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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'arctigenina attenua l'infiammazione in vitro e in vivo inibendo la via PI3K/AKT e polarizzando i macrofagi M1 verso macrofagi simili a M2 - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata ha valutato se l'arctigenina, una sostanza naturale presente nei semi di *Arctium lappa*, possa ridurre l'infiammazione nei macrofagi e in modelli murini. Nei macrofagi stimolati con lipopolisaccaride, una componente batterica usata per provocare una risposta infiammatoria sperimentale, il composto ha ridotto l'espressione di IL-1b, IL-6 e TNF-a e aumentato IL-10 e CD204. In parallelo ha ridotto la fosforilazione, cioè l'attivazione funzionale, di PI3K, AKT e IKKb. Nei topi, l'arctigenina ha ridotto alcune misure di infiammazione sistemica e di colite indotta sperimentalmente.Nel paragrafo 6.4 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui l'arctigenina riduce le citochine pro-infiammatorie dei macrofagi e favorisce caratteristiche M2-like attraverso l'inibizione della via PI3K/AKT. Studi indipendenti in cellule e topi hanno osservato, in contesti infiammatori selezionati, una riduzione di segnali PI3K/AKT/mTOR associata a minore polarizzazione M1 e/o a maggiori marcatori M2. Tuttavia, altre ricerche mostrano che l'attivazione di PI3K, AKT e mTOR può essere necessaria per la polarizzazione M2 indotta da IL-4. La conclusione più prudente è quindi meccanicistica: il risultato è coerente con una riduzione dell'attivazione pro-infiammatoria in specifici modelli, ma non dimostra un effetto universale dell'inibizione di PI3K/AKT sulla polarizzazione dei macrofagi nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24525182

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'arctigenina potesse attenuare una risposta infiammatoria sperimentale e attraverso quali segnali cellulari. L'ipotesi valutata era che il composto riducesse l'attivazione dei macrofagi, cellule immunitarie che possono produrre mediatori dell'infiammazione, agendo sulla via PI3K/AKT. PI3K e AKT sono proteine che trasmettono segnali all'interno della cellula e, in base allo stimolo e al tipo cellulare, possono contribuire a risposte diverse.La pertinenza con il paragrafo 6.4 è precisa: lo studio analizzato documenta nei macrofagi una riduzione delle citochine IL-1b, IL-6 e TNF-a, accompagnata dall'aumento di IL-10 e CD204, e una riduzione dell'attivazione di PI3K e AKT. Questi risultati sostengono il segmento cellulare della narrazione, non una dimostrazione clinica di efficacia terapeutica nelle malattie autoimmuni o infiammatorie umane.Poiché il materiale disponibile è il solo abstract, non è possibile ricostruire tutti i dettagli sperimentali né verificare numericamente l'ampiezza degli effetti. Lo studio permette di descrivere associazioni sperimentali in cellule e topi; non permette di stabilire sicurezza, dosi efficaci o benefici nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha incluso esperimenti *in vitro* su macrofagi peritoneali, cioè macrofagi ottenuti dalla cavità addominale di animali, stimolati con lipopolisaccaride (LPS), un componente della parete di alcuni batteri che attiva una risposta infiammatoria. Gli autori hanno valutato l'espressione di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1b, IL-6 e TNF-a, e di molecole associate a una risposta più regolatoria, IL-10 e CD204.Per chiarire il possibile meccanismo sono state esaminate la fosforilazione di PI3K, AKT, IKKb e IRAK-1, proteine coinvolte nella trasmissione dei segnali infiammatori, e l'attivazione di NF-kB, un fattore che favorisce la trascrizione di molti geni dell'infiammazione. È stato inoltre utilizzato il silenziamento mediante small interfering RNA o siRNA, una tecnica che riduce l'espressione di uno specifico gene, rivolto a PI3K.Gli esperimenti *in vivo* hanno compreso topi con infiammazione sistemica indotta da iniezione intraperitoneale di LPS e topi con colite indotta da TNBS, una sostanza impiegata per provocare un'infiammazione sperimentale del colon. Sono stati considerati livelli ematici di citochine, accorciamento del colon, punteggio macroscopico e attività della mieloperossidasi, un enzima usato come indicatore indiretto dell'infiltrazione di cellule infiammatorie. La numerosità degli animali, sesso, ceppo, dosi, tempi di trattamento, criteri di randomizzazione, cecità delle valutazioni, analisi statistiche e valori numerici non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei macrofagi stimolati con LPS, l'arctigenina ha ridotto l'aumento dell'espressione di IL-1b, IL-6 e TNF-a. In termini semplici, ha attenuato tre segnali che aiutano ad amplificare la risposta infiammatoria. Nelle stesse cellule ha aumentato IL-10 e CD204, due marcatori compatibili con un profilo più regolatorio o M2-like. L'abstract non riporta valori assoluti, variazioni percentuali, concentrazioni, numerosità o valori di significatività statistica.Sul piano molecolare, l'arctigenina ha ridotto la fosforilazione indotta da LPS di PI3K, AKT e IKKb, ma non quella di IRAK-1. Ha inoltre ridotto la traslocazione nel nucleo di NF-kB p65, passaggio necessario perché questo fattore regoli numerosi geni dell'infiammazione. Negli esperimenti con siRNA contro PI3K, l'arctigenina non ha ulteriormente inibito l'attivazione di NF-kB indotta da LPS. Questo dato è coerente con il coinvolgimento di PI3K nel tratto della cascata su cui il composto agisce, ma non prova che PI3K sia l'unico bersaglio dell'arctigenina.Nei topi con infiammazione sistemica indotta da LPS, l'arctigenina ha ridotto i livelli ematici di IL-1b e TNF-a. Nel modello di colite da TNBS ha ridotto l'accorciamento del colon, i punteggi macroscopici e l'attività della mieloperossidasi. Ha inoltre ridotto IL-1b, TNF-a, IL-6, la fosforilazione di PI3K, AKT e IKKb e l'attivazione di NF-kB; ha aumentato invece IL-10 e CD204. Anche per questi risultati il materiale disponibile non riporta grandezze dell'effetto, intervalli di confidenza o valori P.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato principale è che, in questo sistema sperimentale, l'arctigenina è stata associata a una minore produzione di segnali pro-infiammatori e a maggiori livelli di due marcatori collegati a un assetto macrofagico più regolatorio. La sequenza biologica

proposta è: riduzione dell'attivazione di PI3K e AKT, minore attivazione di IKKb e NF-kB, minore espressione di citochine infiammatorie.Il passaggio specifico che sostiene il paragrafo del libro è la contemporanea riduzione di IL-1b, IL-6 e TNF-a e l'aumento di IL-10 e CD204 nei macrofagi, osservati insieme alla diminuzione della fosforilazione di PI3K e AKT. Definire questo risultato una polarizzazione completa da M1 a M2 richiede prudenza: IL-10 e CD204 sono marcatori informativi, ma l'abstract non descrive un pannello completo di marcatori, funzioni cellulari o esperimenti di tracciamento del destino cellulare.Inoltre, M1 e M2 sono categorie utili per descrivere estremi di attivazione in laboratorio, mentre nei tessuti reali i macrofagi possono assumere stati intermedi e mutevoli. I dati nei topi rafforzano la coerenza biologica del risultato, ma non dimostrano che l'arctigenina prevenga o curi colite, autoimmunità o altre patologie nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente vicina alla narrazione del paragrafo proviene dallo studio su LZ205, un flavonoide differente dall'arctigenina. In macrofagi e in topi con colite indotta da destrano solfato di sodio o peritonite indotta da allume, LZ205 ha ridotto la polarizzazione M1 e la secrezione di citochine pro-infiammatorie; nei tessuti e nei macrofagi ha anche ridotto l'espressione o l'attivazione di PI3K, AKT e mTOR. Questa ricerca conferma in modo diretto, ma solo sperimentale, che in alcuni modelli infiammatori la riduzione di questa cascata può accompagnarsi a minori caratteristiche M1 e minore infiammazione. Non dimostra che qualsiasi inibitore di PI3K/AKT favorisca necessariamente lo stato M2, né fornisce prove cliniche [1].Un secondo studio ha analizzato esosomi, piccole vescicole rilasciate dalle cellule, ottenuti da cellule staminali mesenchimali precondizionate con LPS. Nei macrofagi esposti a infiammazione questi esosomi hanno aumentato la polarizzazione M2 e ridotto i marcatori M1; il meccanismo proposto coinvolgeva il microRNA-150-5p, la riduzione di Irs1 e una minore attivazione della via PI3K/AKT/mTOR. Nel modello murino di sepsi gli esosomi hanno ridotto citochine pro-infiammatorie, danno d'organo e mortalità rispetto agli esosomi non precondizionati. Si tratta di una conferma meccanicistica indipendente della direzione descritta nel libro, ma riguarda un intervento complesso e non l'arctigenina [2].Un terzo studio ha identificato un circuito di controllo dei macrofagi pro-infiammatori nel quale il segnale SIRPa-SHP-1 inibisce in modo marcato PI3K-Akt2. In macrofagi sottoposti a stimoli M1, questa inibizione ha attenuato la produzione di citochine pro-infiammatorie e l'espressione di programmi associati alla presentazione dell'antigene; nei modelli murini, la perdita di questo freno ha aggravato l'infiammazione. Il lavoro non dimostra una conversione completa verso M2, ma conferma il tratto della catena più solido per il paragrafo: una minore attività PI3K/Akt2 può ridurre l'attivazione pro-infiammatoria in un contesto definito [3].Nel loro insieme, questi studi sostengono soprattutto il collegamento tra riduzione selettiva del segnale PI3K/AKT e attenuazione di programmi macrofagici pro-infiammatori. La conferma resta prevalentemente cellulare e animale. Nessuno di questi lavori dimostra che l'arctigenina sia un trattamento efficace o sicuro per persone con malattie infiammatorie.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'evidenza direttamente pertinente invita a non considerare lineare il rapporto tra PI3K/AKT/mTOR e polarizzazione M2. In macrofagi derivati dal midollo osseo di topo, Kimura e collaboratori hanno osservato che Lamtor1, una proteina che consente l'attivazione di mTORC1 in risposta ad amminoacidi e IL-4, è necessaria per un'efficiente polarizzazione M2. La carenza di Lamtor1, la privazione di amminoacidi o l'inibizione di mTOR hanno ridotto i marcatori M2 e aumentato caratteristiche M1 [4].Questo risultato non nega i dati dello studio analizzato, perché i modelli e gli stimoli sono diversi: l'arctigenina è stata studiata soprattutto durante un'attivazione da LPS, mentre lo studio discordante ha esaminato la polarizzazione alternativa indotta da IL-4 e segnali nutrizionali. Mostra però che l'inibizione della cascata PI3K/AKT/mTOR non può essere descritta come un meccanismo universalmente capace di generare macrofagi M2. Gli esiti dipendono dalla proteina coinvolta, dall'isoforma di AKT, dall'intensità dell'inibizione, dal segnale iniziale e dal microambiente cellulare.La lettura più equilibrata è quindi che l'arctigenina ha ridotto marcatori infiammatori e aumentato IL-10 e CD204 nel

particolare modello studiato. La definizione di polarizzazione M2-like è biologicamente plausibile ma non va estesa automaticamente a tutti i modelli di macrofagi o alle condizioni cliniche umane.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti che confermano o delimitano la narrazione del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Macrofagi peritoneali; topi con infiammazione da LPS e colite da TNBS	Riduzione di IL-1b, IL-6 e TNF-a; aumento di IL-10 e CD204; riduzione della fosforilazione di PI3K/AKT	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e animale	Macrofagi; topi con colite da DSS e peritonite da allume	LZ205 ha ridotto caratteristiche M1 e segnali PI3K/AKT/mTOR, con minore infiammazione	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Macrofagi e topi con sepsi indotta da LPS	Esosomi con miR-150-5p hanno ridotto PI3K/AKT/mTOR, aumentato marcatori M2 e attenuato l’infiammazione	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Macrofagi murini e modelli murini di peritonite e diabete tipo 1	L’inibizione di PI3K-Akt2 ha ridotto programmi macrofagici pro-infiammatori	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Cellulare e animale	Macrofagi derivati dal midollo osseo e modello murino di peritonite sterile	L’inibizione di mTOR e la perdita di Lamtor1 hanno ridotto la polarizzazione M2 indotta da IL-4	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro che l'arctigenina, nei macrofagi e nei modelli murini esaminati, riduce mediatori pro-infiammatori e l'attivazione della via PI3K/AKT, aumentando al tempo stesso IL-10 e CD204. Evidenze indipendenti rendono abbastanza ben sostenuta l'idea che una modulazione selettiva di questa cascata possa attenuare programmi macrofagici pro-infiammatori in specifici modelli.La parte relativa a una vera conversione universale da M1 a M2 richiede invece validazione. La polarizzazione dei macrofagi dipende dallo stimolo, dalle condizioni metaboliche e dal nodo molecolare coinvolto. L'evidenza è pertanto confermata a livello meccanicistico, senza prove cliniche sull'arctigenina nelle malattie infiammatorie umane.

Aggiornato al 25/11/2026. 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] **LZ205, a newly synthesized flavonoid compound, exerts anti-inflammatory effect by inhibiting M1 macrophage polarization through regulating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway**
Bai et al., 2018
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.01.033

[2] **Exosome-shuttled miR-150–5p from LPS-preconditioned mesenchymal stem cells down-regulate PI3K/Akt/mTOR pathway via Irs1 to enhance M2 macrophage polarization and confer protection against sepsis**
Zheng et al., 2024
Frontiers in Immunology
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1397722

[3] **Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals**
Kimura et al., 2016
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms13130

[4] **Non-Lyn Src Family Kinases Activate SIRPa–SHP-1 to Inhibit PI3K–Akt2 and Dampen Proinflammatory Macrophage Polarization**
Shi et al., 2021
The Journal of Immunology
DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100266