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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'ipossia regola il segnale TSC1/2-mTOR e la soppressione tumorale attraverso lo spostamento di 14-3-3 mediato da REDD1 - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come la carenza di ossigeno, detta ipossia, riduca l'attività di mTORC1, un complesso proteico che favorisce sintesi proteica e crescita cellulare. Gli autori hanno osservato, in cellule di mammifero e in un modello murino, che l'ipossia e REDD1 favoriscono la separazione tra TSC2 e le proteine 14-3-3. Questo rende nuovamente attivo il complesso TSC1/TSC2, che riduce il segnale di mTORC1.Nel paragrafo 4.10 e nel paragrafo 21.9 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui REDD1 è un freno indotto dallo stress capace di limitare il segnale diretto a mTOR. Studi indipendenti confermano che REDD1 può ridurre mTORC1 attraverso TSC1/TSC2 e, in alcuni modelli, anche attraverso una riduzione della fosforilazione di AKT. Tuttavia, il lavoro originale non documenta una defosforilazione di AKT durante l'ipossia e non dimostra direttamente che questo meccanismo provochi insulino-resistenza nell'uomo. La conferma è quindi prevalentemente meccanicistica e dipendente dal contesto cellulare.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24334415

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 come l'ipossia riesca a ridurre rapidamente l'attività di mTORC1, cioè del complesso che segnala alla cellula di costruire proteine, crescere e consumare risorse. L'ipotesi valutata era che REDD1, una proteina indotta dallo stress, agisse sul complesso TSC1/TSC2, un freno fisiologico di mTORC1, modificando il rapporto tra TSC2 e le proteine 14-3-3.La pertinenza con il paragrafo del libro riguarda il segmento REDD1 TSC1/TSC2 inibizione di mTORC1. Lo studio mostra che REDD1 si oppone al segnale di crescita che mantiene TSC2 associata a 14-3-3 e quindi meno attiva. Non mostra invece che REDD1 defosforili direttamente AKT durante l'ipossia: nel materiale disponibile, gli autori riportano che l'effetto di REDD1 su TSC2 e mTORC1 non era associato a variazioni della fosforilazione di AKT. Inoltre, si tratta soprattutto di una dimostrazione sperimentale cellulare e animale, non di una prova clinica sull'insulino-resistenza umana.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato cellule di mammifero, incluse cellule con perdita di REDD1 o con varianti di REDD1 e TSC2 incapaci di legare 14-3-3. Hanno esposto le cellule a ipossia e valutato l'associazione fra TSC2 e 14-3-3 e l'attività di mTORC1.Il lavoro ha inoltre valutato proliferazione cellulare e crescita indipendente dall'adesione, un test che misura la capacità delle cellule di crescere senza il normale ancoraggio a una superficie. È stato impiegato anche un modello murino di tumorigenesi. Il numero di esperimenti, la numerosità animale, i criteri di inclusione, i tempi di osservazione, le procedure statistiche, i valori di significatività e le caratteristiche dettagliate dei modelli non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che l'ipossia ha ridotto l'attività di mTORC1 liberando TSC2 dalla sua associazione con 14-3-3. In termini semplici, REDD1 ha contribuito a riattivare il freno TSC1/TSC2 quando l'ossigeno era scarso. REDD1 endogena, cioè prodotta naturalmente dalle cellule, era necessaria sia per la dissociazione TSC2/14-3-3 sia per l'inibizione di mTORC1 indotta dall'ipossia.Le varianti di REDD1 che non riuscivano a legare 14-3-3 non inducevano in modo efficace la separazione TSC2/14-3-3 né l'inibizione di mTORC1. Anche le varianti di TSC2 incapaci di legare 14-3-3 non trasmettevano correttamente il segnale dell'ipossia a mTORC1. Ciò sostiene una relazione funzionale fra REDD1, 14-3-3, TSC2 e mTORC1.La perdita del segnale di REDD1 ha favorito proliferazione e crescita indipendente dall'adesione in condizioni ipossiche. Nel modello murino, la perdita di REDD1 ha favorito la tumorigenesi; una riduzione di REDD1 è stata inoltre osservata in un sottogruppo di tumori umani. Il materiale disponibile non riporta valori assoluti, percentuali, intervalli di confidenza, valori P o numerosità. Un elemento particolarmente importante per il testo del libro è che l'effetto descritto non dipendeva da una riduzione della fosforilazione di AKT: REDD1 si opponeva al risultato del segnale PI3K/AKT su TSC2 e mTORC1 senza modificare, nel modello studiato, la fosforilazione di AKT.

5. INTERPRETAZIONE

Quando una cellula riceve poco ossigeno, continuare a sostenere intensamente sintesi proteica e crescita può essere sfavorevole. REDD1 appare quindi come un componente della risposta di risparmio: favorisce il recupero della funzione frenante di TSC1/TSC2 e riduce mTORC1. Il dettaglio molecolare proposto è che REDD1 interagisca con 14-3-3 e favorisca il distacco di 14-3-3 da TSC2; TSC2 può così contribuire a reprimere l'attivazione di mTORC1.Questo risultato sostiene direttamente la parte della narrazione che collega lo stress ipossico a REDD1, al complesso TSC1/TSC2 e alla riduzione di mTORC1. Sostiene solo indirettamente il collegamento con il segnale insulinico, perché l'esperimento mostra che REDD1 può contrastare l'effetto a valle della via PI3K/AKT, ma non osserva una defosforilazione di AKT nell'ipossia. La frase del libro relativa alla defosforilazione di AKT è quindi più precisamente supportata da studi successivi condotti in altri sistemi sperimentali, non dal meccanismo specifico documentato nella pubblicazione oggetto della Revisione delle prove.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente è arrivata da esperimenti in fibroblasti embrionali murini, cellule HEK293 e cellule HeLa. In questo studio, l'ipossia ha ridotto l'attività di mTOR solo quando il complesso TSC1/TSC2 era funzionante; la perdita di TSC1, TSC2 o REDD1 ha impedito la riduzione della fosforilazione di S6K e 4E-BP1, due bersagli a valle di mTORC1. L'aumento sperimentale di REDD1 ha inoltre ridotto la fosforilazione di S6K in modo dipendente da TSC1/TSC2. Questo conferma direttamente il passaggio ipossia REDD1 TSC1/TSC2 minore attività di mTORC1, pur rimanendo un'evidenza prevalentemente cellulare [1].Un secondo studio, condotto in fibroblasti murini con e senza REDD1 e con manipolazioni sperimentali dell'espressione genica, ha esteso il modello allo stress energetico. La presenza di REDD1 era necessaria per la normale riduzione della fosforilazione di S6K e 4E-BP1 dopo deplezione di ATP o attivazione di AMPK, una proteina che segnala bassa disponibilità energetica. L'induzione di REDD1 ha ridotto le dimensioni cellulari, mentre la sua inibizione le ha aumentate. Il risultato rafforza il ruolo di REDD1 come freno di mTORC1 nelle condizioni di stress, ma non dimostra che tutte le forme di stress usino lo stesso dettaglio molecolare dell'ipossia [2].La parte del testo del libro che parla di defosforilazione di AKT trova una conferma indipendente in un lavoro svolto in cellule HEK293 inducibili e fibroblasti embrionali murini. REDD1 ha favorito l'azione della fosfatasi PP2A, un enzima che rimuove gruppi fosfato, aumentando la defosforilazione di AKT nel sito Thr308. La riduzione di questo segnale è stata accompagnata da minore fosforilazione di TSC2, minore attivazione di Rheb e repressione di mTORC1. È una conferma meccanicistica della possibilità che REDD1 limiti AKT e mTORC1, ma riguarda un modello differente da quello ipossico dello studio originale e non implica che la via PP2A-AKT sia sempre necessaria [3].Nel loro insieme, queste ricerche convergono sul ruolo di REDD1 come regolatore negativo di mTORC1. La convergenza è più solida per la sequenza REDD1 TSC1/TSC2 mTORC1; è più circoscritta e dipendente dal modello per la sequenza REDD1 PP2A AKT TSC2 mTORC1.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante evidenza di contesto proviene da uno studio che ha confrontato più tipi cellulari e tessuti. Gli autori hanno osservato che l'induzione di Redd1 da parte dell'ipossia e la trasmissione del segnale verso mTORC1 non erano uniformi: in alcuni contesti cellulari contribuivano in modo rilevante REDD1 e TSC1/TSC2, mentre nelle cellule epatiche risultava essenziale anche la fosforilazione di raptor, componente di mTORC1, mediata da AMPK. Questo non nega il meccanismo documentato nello studio originale, ma mostra che l'ipossia può ridurre mTORC1 attraverso vie diverse a seconda del tipo cellulare [4].Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sul fatto che REDD1 possa ridurre mTORC1 attraverso TSC1/TSC2; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. L'evidenza disponibile indica soprattutto che il peso relativo di REDD1, TSC1/TSC2, AKT e AMPK cambia secondo il tessuto, lo stato di trasformazione cellulare e il tipo di stress.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti e riassume il livello al quale ciascuna contribuisce alla narrazione REDD1-TSC1/TSC2-mTORC1.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Cellule di mammifero e modello murino	In ipossia REDD1 favorisce la dissociazione TSC2/14-3-3 e riduce mTORC1; la perdita di REDD1 favorisce crescita cellulare e tumorigenesi	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare	Fibroblasti embrionali murini, HEK293 e HeLa	Ipossia e REDD1 riducono l'attività di mTOR in modo dipendente da TSC1/TSC2	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Fibroblasti embrionali murini con manipolazione di REDD1	REDD1 riduce fosforilazione dei bersagli di mTORC1 e limita crescita cellulare durante stress energetico	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare	HEK293 inducibili e fibroblasti embrionali murini	REDD1 favorisce la defosforilazione di AKT Thr308 mediata da PP2A e reprime mTORC1	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare e animale	Cellule e tessuti murini di differenti tipi	La regolazione ipossica di mTORC1 dipende dal tipo cellulare e può coinvolgere vie oltre REDD1-TSC1/TSC2	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che REDD1 partecipa alla risposta all'ipossia riducendo mTORC1 attraverso il complesso TSC1/TSC2 e la regolazione dell'interazione TSC2/14-3-3. Questo nucleo meccanicistico è confermato da evidenze indipendenti. L'idea che REDD1 possa anche favorire la defosforilazione di AKT è sostenuta in altri modelli cellulari, ma non è il risultato specifico osservato nello studio originale.La narrazione secondo cui REDD1 agisce come freno dello stato anabolico cellulare è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico. Non è invece possibile dedurre da questi dati che l'attivazione di REDD1 causi direttamente insulino-resistenza nell'uomo, né che il rapporto REDD1-mTOR abbia sempre lo stesso effetto in tutti i tessuti o in ogni condizione di stress.

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] **Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex**
Brugarolas et al., 2004
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1256804

[2] **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

[3] **REDD1 enhances protein phosphatase 2A–mediated dephosphorylation of Akt to repress mTORC1 signaling**
Dennis et al., 2014
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.2005103

[4] **Cell-Type-Dependent Regulation of mTORC1 by REDD1 and the Tumor Suppressors TSC1/TSC2 and LKB1 in Response to Hypoxia**
Wolff et al., 2011
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.01393-10