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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# L'espressione di REDD1 dipendente dai glucocorticoidi riduce il metabolismo muscolare per consentire l'adattamento allo stress energetico - Revisione delle prove

**Dr.ssa M. Bitonti**[1]

1 Biologa, Italy

## 1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato come REDD1, una proteina indotta dallo stress, contribuisca all'adattamento del muscolo scheletrico quando l'energia o l'ossigeno disponibili sono ridotti. In topi privi di REDD1, digiuno, ipossia ed esercizio intenso hanno prodotto una maggiore attivazione dei segnali di carenza energetica, una maggiore riduzione delle riserve di glicogeno e una peggiore tolleranza allo sforzo. Gli esperimenti su muscolo murino e mioblasti umani hanno inoltre indicato che REDD1 riduce il consumo di ossigeno, la sintesi proteica e l'attività della via AKT/mTORC1.Nel libro "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce a spiegare come i glucocorticoidi possano aumentare REDD1 e limitare temporaneamente l'anabolismo cellulare. Studi indipendenti confermano che desametasone, digiuno e stress energetico inducono REDD1 e riducono la segnalazione mTOR. Tuttavia, le prove riguardano soprattutto cellule e modelli animali; non dimostrano che il cortisolo cronico produca identici effetti metabolici nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 24, 2026
**Updated:** November 24, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24498733

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 REDD1, proteina nota per limitare la via mTORC1, svolgesse soltanto un ruolo catabolico nel muscolo oppure contribuisse anche alla sopravvivenza delle fibre muscolari durante una crisi energetica. mTORC1 è un complesso cellulare che favorisce sintesi proteica, crescita e deposito di nutrienti quando energia e substrati sono disponibili.La pubblicazione è pertinente ai paragrafi 4.14 e 22.3 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché analizza il segmento della catena glucocorticoidi REDD1 riduzione del segnale AKT/mTORC1 minore spesa energetica. Non valuta direttamente l'insulino-resistenza nell'uomo né dimostra gli effetti del cortisolo psicologico cronico. Documenta invece, soprattutto nel muscolo di topo, come l'induzione di REDD1 possa frenare processi anabolici energicamente costosi durante digiuno, ipossia ed esercizio.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha utilizzato topi maschi wild-type, cioè con REDD1 funzionante, e topi knockout, privi del gene REDD1. Gli animali avevano prevalentemente sei mesi; alcune misure del metabolismo basale sono state effettuate anche a due e dodici mesi. I topi sono stati sottoposti a ipossia ipobarica equivalente a circa 6.500 metri di altitudine per due settimane, digiuno per 16 o 48 ore oppure esercizio su tapis roulant per 90 minuti.I ricercatori hanno misurato peso dei muscoli, glicogeno, fosforilazione di AMPK e componenti della via AKT/mTORC1. AMPK è un sensore cellulare che aumenta quando l'energia immediatamente disponibile diventa insufficiente. Sono state inoltre misurate respirazione mitocondriale, consumo di ossigeno dell'intero organismo, temperatura corporea e prestazione aerobica.Gli esperimenti meccanicistici hanno incluso fibre muscolari permeabilizzate di topo, mioblasti primari umani provenienti dalla biopsia di un solo volontario sano e trattamento con desametasone. Sono state impiegate tecniche di frazionamento cellulare, western blot, silenziamento con piccolo RNA interferente, analisi di prossimità tra proteine e misure di ATP. I dati sono stati analizzati con test t e analisi della varianza a due vie; la soglia di significatività era $P < 0,05$.

## 4. RISULTATI

Il risultato principale è che l'assenza di REDD1 non ha protetto il muscolo dagli stress energetici. Al contrario, nei topi knockout l'ipossia e il digiuno hanno aumentato maggiormente la perdita di massa muscolare rispetto ai topi wild-type. Durante l'ipossia, gli animali privi di REDD1 hanno mostrato una maggiore attivazione di AMPK e non hanno sviluppato l'aumento delle riserve muscolari di glicogeno osservato nei controlli.Dopo digiuno, esercizio o ipossia, l'assenza di REDD1 si è associata a una maggiore deplezione del glicogeno e a una maggiore fosforilazione di AMPK. In termini pratici, il muscolo senza REDD1 sembrava consumare le proprie riserve più rapidamente quando energia e ossigeno erano limitati. I topi knockout hanno inoltre avuto una minore velocità aerobica massima rispetto ai controlli.Il consumo di ossigeno dei mitocondri isolati non differiva in modo rilevante tra topi wild-type e knockout. Tuttavia, nelle fibre muscolari permeabilizzate il consumo di ossigeno era maggiore senza REDD1, mentre l'aumento sperimentale di REDD1 lo riduceva. Ciò suggerisce che REDD1 non modifica necessariamente la capacità intrinseca del mitocondrio, ma può influenzare il modo in cui esso comunica con altre strutture cellulari.Nei mioblasti umani, il silenziamento di REDD1 ha aumentato del 36% le interazioni IP3R/VDAC e del 41% le interazioni IP3R/GRP75. Questi complessi sono indicatori delle membrane associate tra mitocondri e reticolo endoplasmatico, dette MAMs. Nei muscoli di topo trattati con desametasone, la perdita di REDD1 ha aumentato del 90% il segnale VDAC/IP3R, compatibile con una maggiore estensione delle MAMs.La perdita di REDD1 ha inoltre aumentato la fosforilazione di PRAS40 e della proteina S6 nella frazione cellulare contenente MAMs. Questo significa che il freno esercitato da REDD1 su mTORC1 era attenuato. In mioblasti sottoposti a privazione di glucosio e blocco della produzione di ATP, il silenziamento di REDD1 ha aumentato la sintesi proteica. Infine, i topi knockout hanno mostrato maggiore consumo corporeo di ossigeno e di anidride carbonica, senza differenze rilevanti nell'assunzione di cibo, nell'attività spontanea o nel quoziente respiratorio.

## 5. INTERPRETAZIONE

In linguaggio semplice, REDD1 può funzionare come un freno temporaneo: quando l'energia è scarsa, riduce attività cellulari utili ma costose, come la sintesi di proteine e il deposito di glicogeno. Questo può evitare che il muscolo esaurisca troppo rapidamente ATP, la molecola che fornisce energia immediata ai processi cellulari.Il segmento documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è glucocorticoidi e stress energetico aumento di REDD1 minore attività di AKT/mTORC1 e minore domanda energetica. Lo studio non dimostra che REDD1 sia l'unico meccanismo con cui il desametasone o il cortisolo riducono mTORC1. Inoltre, il desametasone è un glucocorticoide sintetico somministrato sperimentalmente: i suoi effetti non possono essere sovrapposti automaticamente a quelli dell'esposizione cronica al cortisolo nelle persone.Il risultato chiarisce anche un'apparente contraddizione. In condizioni di disponibilità energetica adeguata, una persistente riduzione di mTORC1 può favorire perdita di massa muscolare. Durante digiuno, ipossia o esercizio intenso, invece, una riduzione transitoria dei processi anabolici può risultare adattativa. La direzione dell'effetto dipende quindi dal contesto, dalla durata dello stimolo e dal tessuto analizzato.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma diretta del passaggio desametasone REDD1 inibizione di mTOR proviene da uno studio su muscolo di ratto e mioblasti L6. Il desametasone ha aumentato marcatamente l'RNA messaggero di REDD1 e ha ridotto la fosforilazione di S6K1 e 4E-BP1, due bersagli a valle di mTORC1 collegati all'avvio della sintesi proteica. Quando REDD1 è stato ridotto mediante RNA interferente, il desametasone ha perso gran parte della capacità di inibire il segnale mTOR. Lo studio ha inoltre mostrato che il trattamento glucocorticoide dipendeva dall'assetto TSC2/Rheb, coerente con la catena riportata nel libro [1].Un secondo studio ha analizzato il digiuno nel ratto. Dopo privazione di cibo, REDD1 nel muscolo scheletrico aumentava fino a circa cinque volte rispetto ai controlli e tornava verso i livelli basali con la rialimentazione. L'aumento era associato a maggiore corticosterone e a minore segnalazione mTORC1. Il blocco farmacologico del recettore dei glucocorticoidi riduceva quasi completamente l'induzione di REDD1, sostenendo il collegamento tra segnale glucocorticoide e repressione anabolica durante carenza nutrizionale [2].Un terzo studio, condotto in fibroblasti embrionali murini e sistemi cellulari con REDD1 manipolato, ha definito il collegamento tra stress energetico e complesso TSC1/TSC2. La deplezione di ATP induceva REDD1; nelle cellule prive della proteina risultava difettosa la riduzione della fosforilazione di S6K e 4E-BP1. L'effetto richiedeva TSC2 e veniva contrastato da Rheb, attivatore a valle del complesso TSC. Questo conferma il passaggio molecolare REDD1 TSC1/TSC2 inibizione di mTORC1, pur non essendo uno studio sul muscolo umano [3].Nel loro insieme, queste ricerche sono indipendenti dalla pubblicazione analizzata e convergono sul fatto che REDD1 sia un mediatore dello stress capace di ridurre il segnale mTORC1. La conferma è più diretta per gli effetti di glucocorticoidi e digiuno nel muscolo di roditore; è invece indiretta per l'idea che il cortisolo cronicamente elevato nell'uomo determini la stessa sequenza biologica.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un importante elemento discordante riguarda il rapporto tra REDD1 e respirazione mitocondriale. In uno studio su fibroblasti embrionali murini, cellule immunitarie e topi privi di REDD1, la perdita della proteina è stata associata a minore consumo basale di ossigeno, minore produzione mitocondriale di ATP, accumulo di mitocondri difettosi e ridotta capacità di esercizio. Gli autori hanno attribuito il fenomeno a un difetto dell'autofagia, cioè del processo di riciclo delle componenti cellulari [4].Questo risultato è opposto all'aumento del consumo di ossigeno osservato nello studio analizzato nelle fibre muscolari e nell'organismo intero dei topi knockout. La differenza non annulla il collegamento REDD1-mTORC1, ma indica che il ruolo di REDD1 nel metabolismo dipende dal tipo cellulare, dal livello di stress, dalla funzione dell'autofagia e dal modello sperimentale. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sul fatto che i glucocorticoidi inducano REDD1 e riducano il segnale mTORC1 nel muscolo; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare la narrazione del libro.

### Quadro comparativo

| Riferimento | Tipo di studio | Popolazione o modello | Risultato principale | Direzione dell'evidenza | Forza dell'evidenza |
|---|---|---|---|---|---|
| Studio originale | Animale e cellulare | Topi wild-type e knockout; fibre muscolari; mioblasti umani | REDD1 riduce consumo di ossigeno, segnalazione AKT/mTORC1 e domanda energetica durante stress. | conferma diretta | moderata |
| [1] | Animale e cellulare | Muscolo di ratto e mioblasti L6 | Il desametasone aumenta REDD1 e riduce la fosforilazione di S6K1 e 4E-BP1; il silenziamento di REDD1 attenua l’effetto. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Animale | Muscolo scheletrico di ratto durante digiuno e rialimentazione | Il digiuno aumenta REDD1 e corticosterone e riduce mTORC1; il blocco del recettore glucocorticoide riduce REDD1. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Cellulare | Fibroblasti embrionali murini con REDD1 e TSC2 manipolati | REDD1 è necessario per ridurre la fosforilazione dei bersagli mTOR dopo deplezione energetica. | conferma indiretta | moderata |
| [4] | Animale e cellulare | Fibroblasti, splenociti e topi privi di REDD1 | La perdita di REDD1 riduce respirazione mitocondriale e ATP in un modello dominato da difetto autofagico. | evidenza discordante | moderata |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente che REDD1 non sia soltanto un indicatore di stress o un mediatore della perdita muscolare, ma anche un regolatore dell'equilibrio energetico durante digiuno, ipossia ed esercizio. La riduzione temporanea di AKT/mTORC1, della sintesi proteica e del consumo di ossigeno appare una risposta adattativa nel muscolo di topo.Le prove indipendenti confermano bene il collegamento tra glucocorticoidi, induzione di REDD1 e repressione di mTORC1. Rimangono tuttavia limiti importanti: molti dati provengono da roditori e cellule, gli effetti metabolici di REDD1 sono dipendenti dal contesto biologico e manca una dimostrazione diretta che il cortisolo cronicamente elevato produca la stessa sequenza nel muscolo umano.

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] **Dexamethasone Represses Signaling through the Mammalian Target of Rapamycin in Muscle Cells by Enhancing Expression of REDD1**
Wang et al., 2006
*Journal of Biological Chemistry*
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M610023200

[2] **Elevated Corticosterone Associated with Food Deprivation Upregulates Expression in Rat Skeletal Muscle of the mTORC1 Repressor, REDD1**
McGhee et al., 2009
*The Journal of Nutrition*
DOI: https://doi.org/10.3945/jn.108.099846

[3] **Regulation of mTOR and Cell Growth in Response to Energy Stress by REDD1**
Sofer et al., 2005
*Molecular and Cellular Biology*
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005

[4] **A REDD1/TXNIP pro-oxidant complex regulates ATG4B activity to control stress-induced autophagy and sustain exercise capacity**
Qiao et al., 2015
*Nature Communications*
DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms8014