gusto *per se*, ya que no se unen a vías de percepción neural. La vía respiratoria superior (nariz y senos paranasales) posee receptores amargos y dulces en diferentes tipos celulares influyendo en la respuesta innata de nuestro organismo. Estos receptores participan de manera diferente en los tejidos; por ejemplo, receptores dulces en el páncreas e intestino regulan la secreción de insulina, y la expresión del transportador de glucosa⁹⁻¹¹ respectivamente. Receptores amargos en el sistema reproductor masculino son importantes en la fertilidad. En la vía respiratoria alertan a la célula de patógenos que pueden ocasionar daño, constituyéndose en primera línea de defensa rápida del sistema inmune innato.¹⁻⁵

En la lengua estos receptores alertan al cerebro de la presencia de diferentes nutrientes, toxinas y otros químicos que contribuyen al sabor de lo que ingerimos. El sabor constituye una sensación compleja de gusto, olfato, sensación en boca (textura) y algunas veces dolor como en el caso de alimentos condimentados o picantes que contienen capsaicina o alil-isotiocianato que activan a las neuronas sensibles a dolor. No obstante, los humanos podemos detectar en nuestra lengua sólo cinco sabores básicos: dulce, amargo, salado, agrio y umami, el cual es el sabor de aminoácidos como L-glutamato.¹² Otros sabores también pueden ser detectados por los receptores en lengua, como el sabor metálico¹³ o el sabor de grasa.¹⁴⁻¹⁸ Sin embargo, concentraciones altas de sal metálica pueden reaccionar en forma cruzada con receptores amargos,¹⁹ y la grasa es un contribuyente importante a la sensación del sabor. Receptores recién identificados que pueden contribuir al sabor de grasa incluyen GPR40 (también conocido como FFA1) y GPR120, los cuales pueden ser activados por ácidos grasos omega-3.^{15,20}

RECEPTORES DEL GUSTO

Existen dos clases principales de receptores para los cinco sabores básicos en vertebrados:

1. Canales iónicos
 - a. ENaC
 - b. ASIC

2. Receptores acoplados a proteína G (GPCR)
 - a. T1R (T1R1, T1R2, T1R3)
 - b. T2R (más de 25 tipos diferentes)

Los canales iónicos son responsables del sabor salado y agrio, mediados por el canal de sodio epitelial (ENaC) y el canal de iones que percibe el ácido (ASIC) los cuales detectan iones Na⁺ y H⁺ respectivamente.⁸

Los receptores GPCR median la sensación de sabores amargo, dulce y umami.²¹ GPCR son proteínas transmembrana que cambian su conformación cuando son activados por un ligando extracelular, iniciando una cascada de señales intracelulares.^{1-8,22} Existen dos clases de familias de receptores GPCR del gusto, familia tipo 1 (T1R) y familia tipo 2 (T2R). La familia T1R contiene tres isoformas, T1R1, T1R2 y T1R3.

El sabor dulce es detectado por la activación de un receptor heterodímero de T1R2 y T1R3 (T1R2/3), mientras que el umami es detectado por la activación de un receptor compuesto de T1R1 y T1R3. Algunas células del gusto tipo II expresan sólo T1R3 sin T1R1 o T1R2¹⁻⁸ y los homodímeros T1R3 pueden también funcionar como receptores de glucosa o receptores de calcio/magnesio.^{1-8,13}

El gusto amargo está mediado por receptores T2R.¹⁻⁸ Los humanos poseen 25 isoformas funcionales diferentes, las cuales pueden heterodimerizar formando así más variantes. El gusto amargo es único en donde muchos y diferentes receptores pueden contribuir a la percepción y reconocimiento de lo amargo, lo cual encaja con el rol del sabor amargo como protector contra una amplia variedad de toxinas, venenos,²³ como los alcaloides de estricnina.^{24,25} En la lengua, los receptores amargos (T2R), dulces (T1R2/3) y umami (T1R1/3) son expresados en células distintas de las papilas gustativas, llamadas células tipo 2. Cada célula del gusto puede detectar un tipo de sabor, y el acoplamiento de esa célula a diferentes neuronas gustatorias aferentes dicta la respuesta que se percibe por el cerebro.²⁶

Los receptores extraorales amargos y dulces se expresan frecuentemente unidos en muchos tipos celulares, incluyendo las células intestinales *tuft* que regulan la inmunidad antiparasitaria,^{27,28} y en las células quimiosensoriales solitarias tanto en la vía aérea humana como en ratones.^{1-8,29-32} Estos receptores del gusto varían en número y función entre diferentes especies, debido a la presión de la evolución.^{16,17,33} Por ejemplo, los gatos, que son carnívoros obligados, no comen en forma natural cantidades importantes de azúcares dulces, y a través de la evolución han perdido sus genes TAS1R2 funcionales y así su habilidad para degustar el sabor dulce.³³ En contraste, los herbívoros típicamente han expandido el número de isoformas de T2R para protegerse de la posible ingestión de plantas tóxicas.²³

Aún dentro de la misma especie, la función de receptores del gusto varía de individuo a individuo debido a polimorfismos genéticos. La más estudiada en humanos es la isoforma del receptor amargo, T2R38.

El gen TAS2R38 que codifica T2R38 posee dos polimorfismos comunes, uno codifica el receptor funcional y el otro al receptor no funcional.³⁴ Las diferencias en las proteínas resultantes se encuentran en las posiciones de los aminoácidos 49, 262 y 296. El receptor funcional T2R38 contiene prolina (P), alanina (A), valina (V) e isoleucina (I) en estas posiciones, respectivamente.³⁴ La pérdida de la valina en la tercera posición en la variación AVI previene la activación del receptor.³⁵⁻³⁷ Estos polimorfismos son distribuidos de forma mendeliana en poblaciones caucásicas. Individuos homocigotos AVI/AVI (30% en población caucásica) son «no catadores» (*non tasters*) para las sustancias agonistas T2R38 específicas feniltiocarbamida (PTC; también conocido como feniltiourea o PTU) y el 6-propil-2-tiouracilo (PROP).³⁴

Los individuos PAV/PAV (20% en población caucásica) se denominan «súper catadores» (*super tasters*) ya que perciben estas sustancias agonistas como intensamente amargas, mientras que los heterocigotos AVI/PAV muestran un nivel intermedio variable en la percepción del gusto.³⁴⁻³⁸ Debido a que el TR238 contribuye a la detección de compuestos isotiocianato en vegetales verdes con hoja grande tal como las coles de Bruselas, estos polimorfismos pueden impactar en las diferencias individuales del gusto.

Los polimorfismos en receptores dulces T1R también existen, resultando en una isoleucina o valina en la posición 191. Individuos homocigotos para valina 191 pueden tener mayor riesgo de caries dental, ingieren una mayor cantidad de carbohidratos o presentan hipertrigliceridemia.^{39,40}

RECEPTORES DEL GUSTO AMARGOS EN CÉLULAS CILIADAS DE LA VÍA AÉREA

En la vía aérea los receptores amargos T2R fueron descubiertos en las células ciliadas en el epitelio bronquial⁴¹ y nasosinusal.⁴²⁻⁴⁴ Las células ciliadas constituyen una parte integral de la defensa de la vía aérea. La expresión de receptores quimiosensoriales «receptores del gusto» en los cilios móviles juega un papel importante en el sistema inmune innato. Se han descrito varias isoformas de T2R, T2R4, T2R16, T2R14 y T2R38 en las células ciliadas nasosinuales.⁴⁴⁻⁴⁶ La estimulación de estos receptores por compuestos amargos conocidos activa la producción de óxido nítrico (NO) calcio dependiente la cual incrementa la fosforilación de proteínas en los cilios a través de la proteína quinasa G (PKG). Esto da por resultado un incremento en la frecuencia de batido ciliar para facilitar el movimiento del moco fuera de la vía res-

piratoria incrementando el transporte mucociliar. El NO generado también se difunde al líquido de superficie de la vía aérea (ASL) y actúa como un mecanismo de defensa antibacteriano. El NO daña las paredes celulares bacterianas y el DNA, daña los patógenos micóticos e inactiva a las proteínas virales.^{44,46-51}

Se ha descrito que la isoforma T2R38 en los cilios de la vía aérea es activada por moléculas acil-homoserina lactonas (AHLs) y a partir del uso de *quorum-sensing* formar (biopelículas),⁴⁴ las cuales son secretadas por casi todas las especies de bacterias Gram negativas. La activación de T2R38 por AHLs en las células epiteliales primarias nasosinuales *in vitro* provoca la producción de NO el cual puede directamente destruir a patógenos oportunistas de la vía respiratoria como *Pseudomonas aeruginosa*.⁴⁴ Esto sugiere que T2R contribuyen a la detección inmune de invasores bacterianos de forma similar a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluyendo a los receptores tipo Toll que también se expresan en la vía aérea. PRR detectan productos bacterianos, virales y/o micóticos conocidos como patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP),⁵² tales como ácidos nucleicos virales o glicoproteínas de superficies bacterianas. La activación de TLR estimula la producción de RNAm incrementando las respuestas antimicrobianas sostenidas, como la familia de defensinas (péptidos antimicrobianos). Estos TLR típicamente responden en varias horas.^{53,54} Sin embargo, las respuestas de NO activado por T2R son mucho más rápidas, ocurren en segundos. Se ha pensado que T2R representan un brazo rápido de la respuesta inmune innata.

Hallazgos clínicos sugieren que estas respuestas rápidas de T2R pueden ser importantes en rinosinusitis crónica (CRS), un síndrome inflamatorio o infeccioso crónico de la vía respiratoria superior.⁵⁵ Si bien múltiples etiologías contribuyen a la patogénesis de CRS, un hallazgo común es un aclaramiento mucociliar anormal,^{54,55} posiblemente debido a anomalías en la frecuencia ciliar basal o estimulada.⁵⁶ Cohen y cols., han demostrado que las células ciliadas nasosinuales de pacientes homocigotos con el polimorfismo AVI en el gen TAS2R38 presentan un receptor T2R38 no funcional, y una respuesta de NO y movimiento ciliar disminuidos en contra de AHLs bacterianas *in vitro*.

Estudios clínicos subsecuentes, muestran que los pacientes homocigotos TAS2R38 AVI/AVI son más susceptibles de infecciones bacterianas por bacterias Gram-negativas,⁴⁴ tienen una mayor prevalencia de bacterias formadoras de biopelículas (biofilms) nasosinuales,⁵⁷ y poseen un mayor riesgo de CRS que requiera cirugías funcionales endoscópicas de senos paranasales (FESS).^{58,59} Pacientes AVI/AVI presentan un peor pronóstico posterior a FESS con CRS sin pólipos nasales comparados con los pacientes homocigotos con el alelo funcional PAV del receptor TAS2R38.⁶⁰ Un estu-

dio reciente de asociación genómica (GWAS) demostró que polimorfismos en por lo menos dos genes TAS2R, TAS2R38 y TAS2R13, correlacionan con CRS.⁶¹

T2R pueden funcionar como centinelas inmunes en la vía respiratoria superior y es posible que diferentes T2R puedan detectar otros productos bacterianos además de AHLs. Otra implicación interesante de los receptores del gusto, es la aplicación clínica para predecir la posible susceptibilidad a ciertas infecciones (*Figura 1*).⁶²

RECEPTORES DEL GUSTO AMARGOS Y DULCES EN LAS CÉLULAS QUIMIOSENSORIALES SOLITARIAS NASOSINUSALES

Estas células quimiosensoriales solitarias (SCCs) son células individuales especializadas en el epitelio nasosinusal, presentan una morfología elongada, expresan componentes quimiosensoriales de transducción de señales, poseen receptores dulces T1R y amargos T2R.^{1-6,30-32,63} En ratones constituyen 1% de las células epiteliales de la superficie nasal, y la activación de T2R en SCC nasales con componentes amargos pueden activar a nervios aferentes trigeminales dando por resultado apneas reflejas,³⁰ estornudos, tos e inflamación neurogénica.⁶⁴ SCC existen en la cavidad nasosinusal humana en los cornetes inferior, cornete medio, el septum nasal y en el proceso unciforme.^{29,65} A diferencia de ratones, la activación de T2R en SCC humanas resulta en la producción inmediata de B-defensinas 1 y 2 por las células epiteliales. Las defensinas son péptidos antimicrobianos eficaces en contra de bacterias Gram positivas y Gram negativas. La activación de T2R por SCC constituye un mecanismo de respuesta de defensa inmune. Las T2R expresadas en SCC (T2R10, 46 y 47) son diferentes de las que se expresan en células ciliadas (T2R4, 14, 16 y 38) por lo que será necesario determinar de manera específica qué productos de patógenos activan T2R de SCC.

Los receptores dulces T1R2/3 se expresan junto con T2R en las mismas SCC, y pueden ser activadas por

edulcorantes artificiales o por concentraciones fisiológicas de glucosa que se encuentran en el ASL proveniente del líquido de serosas. La glucosa en ASL en pacientes normales es alrededor de 0.5 mmol/L. La activación de T1R2/3 por SCC con una concentración de 0.5-1.0 mmol/L de glucosa disminuye la estimulación de T2R dentro de la misma SCC, reduciendo la liberación de péptidos antimicrobianos.^{31,32}

Estas concentraciones mayores de glucosa en ASL (3-4 veces más) se observan en diabetes,⁶⁵⁻⁶⁹ así como en pacientes con CRS, que presentan disminución de la barrera epitelial debido a inflamación.^{32,70} Cohen y cols. sugieren que el uso tópico de un antagonista de T1R2/3, tal como el compuesto lactisole (purificado de granos de café)⁷¹ pudiera disminuir la respuesta de T1R a la elevación de glucosa y restaurar la función adecuada inmune de T2R en algunos pacientes.

Se ha observado recientemente que T1R2/3 en SCC nasosinuales humanas pueden también ser activadas por ciertos D-aminoácidos bacterianos. Se cree que éstos son importantes en la comunicación intercelular.⁷² Han encontrado que tanto el *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus coagulasa-negativa* (*Staphylococcus epidermidis*) aislados de pacientes con CRS producen formas D-estereoisomero de aminoácidos, se ha visto que estimulan receptores dulces a través de la activación de T1R2/3 en la lengua.⁷³ D-Phe y D-Leu, D-Phe y D-Leu fueron producidos a niveles suficientes en CRS para activar T1R2/3 y reprimir las respuestas T2R en SCC así como las respuestas de defensa de las células epiteliales en la vía aérea. Se ha descrito una relación importante entre SCC y neuronas sensoriales, donde en respuesta a irritantes de la vía respiratoria, las SCC pueden liberar IL-25 de manera importante y en combinación con neuropéptidos específicos liberados por neuronas sensoriales activan ILC2 (linfocitos innatos tipo 2) residentes tisulares. Estos ILC2 liberarán IL-13, la cual retroalimenta la expansión de SCC, promueve la me-

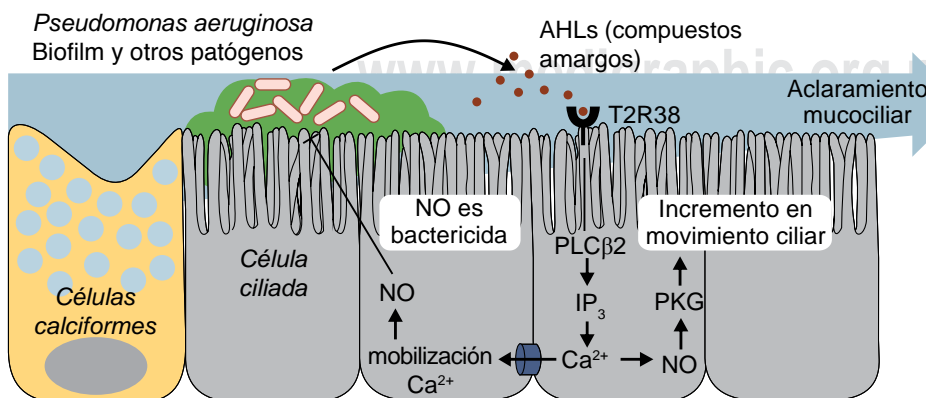
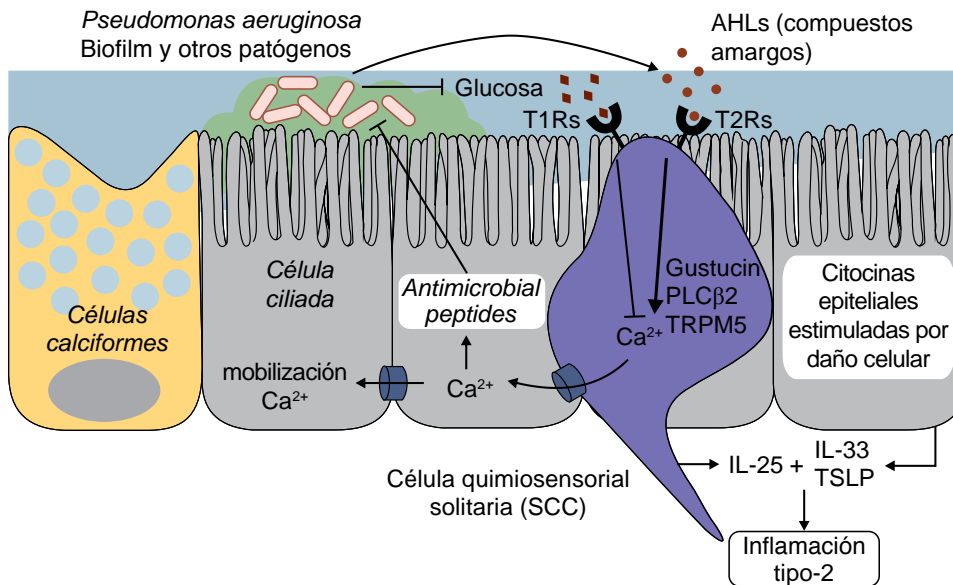


Figura 1:

El receptor del gusto amargo, T2R38, se expresa en células ciliadas y media la respuesta rápida inmune innata a compuestos amargos, tales como AHLs (acil-homoserina lactonas) secretadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Defensas del sistema inmune innatas incluyen la producción de óxido nítrico (NO) así como un incremento en la función ciliar.

**Figura 2:**

Células quimiosensoriales solitarias (SCC) expresan receptores dulces (T1R) y receptores amargos (T2R), los cuales causan un incremento en calcio produciendo la liberación de péptidos antimicrobianos. SCC se ha mostrado liberan la citocina IL-25 y las células epiteliales producen IL-33 y TSLP en respuesta a daño celular.

taplasia de células calciformes y liberación de moco. Esta serie de eventos participa en la cascada inflamatoria alérgica tipo Th2 (Figura 2).⁷⁴

Se han identificado recientemente receptores del gusto (TAS2R) y receptores olfatorios (OR) en las células del músculo liso de la vía respiratoria en humanos (HASM). TAS2R estimulan a PLCB (fosfolipasa C beta) produciendo un incremento en Ca^{2+} y causando una hiperpolarización de la membrana junto con una relajación marcada de HASM. La presencia de estos receptores TAS2R en el pulmón era inesperada, así como la broncodilatación que produce. A diferencia de la broncodilatación mediada por receptores B_2 adrenérgicos, la función de receptores TAS2R no está alterada en asma y muestra muy poca taquifilaxis. OR no producen broncodilatación, pero participan modulando la remodelación del citoesqueleto e hiperplasia, dos condiciones cardinales en asma. An SS y cols.⁷⁵ han mostrado que ácidos grasos de cadena corta, producto de la fermentación de polisacáridos en el microbioma gastrointestinal humano, activan estos receptores olfatorios. Esto establece un mecanismo no inmune de relación gastrointestinal con el pulmón y posible relación con los fenotipos observados en asma con diferentes comunidades microbianas. Esto nos abre un camino novel hacia un sistema quimiosensorial no observado anteriormente que reconoce agonistas endógenos y exógenos representando posibles vías en terapéutica respiratoria como broncodilatadores noveles.⁷⁵⁻⁸¹

CONCLUSIONES

Las interacciones huésped-patógenos y el equilibrio de bacterias patógenas vs comensales mantienen la

inmunidad del huésped. Los receptores del gusto son de primordial importancia en este proceso detectando metabolitos bacterianos amargos y dulces. Sin embargo, se cree que algunos pacientes nacen con un sistema inmune innato deficiente. Muchos estudios han sugerido un componente genético en la predisposición a la infección y a enfermedades infecciosas, incluyendo CRS. Los receptores del gusto poseen muchos polimorfismos que pueden provocar que los receptores específicos sean incapaces o menos capaces de detectar agonistas patógenos como en el caso de la activación de T2R38 por AHLs. La genética de estos receptores del gusto juega un papel importante, previamente no reconocido en el rol en la prevención de infecciones y su posible utilización terapéutica en enfermedades respiratorias.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a nuestro equipo humano de trabajo: Química y Jefe de Enfermeras Martha Rojas, Terapeuta Luz del Carmen Vázquez, Asistente Laura Flores e Ingeniero Heriberto Carrión por su estímulo y apoyo incondicional en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de nuestros pacientes con patología crónica respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee R, Cohen N. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15 (1): 14-20.

2. Freund J, Lee R. Taste receptors in the upper airway. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head Neck Surgery*. 2018; 4: 67-76.
3. Patel N, Workman A, Cohen N. Role of taste receptors as sentinels of innate immunity in the upper airway. *Journal of Pathogens*. 2018; Article ID 9541987, 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/9541987>
4. Kinnamon SC. Taste receptor signalling from tongues to lungs. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012; 204: 158-168.
5. Lee RJ, Cohen NA. Bitter taste bodyguards. *Sci Am*. 2016; 314: 38e43.
6. Lee RJ, Cohen NA. Taste receptors in innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72: 217-236.
7. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther*. 2013; 35: 1225-1246.
8. Li F. Taste perception: from the tongue to the testis. *Mol Hum Reprod*. 2013; 19: 349-360.
9. Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger C. Gut sweet taste receptors and their role in metabolism. *Front Horm Res*. 2014; 42: 123-133.
10. Kokrashvili Z, Mosinger B, Margolskee RF. Taste signaling elements expressed in gut enteroendocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 822S-825S.
11. Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33: 302-305.
12. Margolskee RF. Teaching resources. Sensory systems: taste perception. *Sci STKE*. 2005; 2005: tr20.
13. Tordoff MG, Shao H, Alarcón LK et al. Involvement of T1R3 in calcium-magnesium taste. *Physiol Genomics*. 2008; 34: 338-348.
14. Ozdener MH, Subramaniam S, Sundaresan S et al. CD36- and GPR120-mediated Ca²⁺ signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology*. 2014; 146: 995-1005.
15. Cartoni C, Yasumatsu K, Ohkuri T et al. Taste preference for fatty acids is mediated by GPR40 and GPR120. *J Neurosci*. 2010; 30: 8376-8382.
16. Khan NA, Besnard P. Oro-sensory perception of dietary lipids: new insights into the fat taste transduction. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1791: 149-155.
17. Sclafani A, Zukerman S, Glendinning JI, Margolskee RF. Fat and carbohydrate preferences in mice: the contribution of alpha-gustducin and Trpm5 taste-signaling proteins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293: R1504-R1513.
18. Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B et al. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3177-3184.
19. Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L, Ryba NJ, Zuker CS. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature*. 2013; 494: 472-475.
20. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010; 142: 687-698.
21. Iwata S, Yoshida R, Ninomiya Y. Taste transductions in taste receptor cells: basic tastes and moreover. *Curr Pharm Des*. 2014; 20: 2684-2692.
22. Lee RJ, Cohen NA. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. *J Mol Med (Berl)*. 2014; 92: 1235-1244.
23. Li D, Zhang J. Diet shapes the evolution of the vertebrate bitter taste receptor gene repertoire. *Mol Biol Evol*. 2014; 31: 303-309.
24. Lossow K, Hübner S, Roudnitzky N et al. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans. *J Biol Chem*. 2016; 291: 15358-15377.
25. Meyerhof W, Batram C, Kuhn C et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses*. 2010; 35: 157-170.
26. Liman ER, Zhang YV, Montell C. Peripheral coding of taste. *Neuron*. 2014; 81: 984-1000.
27. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature*. 2016; 529: 226-230.
28. Howitt MR, Lavoie S, Michaud M et al. Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science*. 2016; 351: 1329-1333.
29. Barham HP, Cooper SE, Anderson CB et al. Solitary chemosensory cells and bitter taste receptor signaling in human sinonasal mucosa. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3: 450-457.
30. Tizzano M, Cristofolletti M, Sbarbati A, Finger TE. Expression of taste receptors in solitary chemosensory cells of rodent airways. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 3.
31. Lee RJ, Hariri BM, McMahon DB et al. Bacterial D-amino acids suppress sinonasal innate immunity through sweet taste receptors in solitary chemosensory cells. *Sci Signal*. 2017; 10.
32. Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL et al. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. *J Clin Invest*. 2014; 124: 1393-1405.
33. Jiang P, Josue J, Li X et al. Major taste loss in carnivorous mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: 4956-4961.
34. Bufe B, Breslin PA, Kuhn C et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr Biol*. 2005; 15: 322-327.
35. Tan J, Abrol R, Trzaskowski B, Goddard WA. 3D structure prediction of TAS2R38 bitter receptors bound to agonists phenylthiocarbamide (PTC) and 6-n-propylthiouracil (PROP). *J Chem Inf Model*. 2012; 52: 1875-1885.
36. Biarnés X, Marchiori A, Giorgetti A et al. Insights into the binding of phenylthiocarbamide (PTC) agonist to its target human TAS2R38 bitter receptor. *PLoS One*. 2010; 5: e12394.
37. Floriano WB, Hall S, Vaidehi N, Kim U, Drayna D, Goddard WA. Modeling the human PTC bitter-taste receptor interactions with bitter tastants. *J Mol Model*. 2006; 12: 931-941.
38. Lipchok SV, Mennella JA, Spielman AI, Reed DR. Human bitter perception correlates with bitter receptor messenger RNA expression in taste cells. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98: 1136-1143.
39. Chamoun E, Mutch DM, Allen-Vercoe E et al. A review of the associations between single nucleotide polymorphisms in taste receptors, eating behaviors, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58: 194-207.
40. Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Roman S. Sweet taste receptor TAS1R2 polymorphism (Val191Val) is associated with a higher carbohydrate intake and hypertriglyceridemia among the population of west Mexico. *Nutrients*. 2016; 8: 101.
41. Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science*. 2009; 325: 1131-1134.

42. Lee RJ, Chen B, Redding KM, Margolskee RF, Cohen NA. Mouse nasal epithelial innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecules require taste signaling components. *Innate Immun.* 2014; 20: 606-617.
43. Lee RJ, Cohen NA. The emerging role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013; 27: 283-286.
44. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest.* 2012; 122: 4145-4159.
45. Yan CH, Hahn S, McMahon D et al. Nitric oxide production is stimulated by bitter taste receptors ubiquitously expressed in the sinonasal cavity. *Am J Rhinol Allergy.* 2017; 31: 85-92.
46. Hariri BM, McMahon DB, Chen B et al. Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: anti-inflammatory effects and activation of the T2R14 receptor. *J Biol Chem.* 2017; 292: 8484-8497.
47. Marcinkiewicz J. Nitric oxide and antimicrobial activity of reactive oxygen intermediates. *Immunopharmacology.* 1997; 37: 35-41.
48. Fang FC. Perspectives series: host/pathogen interactions. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2818-2825.
49. Hariri BM, McMahon DB, Chen B et al. Plant flavones enhance antimicrobial activity of respiratory epithelial cell secretions against *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One.* 2017; 12: e0185203.
50. Hariri BM, Payne SJ, Chen B et al. *In vitro* effects of anthocyanidins on sinonasal epithelial nitric oxide production and bacterial physiology. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30: 261-268.
51. Workman AD, Carey RM, Kohanski MA et al. Relative susceptibility of airway organisms to antimicrobial effects of nitric oxide. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7: 770-776.
52. Parker D, Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011; 45: 189-201.
53. Hamilos DL. Host-microbial interactions in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 640-653.
54. Hariri BM, Cohen NA. New insights into upper airway innate immunity. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30: 319-323.
55. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1442-1453.
56. Chen B, Shaari J, Claire SE et al. Altered sinonasal ciliary dynamics in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2006; 20: 325-329.
57. Adappa ND, Truesdale CM, Workman AD et al. Correlation of T2R38 taste phenotype and *in vitro* biofilm formation from nonpolypoid chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6: 783-791.
58. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4: 3-7.
59. Adappa ND, Howland TJ, Palmer JN et al. Genetics of the taste receptor T2R38 correlates with chronic rhinosinusitis necessitating surgical intervention. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3: 184-187.
60. Adappa ND, Farquhar D, Palmer JN et al. TAS2R38 genotype predicts surgical outcome in nonpolypoid chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6: 25-33.
61. Mfunu EL, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet LP, Bossé Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4: 200-206.
62. Workman AD, Brooks SG, Kohanski MA et al. Bitter and sweet taste tests are reflective of disease status in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Oct 17. pii: S2213-2198(17) 30739-0. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.014>.
63. Tizzano M, Gulbransen BD, Vandenbeuch A et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107: 3210-3215.
64. Saunders CJ, Christensen M, Finger TE, Tizzano M. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: 6075-6080.
65. Lee RJ, Cohen NA. Sinonasal solitary chemosensory cells "taste" the upper respiratory environment to regulate innate immunity. *Am J Rhinol Allergy.* 2014; 28: 366-373.
66. Garnett JP, Baker EH, Baines DL. Sweet talk: insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium. *Eur Respir J.* 2012; 40: 1269-1276.
67. Garnett JP, Braun D, McCarthy AJ et al. Fructose transport-deficient *Staphylococcus aureus* reveals important role of epithelial glucose transporters in limiting sugar-driven bacterial growth in airway surface liquid. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71: 4665-4673.
68. Pezzulo AA, Gutiérrez J, Duschner KS et al. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways. *PLoS One.* 2011; 6: e16166.
69. Baker EH, Clark N, Brennan AL et al. Hyperglycemia and cystic fibrosis alter respiratory fluid glucose concentrations estimated by breath condensate analysis. *J Appl Physiol.* 1985; 2007 (102): 1969-1975.
70. Hatten KM, Palmer JN, Lee RJ, Adappa ND, Kennedy DW, Cohen NA. Corticosteroid use does not alter nasal mucus glucose in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 152: 1140-1144.
71. Jiang P, Cui M, Zhao B et al. Lactisole interacts with the transmembrane domains of human T1R3 to inhibit sweet taste. *J Biol Chem.* 2005; 280: 15238-15246.
72. Radkov AD, Moe LA. Bacterial synthesis of D-amino acids. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014; 98: 5363-5374.
73. Bassoli A, Borgonovo G, Caremoli F, Mancuso G. The taste of D- and L-amino acids: *in vitro* binding assays with cloned human bitter (TAS2Rs) and sweet (TAS1R2/TAS1R3) receptors. *Food Chem.* 2014; 150: 27-33.
74. Snelgrove R, Lloyd C. Tasting type 2 inflammation in the airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142: 403-404.
75. An SS, Liggett SB. Taste and smell GPCRs in the lung: evidence for a previously unrecognized widespread chemosensory system. *Cell Signal.* 2018; 41: 82-88.
76. Robinett KS, Koziol-White CJ, Akoluk A, An SS, Panettieri RA, Liggett SB. Bitter taste receptor function in asthmatic and nonasthmatic human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014; 50: 678-683.
77. An SS, Wang WC, Koziol-White CJ et al. TAS2R activation promotes airway smooth muscle relaxation despite b(2)-adrenergic receptor tachyphylaxis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 303: L304-L311.
78. Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med.* 2010; 16: 1299-1304.
79. Clark AA, Liggett SB, Munger SD. Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects. *FASEB J.* 2012; 26: 4827-4831.

80. Jaggupilli A, Howard R, Upadhyaya JD, Bhullar RP, Chelikani P. Bitter taste receptors: novel insights into the biochemistry and pharmacology. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016; 77: 184-196.
81. Levit A, Nowak S, Peters M et al. The bitter pill: clinical drugs that activate the human bitter taste receptor TAS2R14. *FASEB J.* 2014; 28: 1181-1197.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Antonio Sacre Hazouri
Avenida 9 Núm. 1808, esq. calle 20,
Col. San José, 94500,
Córdoba, Veracruz, México.
E-mail: sacre_1@hotmail.com