



Revisión

Variantes genéticas en *CD36*: evidencia emergente en la percepción oral de las grasas y las preferencias alimentarias

Genetic variants in CD36: emerging role in oral fat perception and food preferences

Mayra Alejandra Enciso Ramírez¹, Zyanya Reyes Castillo^{1,2}, Elia Herminia Valdés Miramontes²

¹Laboratorio de Biomedicina y Biotecnología para la Salud. Centro Universitario del Sur. Universidad de Guadalajara. Zapotlán el Grande, Jalisco. México. ²Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición. Centro Universitario del Sur. Universidad de Guadalajara. Zapotlán el Grande, Jalisco. México

Resumen

CD36 es un receptor involucrado en procesos fisiológicos, metabólicos y patológicos. Debido a su afinidad por ácidos grasos de cadena larga es uno de los principales receptores de lípidos provenientes de la dieta. En esta revisión se analiza la evidencia genética emergente que vincula a CD36 en la percepción oral de grasa. Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed considerando artículos publicados en el periodo 2000-2022. Múltiples estudios asocian a algunas variantes genéticas en *CD36* con las preferencias por alimentos con contenido de grasa y se ha postulado que estas variantes pueden modificar los umbrales de percepción oral de grasas, sin embargo, la evidencia es heterogénea; esto puede ser explicado por la diversidad genética de las poblaciones, el estado nutricional y características de los participantes, así como a otros aspectos metodológicos. Se identificaron y se discuten otros factores implicados en la percepción oral de grasas, incluyendo la interacción con otros sabores, hormonas y factores epigenéticos. Se concluye que la evidencia que apoya el papel de CD36 como receptor de los lípidos provenientes de la dieta es intermedia y son necesarias más investigaciones en diversas poblaciones con un gran número de participantes, así como considerar la interacción entre distintas hormonas y la expresión de *CD36*.

Palabras clave:

CD36. SNP. Sabor graso. Preferencias alimentarias. Umbrales.

Abstract

CD36 is a receptor involved in physiologic, metabolic and pathologic processes. Due to its affinity for long-chain fatty acids, it has been postulated as a taste receptor of fatty taste. In this review, the emerging genetic evidence linking CD36 to oral fat perception is analyzed. A systematic literature search was conducted in PubMed, published articles from 2000 to 2022 were considered. Multiple studies have shown an association of some genetic variants in *CD36* with fat foods preferences and it has been suggested that these variants can modify oral fat perception thresholds however the evidence is still heterogeneous; this can be explained by the genetic diversity of populations, the nutritional status and participant's characteristics, as well as other methodological aspects. Other factors involved in oral fat perception were identified and discussed including the interaction with other flavors, hormones, and epigenetic factors. The conclusion is that the evidence supporting the role of CD36 as a dietary lipid receptor, the role of its genetic variants in fat acids oral perception thresholds and food preferences is intermediate level and more research is necessary in other populations with large number of participants as well as considering the interaction between different hormones and the expression of *CD36*.

Keywords:

CD36. SNP. Fatty taste. Food preferences. Thresholds.

Recibido: 23/03/2023 • Aceptado: 15/05/2023

Autoría: MAER, ZRC y EHV participaron equitativamente en la realización del manuscrito. Todas las autoras han leído y expresado su conformidad con el manuscrito final.

Financiación: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Enciso Ramírez MA, Reyes Castillo Z, Valdés Miramontes EH. Variantes genéticas en *CD36*: evidencia emergente en la percepción oral de las grasas y las preferencias alimentarias. *Nutr Hosp* 2023;40(6):1262-1269

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04711>

Correspondencia:

Zyanya Reyes Castillo. Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición. Centro Universitario del Sur. Universidad de Guadalajara. Guzmán, Jalisco. México
e-mail: zyanya.reyes@cusur.udg.mx

INTRODUCCIÓN

Anteriormente se propuso que la grasa oral se detectaba a través de los sentidos del olfato y tacto. En años recientes, se ha propuesto que la grasa podría tener receptores específicos por lo que puede ser considerada un sabor básico (1). Se han identificado algunos receptores que se expresan en las células de las papilas gustativas y pueden activar los canales o vías de señalización en respuesta a su unión con moléculas derivadas de los ácidos grasos; entre estos receptores se encuentran algunos acoplados a proteínas G como GPR40, GPR113, GPR120, así como el receptor CD36, el canal de potasio rectificador tardío (K_{dr}) y el canal receptor de potencial transitorio, subfamilia M, miembro 5 (TRPM5) (2).

CD36 está implicado en varios procesos fisiológicos como receptor de microorganismos, reconocimiento de eritrocitos infectados de malaria, células apoptóticas y proteínas dañadas, así como en la captación y señalización de ácidos grasos de cadena larga (AGCL) (3) por lo cual ha sido vinculado al proceso de percepción oral de las grasas (4).

El gen que codifica este receptor es *CD36* y es altamente polimórfico; estudios evidencian que algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en este gen pueden estar asociados con enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico (5-7), así como enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis, sin embargo, el papel de las variantes genéticas en *CD36* en el proceso de percepción del sabor graso ha sido explorado en menor medida. Por lo anterior,

el objetivo de esta revisión fue analizar el papel emergente de CD36 en la percepción oral de la grasa y la relación de algunos SNP de *CD36* con la aceptación y preferencias por alimentos con grasa, así como umbrales de percepción a ácidos grasos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de literatura en la base de datos Pub-Med combinando las palabras clave: CD36; CD36 SNP; CD36 POLYMORPHISM; CD36 GENETIC VARIANTS, con el operador booleano AND y los siguientes términos por separado CVD; FATTY TASTE; DIABETES; OBESITY; METABOLIC SYNDROME y FAT FOOD PREFERENCES, la búsqueda se filtró considerando solo los artículos publicados entre 2000-2022 y en idioma inglés ($n = 2551$). La selección final de los artículos fue manual y se incluyeron los que asociaran algún SNP de *CD36* con al menos una enfermedad metabólica y/o que incluyera algún análisis sensorial, así como estudios donde se considerara a las interacciones entre CD36 con hormonas y otros factores ($n = 39$). Se consultaron las listas de referencias de los artículos y se hizo énfasis en investigaciones realizadas en seres humanos sobre modelos murinos. Para la realización de las tablas se presentan los datos del autor, año, zona geográfica, población de estudio, SNP, valor de significancia y *odds ratio* (OR), en la tabla 1 se incluyeron solamente artículos con $n > 100$, sin embargo, para la tabla 2 no se consideró este parámetro ya que la información disponible es más limitada.

Tabla I. Variantes genéticas de *CD36* asociadas con enfermedades metabólicas y cardiovasculares

SNP en <i>CD36</i>	Fenotipo evaluado	País/ Población	Principales hallazgos	Autor y año
rs1049673	Enfermedad cardiovascular	China Adultos $n = 135$	Los portadores del alelo G tuvieron una mayor proporción de enfermedad cardiovascular prematura que los portadores del alelo C ($p = 0,030$)	Che et al. 2014 (6)
	Niveles altos de ácidos libres en plasma	EUA Adultos $n = 585$	El polimorfismo 30294 GC se asoció significativamente con los niveles de ácidos grasos libres ($p = 0,02$)	Ma et al. 2004 (28)
rs1761667	Enfermedad cardiovascular	China Adultos $n = 241$	El genotipo AG se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (OR = 2,337, IC 95 % = 1,336-4,087, $p = 0,003$)	Zhang et al. 2014 (14)
	> IMC	Finlandia Adultos $n = 314$	Los portadores de los genotipos AG y GG presentaron mayor IMC que el genotipo AA ($p = 0,005$, $p = 0,013$ y $p < 0,001$, respectivamente)	Solakivi et al. 2015 (5)
rs3211931	Síndrome metabólico	Puerto Rico Adultos $n = 1178$	Los homocigotos para el alelo T tuvieron mayor posibilidad de desarrollar SM (OR = 1,77, IC 95 % 1,0-3,1; $p > 0,008$)	Noel et al. 2010 (7)
rs1984112	Dislipidemia	Brasil Adultos $n = 302$	Portadores del alelo G tienen un mayor riesgo de desarrollar dislipidemia que los no portadores (OR = 3,55, IC 95 % 1,88-6,70, $p = 0,0002$)	Rodrigues et al. 2013 (40)

p: valor de significancia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; SM: síndrome metabólico.

Tabla II. Variantes genéticas de CD36 asociadas con percepción de la grasa y preferencia alimentaria

SNP en CD36	Fenotipo evaluado	País/ Población	Principales hallazgos	Autor y año
rs1761667	Preferencias por alimentos grasos. Umbrales	Argelia Niños n = 116	El alelo A se asoció con: - Un umbral de percepción alto al sabor de ácidos grasos en niños obesos ($p < 0,000005$) - Mayor preferencia por alimentos densos en energía ($p < 0,04$)	Sayed et al. 2015 (12)
	Preferencias por alimentos grasos	EUA Adultos n = 317	Portadores del genotipo AA: - Percibieron más cremosidad en alimentos grasos ($p < 0,01$) - Reportaron mayor preferencia por grasas y aceites añadidos ($p = 0,02$)	Keller et al. 2012 (4)
	Umbrales (AO)	Túnez Adultos n = 203	Mujeres portadoras del genotipo GG: - Presentaron un menor umbral para la detección de ácido oleico < 3,3 veces que las portadoras del genotipo AA ($p > 0,05$)	Mrizak et al. 2015 (27)
	Umbrales (AO)	Italia Adultos n = 64	Los portadores del genotipo GG para rs1761667 de CD36 mostraron un umbral 5 veces más bajo para el ácido oleico	Melis et al. 2015 (33)
	Umbrales (AO y trioleína)	EUA Adultos n = 21	Los sujetos homocigotos para el alelo G en rs1761667 tenían umbrales de detección oral 8 veces más bajos para el ácido oleico y la trioleína que los sujetos homocigotos para el alelo A ($p = 0,03$)	Pepino et al. 2012 (15)
rs1527483	Umbrales (ácido linoleico)	República Checa Adultos n = 116	Portadores de genotipos CT o TT presentaron mayor umbral de detección de ácido linoleico que los portadores del genotipo CC ($p = 0,037$)	Plesník et al. 2018 (10)
	Preferencias por alimentos grasos	EUA Adultos n = 317	Portadores de los genotipos CT y TT tendieron a calificar hedónicamente con mayor valor a los alimentos con alto contenido en grasa ($p = 0,04$)	Keller et al. 2012 (4)

p: valor de significancia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; SM: síndrome metabólico.

PERCEPCIÓN ORAL DE LA GRASA: PAPEL DE CD36

La grasa de los alimentos está conformada principalmente por triglicéridos y fosfolípidos en una amplia gama de formas físicas, ya sea líquida, sólida o semisólida. Esta contribuye a proporcionar características deseables al alimento como textura viscosa, suave, cremosa y crujiente, lo que favorece la generación de sensaciones sensoriales agradables (8). Desde hace años, se ha propuesto que la grasa es un sabor básico, sin embargo, el año 2015 Running y cols. proporcionaron evidencias que apoyaban esta afirmación y propusieron que a este sabor graso se le denominara *Oleogustus* (1).

La detección de lípidos en los alimentos requiere la presencia de sensores específicos ubicados en lugares estratégicos (cavidad oral, intestino delgado e hipotálamo) (9). El modelo hipotético más aceptado para la detección de moléculas de grasa por las células receptoras del sabor es a través de los receptores acoplados a proteínas G y de la proteína CD36 (10).

CD36 es un receptor de AGCL, mientras que GPR41 y GPR43 podrían estar involucrados en la percepción de los ácidos grasos de cadena corta, GPR120 estimula la transducción de señales desde las células de las papilas gustativas al sistema nervioso central a través de los nervios aferentes (11), además parece participar en los efectos posprandiales de la ingesta (12). Los canales TRPM5 y K_{ir} , podrían estar involucrados también en la recepción del sabor graso, ya que contribuyen a la despolarización de las células de las papilas gustativas, induciendo la liberación de adenosín trifosfato (ATP) a través de los canales moduladores 1 de la homeostasis del calcio (CALHM1) (13).

La transducción gustativa empieza cuando las células del gusto son expuestas a los ácidos grasos libres de los alimentos; la sustancia química que se percibe como grasa debe ser soluble en saliva; dado que los triglicéridos generalmente son insolubles se ha sugerido que los ácidos grasos se liberan a partir del glicerol por acción de la lipasa lingual (14). CD36 se encuentra en el lado apical de las papilas gustativas circunvaladas, foliadas y fungiformes y podría transducir las señales desencadenadas por

la unión de ligandos lipídicos; dicha transducción es mediada por las quinasas asociadas que interactúan con el extremo carboxilo terminal de la proteína. La señalización por *CD36* induce a una mayor concentración de calcio intracelular en las papilas gustativas y esto se asocia con la liberación de neurotransmisores, la activación de neuronas gustativas en el cerebro y un aumento rápido y sostenido del flujo y contenido de secreciones pancreatobiliares (3). Algunas variantes genéticas de *CD36* se han asociado con una disminución de la sensibilidad oral a los ácidos grasos y a una ingesta mayor de comidas ricas en ácidos grasos (15).

ESTRUCTURA, EXPRESIÓN Y FUNCIONES GENERALES DE *CD36*

CD36 es una proteína integral de membrana de 80 kD y se encuentra en diversas células y tejidos, incluyendo plaquetas, fagocitos, adipocitos, hepatocitos, miocitos, el endotelio microvascular, células dendríticas y epitelios especializados de mama y riñón, entre otros. Está constituida por una cadena peptídica de 472 aminoácidos que se ancla en la membrana con una topología tipo horquilla; con dos dominios transmembrana y con ambos extremos, N- y C-terminal, en el citoplasma. El dominio extracelular glucosilado de *CD36* incluye tres puentes disulfuro en la mitad carboxilo-terminal, la mitad amino-terminal contiene dominios de unión para la hexarelina, ácidos grasos, lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox), trombospondina 1 (TSP1) y eritrocitos infectados con *Plasmodium falciparum* (16).

En los enterocitos, *CD36* contribuye a la absorción de AGCL y colesterol, así como a procesos que optimizan la formación de quilomicrones. También forma parte del complejo de vesículas de transporte de pre-quilomicron y es importante para la salida de las mismas del aparato de Golgi, donde se agregan apoproteínas y lípidos adicionales (17).

CD36 también participa en la utilización de los lípidos musculares y el almacenamiento de energía adiposa por lo que existe evidencia de que esta molécula está involucrada en la patogénesis de trastornos metabólicos como DM2, obesidad, enfermedades aterotrombóticas y cardiovasculares (3), además también está implicada en la percepción del sabor graso, la aceptación y preferencias por alimentos con alto contenido de grasa (14).

CD36 se puede encontrar en el plasma y compartimentos celulares en forma soluble (*CD36s*) (18) como respuesta a un estado inflamatorio de bajo grado en la resistencia a la insulina o durante la apoptosis celular que ocurre en las células espumosas, por lo cual, *CD36s* se ha propuesto también como marcador de enfermedad coronaria temprana.

CD36s también se ha estudiado en relación con la sensibilidad gustativa al ácido oleico (AO), la adiposidad y el IMC en población adulta joven del occidente de México ($n = 72$). Se reportó que existe una correlación positiva entre el IMC y el umbral de sensibilidad gustativa a los ácidos grasos orales, así como la existencia de una relación negativa entre el IMC y los niveles séricos de *CD36s*, mientras que la adiposidad solo se relacionó negativamente con los niveles de *CD36s* en mujeres (18).

GEN *CD36* Y PRINCIPALES POLIMORFISMOS GENÉTICOS

CD36 está codificada por el gen *CD36* que se encuentra en el cromosoma 7q21.11 y consta de 15 exones (19). El sitio de inicio de la transcripción de *CD36* se encuentra a 289 nucleótidos río arriba del codón de inicio de la traducción (Fig. 1), y se ha identificado que su expresión génica puede ser regulada por los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs, especialmente por el PPAR γ) y el receptor retinoide X (RXR) (19). Se ha descrito que los derivados de las ox-LDL, como los ácidos 13-hidroxiocetadecanoico (13-HODE) y el 15-hidroxiicosatetraenoico (15-HETE), activan los PPAR γ que a la vez aumentan la transcripción de *CD36* (20).

Este gen es altamente polimórfico (21) y algunos de sus polimorfismos se han asociado con diversas enfermedades como DM2 (22): rs3173798 (23), rs3211938 y rs1527479; el SNP rs1761667 se ha asociado con enfermedad cardiovascular (6, 14) y aterosclerosis (16, 24) y otros con IMC elevado (rs1761667, rs3840546) (4,5) (Tabla I).

La presencia de algunos polimorfismos de nucleótido simple en individuos con obesidad se asocia con una mayor preferencia por la grasa y por lo tanto mayor consumo de esta, así como con umbrales de detección para diferentes ácidos grasos (rs1761667 y rs1527483) (4) (Tabla II).

Algunos de estos polimorfismos, incluidos el rs3173798, rs1527479, rs3173798 y rs1527483 se encuentran en un intrón por lo que pueden afectar la estructura, función y estabilidad del ARNm y, por ende, alterar la traducción de proteína. Si el polimorfismo se encuentra en un exón (por ejemplo, el SNP rs3211938) este puede afectar el corte y empalme y generar isoformas de la proteína. Los SNP del tipo INDEL (como la delección rs3840546) pueden influir en la unión de factores de transcripción en la región promotora o en el inicio de la traducción del complejo de exploración de ribosomas en la región 5' no traducida (UTR) (25).

POLIMORFISMOS DE *CD36* ASOCIADOS CON LA ACEPTACIÓN, PREFERENCIAS Y UMBRALES DE PERCEPCIÓN DE ALIMENTOS GRASOS

Derivado de las investigaciones que señalaron un papel de *CD36* en la percepción de la grasa, se han realizado estudios para evaluar si las variantes genéticas en *CD36* se asocian con diferencias en la percepción de la grasa, aceptación e ingesta de la misma. Cabe destacar que se ha demostrado que en humanos este receptor se expresa en las papilas circunvaladas y fungiformes (26).

En un estudio realizado a adultas afroamericanas se reportó que portadores del genotipo AA para el SNP rs1761667 (-31118 G/A) en *CD36* percibieron más "cremosidad" y reportaron una mayor aceptación por grasas y aceites añadidos en la dieta que las personas portadoras del genotipo GG y GA. Por lo anterior, se sugirió

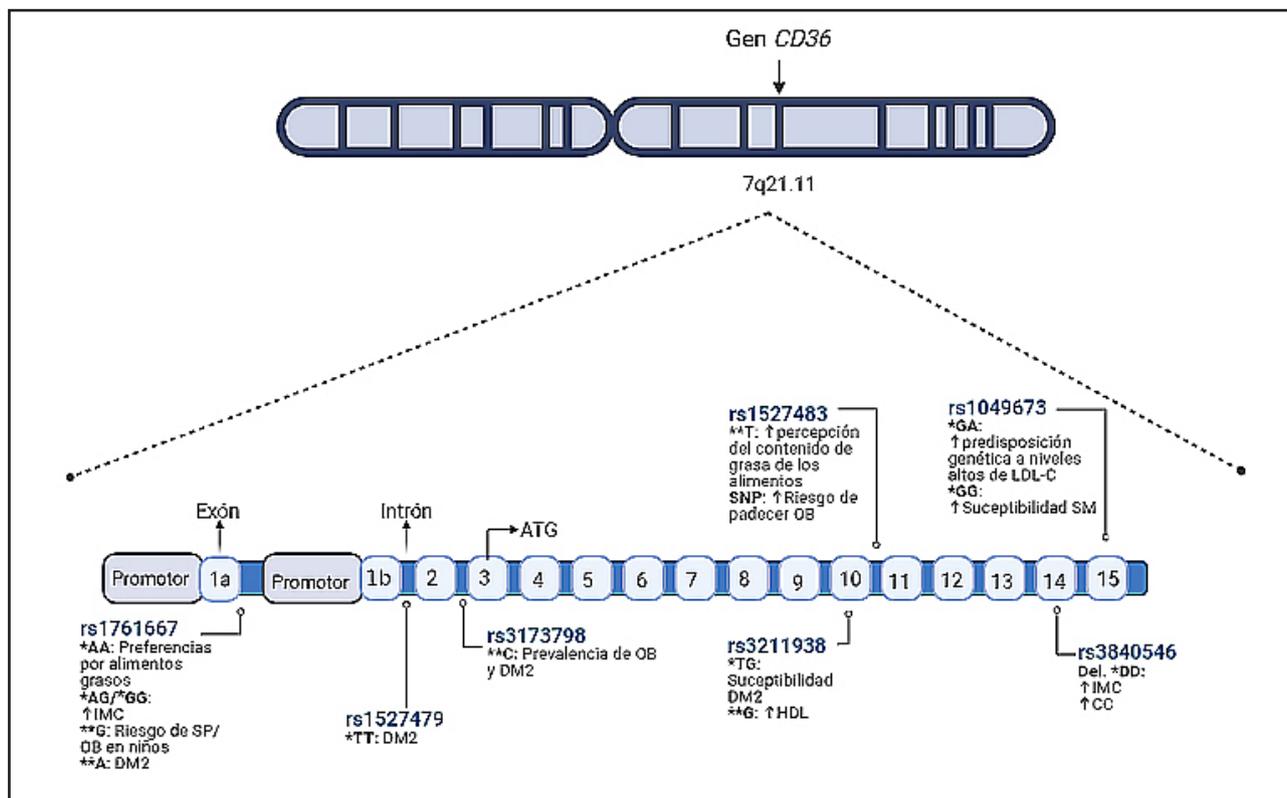


Figura 1.

En esta figura se observa la localización del gen *CD36* y algunas de sus variantes genéticas (*Genotipo; **Alelo; IMC: índice de masa corporal; SM: síndrome metabólico; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; SP: sobrepeso; OB: obesidad; HDL: colesterol de alta densidad; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; LDL-C: lipoproteínas de baja densidad; Del: delección; CC: circunferencia de cintura).

que los portadores del genotipo AA para este polimorfismo tienen una menor expresión de *CD36* lo que conlleva a un cambio en el umbral de detección de los ácidos grasos y una mayor aceptación de alimentos con contenido de grasa. En este estudio, también se reportó que los portadores de los genotipos CT y TT para rs1527483 en *CD36* percibieron un mayor contenido de grasa en aderezos independientemente de la concentración de esta en ellos; se concluye que las diferencias en las calificaciones de cremosidad percibida entre los genotipos se debían posiblemente a diferencias en la capacidad de detectar pequeñas cantidades de ácidos grasos libres en las muestras y como resultado, los atributos de textura como la cremosidad se volvieron más acentuados. También se concluyó que la presencia del genotipo AA en rs1761667 puede reducir la expresión de *CD36*, por lo que puede haber beneficios posingestivos sobre el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, no se midió la expresión del receptor a nivel de ARNm o proteína para corroborar el efecto del SNP (4).

Pepino y cols. (2012) realizaron un estudio con personas con obesidad, agrupados de acuerdo al genotipo de rs1761667 en *CD36* (AA, $n = 6$; AG, $n = 7$; GG, $n = 8$). Se evaluaron umbrales para detección de ácido oleico y trioleína, y se demostró que los portadores homocigotos G para el SNP rs1761667 de *CD36* tenían umbrales de detección más bajos para estos que los por-

tadores homocigotos para el alelo A, el cual se asocia con una menor expresión de *CD36*. El IMC podría afectar los umbrales de detección orosensoriales de grasa, sin embargo, en este estudio no hubo diferencias significativas entre grupos en el consumo de alimentos, las preferencias de grasas y antojos por alimentos, pero se considera tomar con precaución las conclusiones en este artículo dado el número reducido de participantes (15).

Se ha sugerido que las personas con obesidad muestran una sensibilidad más baja a los ácidos grasos; Sayed y cols. (2015) reportaron una correlación positiva entre el tamaño de la cintura y el aumento del umbral de detección oral al ácido oleico. En niños obesos portadores del alelo A para el SNP rs1761667 de *CD36* el umbral de detección de ácido oleico fue mayor que en niños portadores del alelo G. También encontraron que el alelo A en rs1761667 de *CD36* predispuso significativamente a los niños a preferir productos alimenticios con alto porcentaje de grasa tales como pasta, papas fritas, chocolates y pan. Es posible que una dieta rica en grasas en niños obesos pueda dar lugar a un aumento en los umbrales (12). Cabe señalar que la categorización de los patrones alimentarios en este estudio es ambigua, por lo que se sugiere considerar en este tipo de estudios encuestas de frecuencias de consumo de alimentos más amplias y validadas para la población.

Considerando la relación sugerida entre el consumo de grasa y la sensibilidad a ella, con la obesidad y el SNP rs1761667 de *CD36*, Mrizak y cols. (2015) realizaron un estudio en mujeres tunecinas con obesidad. Demostraron que las portadoras del genotipo AA para rs1761667 poseen umbrales más altos para la detección de ácido oleico, mientras que las portadoras del alelo G fueron más sensibles a la detección del ácido oleico. Los autores concluyeron que no se puede distinguir si la disminución de la sensibilidad a la grasa en mujeres con obesidad es una causa o la consecuencia de la obesidad (27).

También se ha planteado que ser portador homocigoto G para rs1761667 en *CD36* se asocia con una función de *CD36* disminuida. Esta afirmación se hace basándose en que la disminución de la expresión de *CD36* en la lengua debería conducir a una disminución de la sensibilidad del gusto a la grasa y, por lo tanto, a un aumento en la ingesta de grasa y mayores niveles de ácidos grasos libres y triglicéridos en plasma (28,29), sin embargo, también se ha propuesto que *CD36* parece ser un sensor de lípidos en las papilas gustativas circunvaladas. En un estudio con ratones se ha demostrado que la expresión de *CD36* en las papilas circunvaladas está regulada a la baja por lípidos durante la ingesta de alimentos (30).

Cabe destacar que no todos los estudios son concordantes, probablemente se deba a la cantidad de participantes en los estudios, zona geográfica, pool genético y a las diferencias en la actividad del promotor de *CD36* que es diferente dependiendo el tipo de tejido, además existen pocos estudios que evalúen la expresión de *CD36* como proteína receptora del sabor y su expresión a nivel ARNm.

Otro estudio realizado en el 2017 reportó que la variante rs1527483 influye en la percepción de la grasa a nivel de la cavidad oral. Este evaluó la asociación entre las calificaciones de "oleosidad" percibida, contenido de grasa y cremosidad de alimentos, percepción oral de la grasa y obesidad con dos SNP de *CD36* (rs1761667 y rs1527483). Se reportó que las mujeres calificaron la percepción del contenido de grasa y la "untuosidad" de productos lácteos más alto que los hombres, además los participantes portadores del genotipo TT en rs1527483 de *CD36* percibieron significativamente una mayor cremosidad en un producto alimenticio. Se concluye que el polimorfismo rs1527483 de *CD36* juega un papel más dominante en percepción de la grasa a nivel cavidad oral, y que el género es un factor que influye en la percepción del contenido de la grasa, probablemente debido a los niveles hormonales dentro de los ciclos menstruales (aunque no se evaluó en el estudio), pero existen diversos estudios contradictorios. Los dos SNP en *CD36* no se asociaron con el origen étnico, la obesidad, la adiposidad central y la adiposidad general. Además de las diferencias tanto demográficas como genéticas de la población en la cual fue realizado el estudio, está descrito que otros SNP en *CD36* tienen un desequilibrio de ligamento con rs1761667 y rs1527483 por lo que también podrían estar asociados con la percepción oral de la grasa y la obesidad (31).

Enciso-Ramírez y cols. (2020) realizaron una investigación en México con población infantil con la finalidad de asociar al polimorfismo rs1761667 en *CD36* con sobrepeso, obesidad y las preferencias por tres tipos de aceite con diferente composición

de ácidos grasos. Solo se asoció el alelo G con sobrepeso/obesidad (OR 2,43 [CI 1,02-5,99]; $p = 0,02$) y no se encontró alguna relación entre este polimorfismo con las preferencias de los participantes por los distintos tipos de aceites (32). Estos resultados pueden discrepar de otros, posiblemente debido al tamaño de la muestra, la zona geográfica donde se desarrolló la investigación y a otros factores biológicos determinantes, como el hecho que en los niños las papilas gustativas son de menor tamaño que las de los adultos (32), además de factores ambientales y sociales, como la edad, el aprendizaje, la exposición repetida y el consumo de dichos aceites que no es tan común en la región.

OTROS FACTORES IMPLICADOS EN LA PERCEPCIÓN ORAL DE LAS GRASAS

Interacciones genéticas entre el sabor amargo y el sabor graso

Khan y cols. (2019) demostraron que la utilización de ácidos grasos, como el oleico (AO) y el linoleico (AL), en estudios experimentales influye en la percepción de los compuestos amargos, mientras que la modalidad del sabor amargo puede interferir con la percepción del sabor de los lípidos (2).

Melis y cols. analizaron la relación entre la percepción orosensorial del AO, las variantes de *CD36* rs1761667 y rs1527483 y la degustación de PROP. Cabe destacar que los individuos que son súpercatadores de PROP presentan una mayor sensibilidad a una amplia gama de estímulos orales de todas las cualidades gustativas. Los participantes con genotipo GG para rs1761667 de *CD36* mostraron un umbral 5 veces más bajo para el ácido oleico. Los participantes no catadores de PROP con el genotipo GG de rs1761667 mostraron un umbral para ácido oleico 9 veces más bajo y los súper catadores de PROP con genotipo CC para rs1527483 de *CD36* mostraron un umbral 4 veces más bajo que los no catadores de PROP con el mismo genotipo para este locus de *CD36*. Se concluyó que la percepción orosensorial de los ácidos grasos está directamente asociada con la capacidad de respuesta al PROP y con el polimorfismo rs1761667 de *CD36* principalmente en personas que no son catadores de PROP (33).

En población árabe se demostró que los umbrales de detección de sabor graso y amargo se asocian con el IMC, dado que existió una correlación positiva entre los umbrales de detección de ácido linoleico y PROP en participantes obesos. La sensibilidad al ácido linoleico también está asociada con el IMC elevado. Se concluyó que los umbrales de detección altos para sabores grasos y amargos podrían ser un factor que contribuye a la obesidad (34), por lo anterior también se sugiere que puede haber una relación entre el sabor graso, el sabor amargo y la obesidad.

Hormonas

Se ha reportado que los umbrales de detección a ácido oleico han sido más altos en personas con obesidad demostrando

así una correlación positiva entre los umbrales de detección e IMC. También se ha demostrado que existe mayor frecuencia de genotipo AA de rs1761667 en participantes con obesidad, además los genotipos AA y AG tenían umbrales de detección al AO más altos. La baja sensibilidad para detectar el sabor de la grasa puede jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad. Además, el aspecto hormonal puede influir en el estado nutricional ya que en la obesidad existen cambios en las adipocitocinas, como adiponectina y leptina. En esta condición, la leptina se encuentra en niveles altos y se cree que influye en la disminución de la capacidad gustativa y olfativa. Por lo que se sugiere que las complicaciones metabólicas de la obesidad pueden alterar la percepción del gusto (35).

Un estudio experimental en ratones demostró que CD36 se coexpresa junto con la leptina y el receptor de leptina (Ob-Rb) en las papilas circunvaladas. También se reportó que la leptina a nivel de la lengua ejerce una acción inhibitoria sobre la detección orosensorial de un ácido graso dietético al interferir con la señalización de Ca^{2+} y el potencial de membrana en las papilas gustativas de los ratones (36).

El péptido YY también podría estar implicado en la percepción del sabor graso mediado por CD36. Karthi y cols. (2020) analizaron la interrelación entre rs1761667 en *CD36*, la percepción de grasa oral, el péptido salival YY y la adiposidad. El grupo con obesidad (OB) exhibió un umbral de detección 3 veces mayor para AL mientras que los participantes con sobrepeso mostraron un umbral de detección más bajo. Los portadores de los genotipos AA y AG para rs1761667 tenían un umbral de detección de AL mayor que los portadores del genotipo GG; los portadores de genotipos AA y AG tenían un IMC, circunferencia de la cintura, circunferencia de cadera, relación cintura-cadera y relación cintura-estatura mayores en comparación con portadores del genotipo GG. El grupo OB tenía un nivel bajo de péptido salival YY, por lo que esta hormona tiene un papel fisiopatológico en el desarrollo de la obesidad y CD36 podría regular la síntesis o liberación del péptido YY en papilas (37).

Karmous y cols. (2022) demostraron que existe una asociación positiva entre el indicador de la dieta saludable y los umbrales de detección a los ácidos grasos, así como una asociación negativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y la detección oral de la grasa en participantes con obesidad. De acuerdo con estos autores, la transición nutricional de la población es uno de los factores que contribuye a la obesidad y esto a su vez a la mala detección orosensorial de la grasa (38).

Cambios epigenéticos

Algunos cambios epigenéticos en los genes responsables de la percepción oral de los ácidos grasos pueden contribuir a la baja percepción de los mismos y por lo tanto ser factor de riesgo para la obesidad.

Los niños con obesidad tienen una menor capacidad de detección al ácido oleico y al PROP, y una mayor preferencia por los alimentos palatables y ricos en grasa como papas fritas, queso y

chocolate. En este mismo estudio también se reportó una correlación positiva entre la metilación de los genes *GPR120* y *CD36* con la ingesta de calorías procedentes de alimentos palatables (39). Sin embargo, no hay mucha información sobre la metilación de estos genes asociados con la percepción oral de las grasas por lo que se considera como una perspectiva.

CONCLUSIONES

CD36 participa en la fisiopatología de algunas enfermedades cardiovasculares y metabólicas, así como en la percepción oral de los lípidos. Algunas variantes genéticas de *CD36* pueden asociarse con menor expresión, que en conjunto con la dieta también podrían modificar la percepción oral de los lípidos. *CD36* podría no ser el único gen involucrado en la percepción oral de las grasas, por lo tanto, es importante tener en cuenta que puede existir una interacción entre este gen con otros que codifiquen para receptores de sabor.

El nivel de evidencia del papel de CD36 en la percepción oral de las grasas es intermedio, dado que la heterogeneidad en los hallazgos puede deberse a las diferencias técnicas y metodológicas de los estudios y a las diferentes poblaciones estudiadas, se dificulta su integración. También es importante considerar que la expresión de los genes depende de otros factores como el ambiente y factores biológicos, esto podría afectar la expresión de otros genes que codifiquen receptores de sabor y por lo tanto influir en las preferencias alimentarias y los umbrales de detección a ácidos grasos. Considerando esto, son necesarias más investigaciones que incluyan distintas poblaciones con un gran número de participantes, así como la posible investigación de la interacción entre distintas hormonas y la expresión de *CD36*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Running CA, Craig BA, Mattes RD. Oleogustus: The Unique Taste of Fat. *Chem. Senses*. 2015;40:507-16. DOI: 10.1093/chemse/bjv036
2. Khan AS, Murtaza B, Hichami A, Khan NA. A cross-talk between fat and bitter taste modalities. *Biochimie* 2019;159:3-8. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.06.013
3. Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal* 2009;2:1-8. DOI: 10.1126/scisignal.272re3
4. Keller KL, Liang LCH, Sakimura J, May D, van Bell C, Breen C, et al. Common variants in the CD36 gene are associated with oral fat perception, fat preferences, and obesity in African Americans. *Obes Silver Spring Md* 2012;20:1066-73. DOI: 10.1038/oby.2011.374
5. Solakivi T, Kunnas T, Nikkari ST. Contribution of fatty acid transporter (CD36) genetic variant rs1761667 to body mass index, the TAMRISK study. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:254-8. DOI: 10.3109/00365513.2014.1003596
6. Che JJ, ShaoYX, Li GP. Association between rs1049673 polymorphism in CD36 and premature coronary heart disease. *Genet Mol Res GMR* 2014;13:7708-17. DOI: 10.4238/2014.September.26.8
7. Noel SE, Lai CQ, Mattei J, Parnell LD, Ordovas JM, Tucker KL. Variants of the CD36 gene and metabolic syndrome in Boston Puerto Rican adults. *Atherosclerosis* 2010;211:210-5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.009
8. Drewnowski A, Almiron-Roig E. Human Perceptions and Preferences for Fat-Rich Foods. In: Montmayeur JP, le Coutre J, editors. *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010. p. 265-91.

9. DiPatrizio NV, Piomelli D. Intestinal lipid-derived signals that sense dietary fat. *J Clin Invest* 2015;125(3):891-8. DOI: 10.1172/JCI76302
10. Plesník J, Šerý O, Khan AS, Bielik P, Khan NA. The rs1527483, but not rs3212018, *CD36* polymorphism associates with linoleic acid detection and obesity in Czech young adults. *Br J Nutr* 2018;119(4):472-8. DOI: 10.1017/S0007114517003981
11. Shanmugamprema D, Muthuswamy K, Subramanian G, Ponnusamy V, Krishnan V, Subramaniam S. Fat taste signal transduction and its possible negative modulator components. *Prog Lipid Res* 2020;79:101035. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101035
12. Sayed A, Šerý O, Plesník J, Daoudi H, Rouabah A, Rouabah L, Khan NA. *CD36* AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(6):920-4. DOI: 10.1038/ijo.2015.20
13. Hichami A, Khan AS, Khan NA. Cellular and Molecular Mechanisms of Fat Taste Perception. In: Palmer RK, Servant G, editors. *The Pharmacology of Taste*. Handbook of Experimental Pharmacology. Switzerland: Springer; 2022. p. 247-70.
14. Zhang Y, Ling ZY, Deng SB, Du HA, Yin YH, Yuan J, et al. Associations between *CD36* gene polymorphisms and susceptibility to coronary artery heart disease. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(10):895-903. DOI: 10.1590/1414-431X20143825
15. Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, Abumrad NA. The fatty acid translocase gene *CD36* and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J Lipid Res* 2012;53(3):561-6. DOI: 10.1194/jlr.M021873
16. Collot-Teixeira S, Martin J, McDermott-Roe C, Poston R, McGregor JL. *CD36* and macrophages in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2007;75(3):468-77. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.03.010
17. Siddiqi S, Saleem U, Abumrad NA, Davidson NO, Storch J, Siddiqi SA, et al. A novel multiprotein complex is required to generate the prechylomicron transport vesicle from intestinal ER. *J Lipid Res* 2010;51(7):1918-28. DOI: 10.1194/jlr.M005611
18. Bricio-Barrios JA, Del Toro-Equihua M, Huerta M, Ríos-Silva M, Cárdenas Y, López M, et al. Oral fatty acid taste sensitivity in healthy young individuals of both sexes is related to body mass index and soluble *CD36* serum levels. *Nutr Hosp* 2019;36(5):1133-8. DOI: 10.20960/nh.02419
19. Rač ME, Safranow K, Poncyljusz W. Molecular basis of human *CD36* gene mutations. *Mol Med* 2007;13(5-6):288-96. DOI: 10.2119/2006-00088.Rac
20. Jaury DR, Martínez AJ, Rojas BC. Nutrición molecular, papel del sistema PPAR en el metabolismo lipídico y su importancia en obesidad y diabetes mellitus: regulación de lipid metabolism by peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). Their relationship to obesity and diabetes mellitus. *Rev Méd Chile* 2000;128(4):437-46. DOI: 10.4067/S0034-98872000000400012
21. Xu X, Xiaofan Z, Farning Z. *CD36* gene variants and their clinical relevance: a narrative review. *Annals of Blood [Online]* 2021;6. DOI: 10.21037/aob-21-49
22. Gautam S, Agrawal CG, Bid HK, Banerjee M. Preliminary studies on *CD36* gene in type 2 diabetic patients from north India. *Indian J Med Res* 2011;134(1):107-12.
23. Rač ME, Suchy J, Kurzawski G, Kurlapska A, Safranow K, Rač M, et al. Polymorphism of the *CD36* Gene and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Coronary Artery Disease Manifested at a Young Age. *Biochem Genet* 2012;50(1-2):103-11. DOI: 10.1007/s10528-011-9475-z
24. Boghdady A, Arafa UA, Sabet EA, Salama E, El Sharawy A, Elbadry MI. Association between rs1761667 polymorphism of *CD36* gene and risk of coronary atherosclerosis in Egyptian population. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(2):120-30. DOI: 10.21037/cdt.2015.12.15
25. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla-Zárate C, Fragoso JM. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gac Médica México* 2013;149:220-8.
26. Simons PJ, Kummer JA, Luiken JJ, Boon L. Apical *CD36* immunolocalization in human and porcine taste buds from circumvallate and foliate papillae. *Acta Histochem* 2011;113(8):839-43. DOI: 10.1016/j.acthis.2010.08.006
27. Mrizak I, Šerý O, Plesník J, Arfa A, Fekih M, Bouslema A, et al. The A allele of cluster of differentiation 36 (*CD36*) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women. *Br J Nutr* 2015;113(8):1330-7. DOI: 10.1017/S0007114515000343
28. Ma X, Bacci S, Mlynarski W, Gottardo L, Soccio T, Menzaghi C, et al. A common haplotype at the *CD36* locus is associated with high free fatty acid levels and increased cardiovascular risk in Caucasians. *Hum Mol Genet* 2004;13(19):2197-205. DOI: 10.1093/hmg/ddh233
29. Ramos-Arellano LE, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I. *CD36* haplotypes are associated with lipid profile in normal-weight subjects. *Lipids Health Dis* 2013;12:167. DOI: 10.1186/1476-511X-12-167
30. Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin JF, Chevrot M, Besnard P. The lipid-sensor candidates *CD36* and *GPR120* are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One* 2011;6(8):e24014. DOI: 10.1371/journal.pone.0024014
31. Ong HH, Tan YN, Say YH. Fatty acid translocase gene *CD36* rs1527483 variant influences oral fat perception in Malaysian subjects. *Physiol Behav* 2017;168:128-37. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.11.006
32. Enciso-Ramírez M, Reyes-Castillo Z, Llamas-Covarrubias MA, Guerrero L, López-Espinoza A, Valdés-Miramontes EH. *CD36* gene polymorphism -31118 G > A (rs1761667) is associated with overweight and obesity but not with fat preferences in Mexican children. *Int J Vitam Nutr Res* 2021;91(5-6):513-21. DOI: 10.1024/0300-9831/a000656
33. Melis M, Sollai G, Muroli P, Crnjar R, Barbarossa IT. Associations between orosensory perception of oleic acid, the common single nucleotide polymorphisms (rs1761667 and rs1527483) in the *CD36* gene, and 6-n-propylthiouracil (PROP) tasting. *Nutrients*. 2015;7(3):2068-84. DOI: 10.3390/nu7032068
34. Karmous I, Plesník J, Khan AS, Šerý O, Abid A, Mankai A, et al. Orosensory detection of bitter in fat-taster healthy and obese participants: Genetic polymorphism of *CD36* and *TAS2R38*. *Clin Nutr* 2018;37(1):313-20. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.004
35. Bajit H, Ait Si Mohammed O, Guennoun Y, Benaich S, Bouaiti E, Belghiti H, et al. Single-nucleotide polymorphism rs1761667 in the *CD36* gene is associated with orosensory perception of a fatty acid in obese and normal-weight Moroccan subjects. *J Nutr Sci* 2020;9:e24. DOI:10.1017/jns.2020.18
36. Ullah H, Khan AS, Murtaza B, Hichami A, Khan NA. Tongue Leptin Decreases Oro-Sensory Perception of Dietary Fatty Acids. *Nutrients* 2021;14(1):197. DOI: 10.3390/nu14010197
37. Karthi M, Deepankumar S, Vinithra P, Gowtham S, Vasanth K, Praveen Raj P, et al. Single nucleotide polymorphism in *CD36*: Correlation to peptide YY levels in obese and non-obese adults. *Clin Nutr* 2021;40(5):2707-15. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.044
38. Karmous I, Doggui R, Sayed Khan A, Ben Amor N, Khan NA, Jamoussi H. Is fat taste associated with diet quality? A cross-sectional study conducted among Tunisian adults. *Appetite* 2022;176:106138. DOI: 10.1016/j.appet.2022.106138
39. Berrichi M, Hichami A, Addou-Klouche L, Sayed Khan A, Khan NA. *CD36* and *GPR120* Methylation Associates with Orosensory Detection Thresholds for Fat and Bitter in Algerian Young Obese Children. *J Clin Med* 2020;9(6):1956. DOI: 10.3390/jcm9061956
40. Rodrigues AC, Sobrino B, Genvigir FD, Willrich MA, Arazi SS, Dorea EL, et al. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response. *Clin Chim Acta* 2013;417:811. DOI: 10.1016/j.cca.2012.11.028