

TESI DI LAUREA

Scienze Biologiche

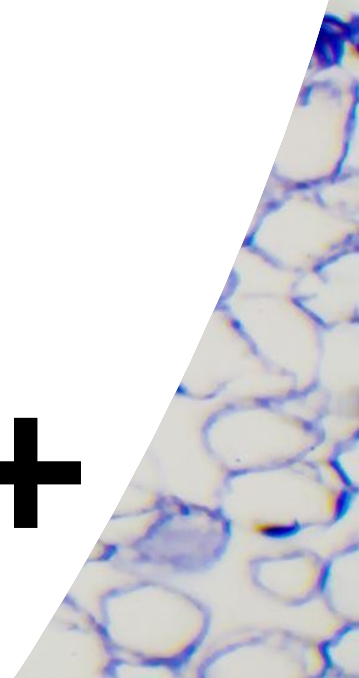
Famiglia dei trasportatori del Glucosio: evidenze attuali, applicazioni cliniche e prospettive.

Sodium-Glucose co-transporters family:

current evidences, clinical applications and prespectives.

Relatore:
Prof.ssa Tiziana Bacchetti

Laureando:
Giuseppe Petriella



INTRODUZIONE



❖ Il **GLUCOSIO** → principale fonte energetica nella cellula



- Natura fortemente idrofilica
- Attraversa il doppio strato fosfolipidico grazie a diversi trasportatori:



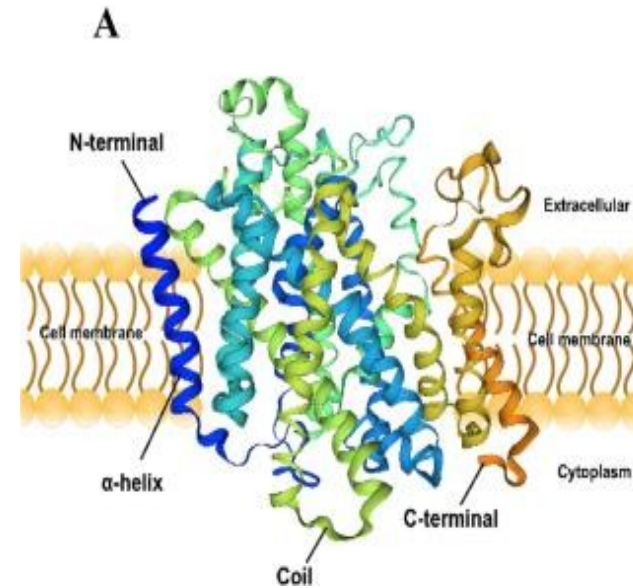
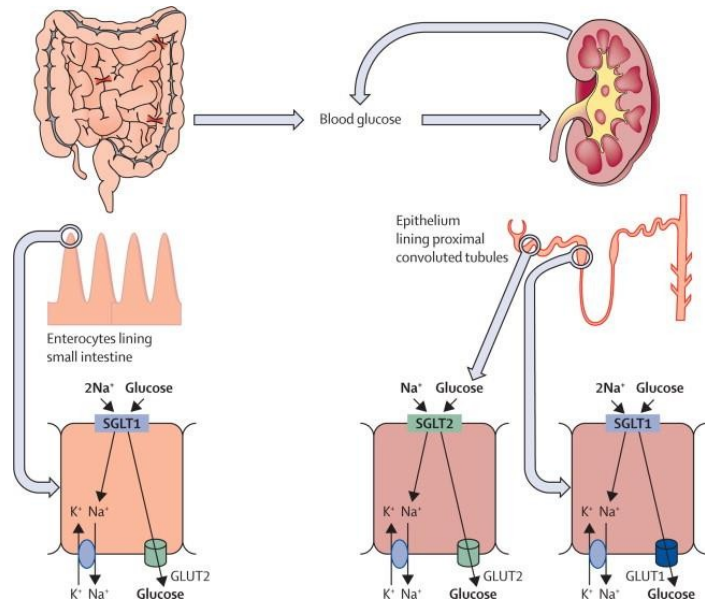
SGLTs

SGLTs	Main localizations	Action	Other localizations	Related diseases	Clinical implications	Inhibitors
SGLT1	- Small intestine	Absorption of d-glucose, d-galactose, urea and water	Proximal convoluted tubule (segment S3); Myocardium; Brain; Liver; Lungs; Pancreas; T cells; Endometrial cells	- Glucose-galactose malabsorption syndrome - Obesity	- Oral rehydration therapy - Hyperglycemia - Cholestasis - Cancer	- KGA2727 (experimental models) - Phlorizin (severe side effects) - Sotagliflozin, Canagliflozin
SGLT2	- Proximal convoluted tubule (segment S1-S2)	Reabsorption of sodium and glucose	Brain; Liver; Pancreas; Thyroid; Salivary glands; Cancer cells	- Renal familial glycosuria - Diabetic nephropathy	- T2DM - CKD - HF - NAFLD - Cancer (?)	Gliflozins
SGLT3	- Cholinergic neurons of enteric nervous system	Glucose sensor	Skeletal muscle tissue; Testis; Kidney; Brain	- ADHD	Unknown	Not available
SGLT4	- Small intestine - Kidney	Mannose, glucose and fructose transporter	Liver; Brain	- Diabetic proliferative retinopathy	Unknown	Not available
SGLT5	- Kidney cortex	Mannose, fructose, galactose and glucose transporter	Skeletal muscle tissue		- Monitoring hyperglycemia (1,5-anhydroglucitol) - Neutropenia G6PC3 deficiency-related - NAFLD (?)	Not available
SGLT6	- Proximal twisted tubule	Myo-inositol and glucose transporter	Small intestine; Brain	- Rheumatological diseases - ICCA syndrome and BFIC - Schizophrenia/bipolar disorder - Ischemic stroke		Not available



SGLT1

- ❖ Proteina co-trasportatore codificata dal gene SLC5A del cromosoma 22 (22q131), 664 AA, 14 domini transmembrana
- ❖ Glucosio e Galattosio
- ❖ Localizzato sulla membrana apicale degli enterociti, nel segmento S3 della zona corticale del rene, alpha e beta cellule del pancreas ed altro.



- ❖ SGLT1 agisce con un meccanismo uniporto nel trasporto del Na⁺
- ❖ E' accoppiato con altri canali: GLUT1 e GLUT2
- ❖ Mutazioni omozigote del gene SL5A è causa di

↓

**SINDROME INTESTINALE DI
MALASSORBIMENTO DI GLUCOSIO GALATTOSIO
(GGM)**

Implicazioni terapeutiche

- ❖ SGLT1 può essere utilizzato come target farmacologico per iperglicemia

↳ Modelli sperimentali roditori diabetici

INIBITORI SELETTIVI

KGA2727

- Inibisce assorbimento glucosio intestinale, stabilisce glicemia post-prandiale, emoglobina glicosialta
- Favorisce fermentazione microbiota producendo SCFAs
- Induce rilascio del GLP-1 aumentando il controllo dei livelli di glucosio nel sangue
- Ha favorito cardioprotezione contro infarto ed insufficienza cardiaca
- Tipologie non ancora disponibili

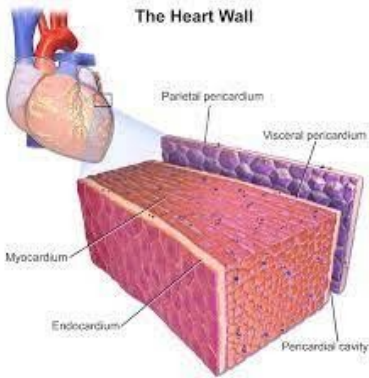
INIBITORI NON SELETTIVI

FLORIZINA

- La prima che fu scoperta
- Nella radice e corteccia della mela
- Attività principalmente su SGLT1 (anche SGLT2)
- Mancata selettività determina gravi disturbi intestinali
- *Cangliflozin e Sotagliflozin*



Altre localizzazioni di SGLT1



- SGLT1 è stato rilevato anche nei cardiomiociti ed endotelio capillare

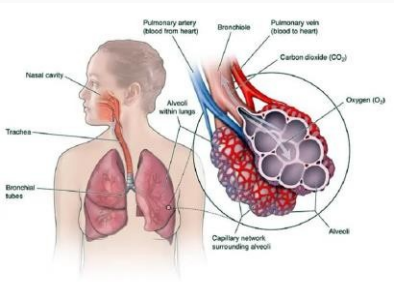
↳ Una sua sovraespressione è stata rilevata in cardiomiopatie ischemiche ed ipertrofiche



La sua inibizione sembra avere un ruolo di cardioprotezione in pazienti diabetici, probabilmente riducendo produzione delle ROS



In vitro **FLORIZINA** riduce fortemente le ROS!



- SGLT1 presente anche nei bronchi e negli alveoli

↳ Cellule di Clara e cellule alveolari di tipo II



SGLT1 sarebbe coinvolto nell'assorbimento di *surfactante* e *mucina*



- Espressione di SGLT1 è stata osservata nei glucosensori dell'ipotalamo, telencefalo e corteccia cerebrale




Localizzato sulla membrana delle cellule della BEE



Ruolo chiave come riserva di energia per i neuroni in condizioni di *ipossia* ed *ipoglicemia*



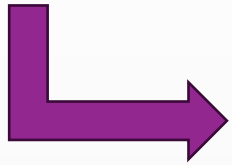
SGLT2

- ❖ Proteina co-trasportatrice più conosciuta fino ad oggi
 - ❖ Formata da 627 AA
 - ❖ Agisce con un simporto di glucosio (trasporto attivo secondario)
 - ❖ Localizzato nei segmenti S1 ed S3 del tubulo contorto prossimale
 - ❖ Meccanismo d'azione simile a SGLT1
 - ❖ Non può trasportare d-galattosio
 - ❖ MAP17 intensifica il trasporto
- 

Implicazioni terapeutiche

In ambito terapeutico tra i farmaci più utilizzati:

❖ GLIFLOZINE → Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin



- ❖ Inibiscono SGLT2 con effetto protettivo contro l'ipoglicemia ma svantaggioso per il trattamento del diabete mellito.
- ❖ Ruolo cardio e nefro-protettivo (*dapagliflozin ed empagliflozin*)
- ❖ Riducono i livelli epatici delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e trigliceridi
- ❖ Rallentano la progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC)



Diversi *Trial clinici* sono in corso per accertare queste ipotesi:

- EMMY
- EMPACT-MI
- EMPA-ICD



SGLT3

- ❖ Non è un vero trasportatore ma è un glucosensore
- ❖ Codificato dal gene SL54A4
- ❖ Nelle giunzioni neuromuscolari, nel cervello e nei testicoli.
- ❖ Non è ancora chiaro il suo ruolo
- ❖ Si pensa che sia implicato come regolatore del "vuoto gastrico e nel rilascio del GLP-1"
- ❖ Una variante è stata osservata in pazienti affetti da ADHD



SGLT4



- ❖ Trasporta principalmente mannosio e 1,5-anidro-d-glucitolo
- ❖ Intestino tenue, rene , encefalo e fegato
- ❖ Probabilmente nel riassorbimento di fruttosio
- ❖ Coinvolto nelle patologie di **Retinopatia diabetica proliferativa**

- ❖ Trasporta fruttosio e mannosio
- ❖ Corteccia renale tubulo prossimale, muscolo scheletrico
- ❖ Inibizione di SGLT5 favorirebbe **steatosi epatica nei casi di Neutropenia infantile**



SGLT5

SGLT6



- ❖ Trasportatore mio-inositolo e D-glucosio
- ❖ Espresso nel tubulo contorto prossimale
- ❖ Può agire come **modificatore genetico autoimmune in patologie reumatiche (SLE)**
- ❖ Identificato anche nella **sindrome da ICCA**
- ❖ Correlato a malattie **psichiatriche**



CONCLUSIONI

- Si può dunque affermare che le tipologie di co-trasportatori SGLTs sono coinvolti in numerose funzioni biologiche cruciali per la vita.
- La scoperta dei meccanismi di azione di questi trasportatori ha completamente rivoluzionato la storia evolutiva di diverse malattie: diabete mellito, insufficienza cardiaca ed insufficienza renale.
- Le applicazioni terapeutiche tutt'ora conosciute rappresenterebbero, infatti, soltanto il preludio per una futura modulazione di questi co-trasportatori.
- Tuttavia, una migliore conoscenza dei loro meccanismi d'azione potrebbe aprire le porte a nuovi scenari terapeutici in diversi campi medici, comprese le malattie epatiche e metaboliche.



BIBLIOGRAFIA

Gyimesi G. et al., 2020; Sano R. et al., 2020; Szablewski L, et al., 2017; Wright EM, 2013; Wright Em et al., 2002; Di Franco A. et al., 2017; Song P. et al., 2016; Yu AS et al., 2013; Peppe R. et al., 2013; Koepsell H., 2017; Zambrowicz B. et al., 2012; Dobbins RL et al., 2015; Tsimihodimos V et al. 2018; Shibazaki T et al., 2012; Sawa Y, et al., 2020; Nevola R. et al., 2020; Niu Y. Et al., 2022; Coasy MJ et al., 2017; Ren Q. et al., 2022; Hattersley AT et al., 2015; Bonner C. et al., 2015; Vallon V. et al., 2020; Zimman B. et al., 2015; Bhatt DL et al., 2021; Udell JA et al., 2022; Soták M. et al., 2017; Wicik Z et al., 2022; Kothinti RK et al., 2012; Soták M. et al., 2021; Schäfer N. et al., 2018; Tazawa S. et al., 2005; Vallon V. et al., 2021; Ung C. et al., 2017; Aschenbach JR et al., 2009; Fukuzawa T. et al., 2013; Boulanger C. et al., 2022; Baader-Pagler T. et al., 2018; Tsai LJ et al., 2008; Roll P. et al., 2008; Vawter MP et al., 2019.

Tab.1 Riccardo Nevola et al., 2023.

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.my-personaltrainer.it%2Fzucchero.html&psig=A0vVaw0J7sZZ8ytVmDXRm49dQys8&ust=1696000611055000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCOC4weHMzYEDFQAAAAAdAAAAABAE>

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2Fs41598-021-93534-9&psig=A0vVaw0QRdo2oLx6utLFp0LvXUYK&ust=1696000661336000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCJDmuPnMzYEDFQAAAAAdAAAAABAE>

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.thelancet.com%2Fjournals%2FLandia%2Farticle%2FPIS2213-8587%252813%252970050-0%2Ffulltext&psig=A0vVaw0QRdo2oLx6utLFp0LvXUYK&ust=1696000661336000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCJDmuPnMzYEDFQAAAAAdAAAAABAK>

https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.chimica-online.it%2Fanatomia-umana%2Fimmagini%2Fparete-cardiaca.png&tbid=w-afi4yRMv_jAM&vet=12ahUKEwiuvb-5zc2BAxVBo_0HHf7B7EQMygFegQIARB..i&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.chimica-online.it%2Fanatomia-umana%2Fmiocardio.htm&docid=bolMvtHJ155laM&w=600&h=600&q=miocardio&hl=it&ved=2ahUKEwiuvb-5zc2BAxVBo_0HHf7B7EQMygFegQIARB-

<https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.assocarenews.it%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F01%2FPolmoni.jpg&tbid=0tNMVyKRmr0nqM&vet=12ahUKEwjSxf3lzc2BAxUDRuUKHW4KBagQMyglegUIARCEAQ..i&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.asocarenews.it%2Finfermieri%2Fconcorsi-infermieri%2Fappunti-concorsi-infermieri%2FPolmoni-organi-fondamentali-per-gli-scambi-gassosi-e-per-la-sopravvivenza-dellindividuo&docid=Ih0KaENlnVNXQM&w=800&h=600&q=polmoni&hl=it&ved=2ahUKEwjSxf3lzc2BAxUDRuUKHW4KBagQMyglegUIARCEAQ>

<https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.my-personaltrainer.it%2Fimg%2F2019%2F11%2F12%2Fencefalo-anatomia---dove-si-trova-orig.jpeg&tbid=AcyXfne1UP6w-M&vet=12ahUKEwidnazXzc2BAxXh57sIHYeKCxwQMygCegQIARB4..i&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.my-personaltrainer.it%2Fsalute-benessere%2Fencefalo.html&docid=St07e5Yg-iYcoM&w=450&h=380&q=encefalo&hl=it&ved=2ahUKEwidnazXzc2BAxXh57sIHYeKCxwQMygCegQIARB4>

https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.myttex.net%2Fforum%2Fattachment.php%3Faid%3D1782&tbid=LKKrifGpHEpryM&vet=12ahUKEwjqrftztc2BAxVzivOHHRhEBmQQMygAegQIARBV..i&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.myttex.net%2Fforum%2Fthread-Florizina&docid=_a12o9DolsZ4IM&w=620&h=286&q=florizina&hl=it&ved=2ahUKEwjqrftztc2BAxVzivOHHRhEBmQQMygAegQIARBV

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbicellscientific.com%2Fproduct%2Fsglt2-human-antibody%2F&psig=A0vVaw26D9fcGMVv5bTMuFaQJMIE&ust=1696000936911000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCIjk7fzNzYEDFQAAAAAdAAAAABAJ>

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.salutarmente.it%2Fanalisi-delle-urine%2Fglucosio-nelle-urine&psig=A0vVaw1tNBqfDGxGI-oRRXThKyKn&ust=1696000984639000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCOCT1ZPOzYEDFQAAAAAdAAAAABAE>

