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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'attività di SREBP è regolata da mTORC1 e contribuisce alla crescita cellulare dipendente da Akt - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24462161

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se la produzione di nuovi lipidi sia necessaria perché il segnale di AKT, una proteina che trasmette segnali di crescita, aumenti la massa cellulare. In cellule epiteliali umane modificate e in Drosophila, l'attivazione di AKT ha aumentato l'ingresso di nutrienti, la sintesi di lipidi e le dimensioni cellulari; questi effetti sono diminuiti o sono stati bloccati quando venivano inibiti mTORC1 o SREBP, un fattore di trascrizione che attiva geni della lipogenesi.Nel paragrafo 5.3 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla tesi secondo cui la lipogenesi non è un effetto accessorio del segnale insulinico-anabolico, ma una sua componente funzionale. Studi indipendenti in epatociti di ratto, roditori e modelli cellulari confermano che insulina, PI3K/AKT, mTORC1 e SREBP sono collegati alla risposta lipogenica. Un modello murino mostra però che mTORC1 è necessario ma, nel fegato, non sempre sufficiente da solo: è richiesto anche un segnale parallelo dipendente da AKT. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e preclinica.

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 la crescita indotta da AKT richiedesse soltanto la sintesi proteica oppure anche la produzione di lipidi. Gli autori hanno ipotizzato che mTORC1, un complesso proteico che integra segnali di nutrienti e crescita, attivi SREBP e quindi i geni necessari a costruire acidi grassi e altri lipidi di membrana.Questa domanda è pertinente al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi che descrive la lipogenesi come componente strutturale del programma anabolico insulinico. Lo studio non ha esaminato persone con iperinsulinemia cronica, né ha misurato infiammazione o esiti clinici. Documenta invece un segmento della catena biologica: attivazione di AKT attività di mTORC1 e SREBP aumento della sintesi lipidica aumento della massa cellulare.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli esperimenti principali hanno utilizzato cellule epiteliali pigmentate retiniche umane immortalizzate, dotate di una forma di AKT1 attivabile con 4-idrossitamoxifene. Le cellule sono state coltivate in condizioni a basso contenuto di lipoproteine, per ridurre l'apporto esterno di lipidi. Sono state impiegate anche cellule U2OS, una linea cellulare umana di osteosarcoma, cellule Kc167 di Drosophila e moscerini transgenici.Gli autori hanno misurato il volume cellulare con contatore Coulter e citometria a flusso, il consumo di nutrienti e alcuni metaboliti con spettroscopia di risonanza magnetica nucleare, la sintesi di lipidi mediante incorporazione di glucosio, piruvato o acetato radiomarcati, e l'espressione di proteine e RNA con immunoblot e PCR quantitativa. Per bloccare mTORC1 hanno usato rapamicina; per ridurre SREBP, mTOR, raptor o rictor hanno usato interferenza a RNA, una tecnica che diminuisce selettivamente l'espressione di un gene.Nei moscerini sono state analizzate area alare, dimensione delle cellule e crescita di compartimenti dell'ala dopo riduzione di dSREBP, la versione di SREBP di Drosophila. Gli esperimenti cellulari sono stati ripetuti almeno tre volte per le misure di dimensione; per alcune analisi metaboliche almeno sei volte. Per le ali sono stati normalmente analizzati almeno 20 individui per genotipo. Gli autori hanno usato test t a due code; valori P puntuali, criteri di inclusione ed esclusione e numerosità complete per ciascun esperimento non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In parole semplici, l'attivazione artificiale di AKT ha fatto aumentare la massa delle cellule, ma il risultato richiedeva la capacità di produrre lipidi. Nelle cellule epiteliali umane, AKT ha aumentato il volume cellulare mediano del 20-30%. La rapamicina ha abolito questo aumento e ha ridotto marcatamente l'incremento del contenuto proteico indotto da AKT.AKT ha quasi raddoppiato l'assorbimento di glucosio e la produzione di lattato, segni di un metabolismo più attivo; la rapamicina ha bloccato entrambi gli effetti. L'attivazione di AKT ha inoltre aumentato l'incorporazione di glucosio nei lipidi di nuova sintesi. Anche questo aumento è stato completamente bloccato dalla rapamicina. L'inibizione dell'enzima ACLY, necessario per fornire materiali di partenza alla sintesi degli acidi grassi, ha attenuato l'aumento di volume cellulare dipendente da AKT.Il passaggio centrale per il paragrafo del libro riguarda SREBP. Entro due ore dall'attivazione di AKT è aumentata nel nucleo la forma matura di SREBP1, cioè la forma capace di attivare i geni. Successivamente sono aumentati RNA e proteina FASN, un enzima essenziale per sintetizzare acidi grassi. La rapamicina ha impedito l'accumulo nucleare di SREBP1 e l'aumento di FASN e ACLY. Il silenziamento di mTOR o raptor, componente specifico di mTORC1, ha bloccato l'induzione di SREBP1, FASN e ACLY; il silenziamento di rictor, associato a mTORC2, non ha prodotto lo stesso effetto.Riducendo insieme SREBP1 e SREBP2, la sintesi lipidica indotta da AKT è stata bloccata e l'aumento di dimensione cellulare è diminuito in modo dipendente dalla dose di piccoli RNA interferenti. Nella Drosophila, la riduzione di dSREBP ha diminuito la dimensione delle cellule e di specifiche zone dell'ala. Inoltre, la riduzione di dSREBP ha attenuato l'aumento dell'area alare, pari al 15-20%, provocato dall'espressione della PI3K del moscerino. Questi risultati indicano che SREBP è funzionalmente necessario per una parte rilevante della crescita indotta dalla via PI3K/AKT nei modelli studiati.

5. INTERPRETAZIONE

Le cellule che crescono devono produrre non solo proteine ma anche membrane. I lipidi sono infatti componenti essenziali delle membrane cellulari; senza una loro adeguata produzione, l'espansione della massa cellulare è limitata. Lo studio mostra che, nei modelli usati, AKT non aumenta efficacemente la crescita cellulare se viene interrotto il ramo mTORC1-SREBP della lipogenesi.Il segmento documentato è quindi: AKT attivato mTORC1 attivo maggiore presenza nucleare di SREBP e maggiore espressione di geni lipogenici maggiore sintesi lipidica maggiore dimensione cellulare. Il risultato è coerente con la formulazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, perché sostiene che la lipogenesi possa essere una componente funzionale del programma anabolico. Tuttavia, l'attivazione di AKT in queste cellule era sperimentale e non equivale all'esposizione cronica all'insulina in un organismo umano.Il lavoro non dimostra che ogni aumento della lipogenesi da insulina produca necessariamente espansione cellulare in tutti i tessuti. Non dimostra neppure che questo meccanismo sia, da solo, responsabile delle conseguenze infiammatorie attribuite all'iperinsulinemia. Mostra invece un meccanismo causale in cellule e moscerini, con interventi diretti su mTORC1 e SREBP.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente pertinente riguarda il collegamento tra insulina, PI3K/AKT, mTORC1 e SREBP-1c nel fegato. In epatociti primari di ratto, l'insulina ha aumentato di 25 volte l'RNA messaggero di SREBP-1c e ha ridotto del 95% quello di PEPCK, un gene della produzione epatica di glucosio. Gli inibitori di PI3K e AKT hanno bloccato entrambi gli effetti. Al contrario, la rapamicina ha bloccato l'aumento di SREBP-1c indotto dall'insulina senza impedire la riduzione di PEPCK. Lo stesso effetto selettivo della rapamicina è stato osservato nel fegato di ratti e topi dopo digiuno e rialimentazione. Questo studio conferma direttamente il tratto insulina PI3K/AKT mTORC1 SREBP-1c/lipogenesi, ma resta un'evidenza animale e cellulare [1].Un secondo lavoro indipendente ha studiato cellule murine prive di TSC1 o TSC2, geni che normalmente frenano mTORC1. In queste cellule mTORC1 era attivo anche senza fattori di crescita e ha aumentato l'espressione di geni della sintesi di lipidi e steroli. Ridurre SREBP1 e SREBP2 ha diminuito la lipogenesi di nuova sintesi e ha bloccato la proliferazione dipendente da mTORC1. Il risultato converge con lo studio analizzato: il programma regolato da SREBP non è soltanto associato a mTORC1, ma contribuisce alla crescita cellulare. Il limite è che si tratta di linee cellulari e di un modello genetico di attivazione persistente di mTORC1, non di fisiologia insulinica normale [2].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante precisazione proviene da topi con eliminazione selettiva di TSC1 nel fegato. In questo modello mTORC1 è costitutivamente attivo, ma gli animali hanno mostrato una ridotta attivazione di SREBP1c e della lipogenesi, oltre a protezione dalla steatosi epatica associata all'età e alla dieta. Il motivo era una riduzione del segnale AKT dovuta a retroazione negativa. Ripristinando AKT, o riducendo INSIG2a, un inibitore di SREBP1c, la risposta veniva recuperata.Questa evidenza non contraddice il fatto che mTORC1 sia necessario per l'induzione di SREBP1c da parte dell'insulina. Mostra però che, nel fegato, l'attivazione di mTORC1 da sola non è sufficiente: è necessario anche un ramo parallelo dipendente da AKT, che include la riduzione di INSIG2a. La catena biologica è dunque dipendente dal contesto e non può essere semplificata in "più mTORC1 equivale sempre a più lipogenesi" [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti selezionate per confermare o delimitare il passaggio narrativo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Cellule umane, cellule di Drosophila e moscerini transgenici	Il blocco di mTORC1 o SREBP riduce la lipogenesi e limita la crescita indotta da AKT/PI3K.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e animale	Epatociti primari di ratto; fegato di ratti e topi	L'insulina aumenta SREBP-1c attraverso PI3K/AKT; la rapamicina blocca selettivamente questa induzione.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Cellule murine Tsc1-/- e Tsc2-/-; linee umane modificate	SREBP1/2 sostiene lipogenesi e proliferazione dipendenti da mTORC1.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale e cellulare	Topi con delezione epatica di Tsc1 ed epatociti isolati	mTORC1 è necessario ma non sufficiente: serve anche un ramo parallelo dipendente da AKT.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto, nei modelli cellulari e in Drosophila, che la sintesi lipidica regolata da SREBP contribuisce alla crescita indotta dalla via AKT-mTORC1. Evidenze indipendenti confermano che l'insulina può attivare SREBP-1c attraverso PI3K/AKT e mTORC1 e che SREBP contribuisce alla lipogenesi e alla proliferazione dipendenti da mTORC1.La conclusione più proporzionata è che la lipogenesi sia ben sostenuta come componente del programma anabolico cellulare in modelli sperimentali. Non è invece dimostrato che la stessa catena, con identica intensità e conseguenze, operi in ogni tessuto umano durante iperinsulinemia cronica. Il ruolo di mTORC1 richiede inoltre una lettura contestuale, perché nel fegato la piena risposta di SREBP1c dipende anche da segnali paralleli di AKT.

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] **Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis**
Li et al., 2010
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107

[2] **Activation of a Metabolic Gene Regulatory Network Downstream of mTOR Complex 1**
Düvel et al., 2010
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.022

[3] **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