LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Biforcazione della via di segnalazione dell'insulina nel fegato di ratto: mTORC1 è necessario per stimolare la lipogenesi, ma non per inibire la gluconeogenesi - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come l'insulina separi due importanti funzioni nel fegato: la riduzione della produzione di glucosio e l'attivazione della sintesi di grassi. In epatociti di ratto, l'insulina ha aumentato marcatamente l'RNA messaggero di SREBP-1c, un fattore di trascrizione che attiva geni coinvolti nella produzione di acidi grassi, e ha ridotto quello di PEPCK, un gene della gluconeogenesi. L'inibizione di mTORC1 ha bloccato l'aumento di SREBP-1c senza impedire la riduzione di PEPCK.Questo risultato contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi dedicato all'attivazione insulinica di SREBP-1c e al ruolo selettivo di mTORC1 nella lipogenesi. Studi indipendenti in epatociti, topi e altri modelli cellulari confermano che mTORC1 è necessario per una parte rilevante dell'attivazione di SREBP-1c e della lipogenesi. Tuttavia, evidenze genetiche indicano che un'attivazione persistente di mTORC1, da sola, non è sufficiente a riprodurre il programma lipogenico. La conferma riguarda quindi soprattutto il livello meccanicistico e preclinico, non gli esiti clinici nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 21, 2026
Updated: November 21, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24423339

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se l'insulina utilizzi lo stesso percorso molecolare per controllare sia la produzione di glucosio sia la produzione di grassi nel fegato. Gli autori hanno valutato l'ipotesi di una biforcazione della segnalazione insulinica: un tratto iniziale comune, seguito da rami diversi per la gluconeogenesi e per la lipogenesi.Il punto centrale per il paragrafo 5.3 è il seguente: l'insulina attiva SREBP-1c, cioè una proteina che entra nel nucleo e aumenta l'attività dei geni necessari alla sintesi di acidi grassi e trigliceridi. Lo studio ha verificato se questa risposta dipendesse da PI3K e AKT, due proteine che trasmettono il segnale dell'insulina, e da mTORC1, un complesso proteico che coordina crescita e disponibilità di nutrienti.La pubblicazione è pertinente a "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta direttamente il segmento insulina PI3K/AKT mTORC1 aumento di SREBP-1c. Non può però dimostrare da sola che l'iperinsulinemia cronica nell'uomo causi infiammazione, steatosi epatica o altre malattie metaboliche: lo studio utilizza cellule e roditori e valuta soprattutto segnali molecolari a breve termine.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Gli autori hanno esposto epatociti di ratto, cioè cellule del fegato coltivate in laboratorio, all'insulina e hanno misurato l'RNA messaggero di SREBP-1c e di PEPCK. L'RNA messaggero è la molecola che trasporta le istruzioni per produrre una proteina: una sua variazione segnala quindi un cambiamento nell'attivazione del gene.Per separare i diversi passaggi della segnalazione, sono stati usati inibitori farmacologici di PI3K, AKT e mTORC1. La rapamicina, impiegata a concentrazioni inferiori a un nanomolare, è stata utilizzata come inibitore di mTORC1. È stato inoltre impiegato un inibitore della S6 chinasi, una proteina situata a valle di mTORC1.Gli autori hanno poi verificato il fenomeno nel fegato di ratti e topi sottoposti a un protocollo di digiuno seguito da rialimentazione, condizione che provoca un aumento dell'insulina. La numerosità degli animali, le caratteristiche dettagliate delle colture cellulari, i tempi precisi delle esposizioni, i criteri di inclusione ed esclusione, gli endpoint secondari e le analisi statistiche non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Negli epatociti di ratto, l'insulina ha aumentato di 25 volte l'RNA messaggero di SREBP-1c. In termini pratici, il segnale insulinico ha fortemente attivato il programma genetico che favorisce la sintesi di lipidi. Nelle stesse cellule, l'insulina ha ridotto del 95% l'RNA messaggero di PEPCK, un enzima importante per la gluconeogenesi, cioè la produzione epatica di glucosio.Gli inibitori di PI3K e AKT hanno bloccato sia l'aumento di SREBP-1c sia la riduzione di PEPCK. Questo indica che PI3K e AKT sono necessari per entrambe le risposte studiate. La rapamicina ha invece bloccato selettivamente l'induzione di SREBP-1c da parte dell'insulina, ma non ha modificato la riduzione di PEPCK. Il risultato suggerisce quindi che, dopo AKT, il segnale si separi: mTORC1 è richiesto per il ramo lipogenico, ma non per il ramo che sopprime PEPCK.Un effetto selettivo analogo della rapamicina è stato osservato nel fegato di ratti e topi dopo digiuno e rialimentazione. L'inibitore della S6 chinasi non ha bloccato l'aumento di SREBP-1c indotto dall'insulina. Ciò suggerisce che il passaggio da mTORC1 a SREBP-1c non dipenda necessariamente dalla S6 chinasi in questo specifico controllo trascrizionale. Il materiale disponibile non riporta valori di P, intervalli di confidenza o dati numerici completi degli esperimenti.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che l'insulina non agisce come un unico interruttore metabolico. Nelle cellule epatiche può mantenere attivo il programma che favorisce la sintesi di grassi anche quando un altro suo effetto, il controllo della produzione di glucosio, segue una regolazione diversa. Questo aiuta a comprendere il concetto di insulino-resistenza selettiva osservato nei modelli animali: alcuni segnali dell'insulina possono risultare attenuati, mentre quelli lipogenici possono conservarsi.Il segmento documentato dalla pubblicazione è insulina PI3K/AKT mTORC1 induzione trascrizionale di SREBP-1c. La dimostrazione sperimentale è forte all'interno dei modelli utilizzati perché la rapamicina ha ridotto l'induzione di SREBP-1c senza eliminare la repressione di PEPCK. Tuttavia, un inibitore

farmacologico non identifica da solo tutti i bersagli molecolari coinvolti e non dimostra che mTORC1 sia l'unico regolatore di SREBP-1c.Rispetto alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio sostiene precisamente l'idea che la lipogenesi rappresenti un ramo funzionalmente distinguibile della segnalazione insulinica e che mTORC1 sia indispensabile per l'induzione insulinica di SREBP-1c nel fegato di roditore. Non dimostra direttamente il successivo passaggio verso mediatori lipidici infiammatori né gli effetti di una stimolazione insulinica cronica nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una verifica indipendente particolarmente pertinente è stata ottenuta in epatociti murini primari e in topi. Yecies e colleghi hanno osservato che la rapamicina riduceva l'aumento indotto dall'insulina di Srebp1c e Fasn, un gene essenziale per la sintesi degli acidi grassi, pur aumentando alcuni segnali a monte di AKT. Dopo digiuno e rialimentazione, la rapamicina ha inoltre ridotto l'attivazione di SREBP-1 nel fegato. Questi dati confermano direttamente che mTORC1 è necessario per la normale induzione insulinica di SREBP-1c e della lipogenesi epatica nei roditori [1].Lo stesso studio ha anche precisato un limite importante della catena lineare. Nei topi con eliminazione epatica di Tsc1, una modifica genetica che mantiene mTORC1 costitutivamente attivo, SREBP-1c e la lipogenesi non risultavano adeguatamente attivati. Gli autori hanno proposto che AKT contribuisca anche attraverso la riduzione di Insig2a, un regolatore che ostacola l'attivazione di SREBP-1c. mTORC1 appare quindi necessario, ma non sufficiente da solo [1].Owen e colleghi hanno approfondito un secondo livello di regolazione, cioè la maturazione proteolitica di SREBP-1c. Questa maturazione permette alla forma attiva della proteina di raggiungere il nucleo. In epatociti transgenici di ratto, l'insulina ha richiesto mTORC1 e la S6 chinasi per aumentare il processamento di SREBP-1c. Ciò conferma che mTORC1 può controllare non soltanto la quantità di RNA messaggero di SREBP-1c, ma anche la disponibilità della proteina attiva; il meccanismo, tuttavia, riguarda un livello diverso da quello trascrizionale esaminato nello studio originale [2].In un modello cellulare non epatico e nel moscerino della frutta, Porstmann e colleghi hanno mostrato che l'attivazione di AKT richiede mTORC1 per sostenere la lipogenesi dipendente da SREBP. Il silenziamento di SREBP ha ridotto la lipogenesi indotta da AKT e ha attenuato l'aumento delle dimensioni cellulari. Questo risultato non dimostra un effetto nel fegato umano, ma rafforza la coerenza biologica della sequenza AKT mTORC1 SREBP sintesi lipidica [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze non contraddicono il fatto che mTORC1 sia richiesto per l'induzione acuta di SREBP-1c da parte dell'insulina nei modelli studiati. Mostrano però che il rapporto non è lineare e dipende dal contesto. Kenerson e colleghi hanno eliminato Tsc1 specificamente negli epatociti di topo, producendo un'attivazione persistente di mTORC1. Contrariamente all'ipotesi che più mTORC1 determini automaticamente più grasso nel fegato, questi animali hanno mostrato una minore tendenza all'accumulo lipidico indotto dalla dieta e una lieve riduzione dell'espressione epatica di SREBP-1c a digiuno [4].Questo risultato è biologicamente coerente con l'esistenza di circuiti di retroazione: un segnale mTORC1 mantenuto artificialmente attivo può ridurre AKT e alterare altri fattori indispensabili per SREBP-1c. L'evidenza discordante limita quindi l'interpretazione secondo cui l'attivazione di mTORC1 sia, da sola, sufficiente a produrre lipogenesi o steatosi. Non elimina la corrispondenza scientifica tra lo studio originale e il paragrafo del libro, che riguarda invece la necessità di mTORC1 nella risposta acuta all'insulina.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti che confermano o delimitano il passaggio della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Epatociti di ratto; fegato di ratti e topi	La rapamicina blocca l'induzione insulinica di SREBP-1c, ma non la repressione di PEPCK.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale e cellulare	Epatociti murini primari e topi con alterazioni epatiche di Tsc1	mTORC1 è necessario per l'induzione insulinica di SREBP-1c, ma la sua attivazione isolata non è sufficiente.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Epatociti transgenici di ratto	mTORC1 e S6 chinasi sono richiesti per il processamento insulinico di SREBP-1c.	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Cellule coltivate e Drosophila	mTORC1 e SREBP sostengono la lipogenesi e la crescita dipendenti da AKT.	evidenza biologicamente coerente	bassa
[4]	Animale	Topi con delezione epatica di Tsc1 e dieta ricca di grassi	L'attivazione persistente di mTORC1 non aumenta automaticamente SREBP-1c o l'accumulo lipidico epatico.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro che, nel fegato di roditore, il segnale dell'insulina si divide dopo PI3K e AKT: mTORC1 è necessario per l'aumento di SREBP-1c e per il programma lipogenico, ma non per la repressione di PEPCK. Questa conclusione è confermata da esperimenti indipendenti in cellule e animali.Le prove sono solide a livello meccanicistico, ma devono essere interpretate nel loro contesto. SREBP-1c dipende anche da vie parallele e da circuiti di retroazione; pertanto, l'attivazione di mTORC1 non è sufficiente da sola a spiegare l'accumulo di grassi nel fegato. Il collegamento con l'iperinsulinemia cronica e con gli esiti clinici umani richiede ulteriori validazioni.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non

sostituisce il parere medico.

10. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.
Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.
Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Akt Stimulates Hepatic SREBP1c and Lipogenesis through Parallel mTORC1-Dependent and Independent Pathways**
Yecies et al., 2011
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.002

[2] **Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase**
Owen et al., 2012
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1213343109

[3] **SREBP Activity Is Regulated by mTORC1 and Contributes to Akt-Dependent Cell Growth**
Porstmann et al., 2008
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.007

[4] **Tuberous Sclerosis Complex-1 Deficiency Attenuates Diet-Induced Hepatic Lipid Accumulation**
Kenerson et al., 2011
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018075