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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La carenza di arginina indotta dall'insufficienza epatica acuta compromette la barriera emato-encefalica inibendo la via mTORC1-S6K1/4EBP1 e inducendo l'autofagia - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'insufficienza epatica acuta possa danneggiare la barriera emato-encefalica attraverso la perdita di arginina, un amminoacido necessario per diversi processi cellulari. Gli autori hanno usato cellule endoteliali cerebrali umane e di ratto, oltre a modelli di ratto con insufficienza epatica acuta indotta da paracetamolo o tioacetamide e ratti trattati con arginasi. L'arginasi è un enzima che consuma arginina; nel lavoro, il suo aumento nel sangue è stato associato a minori livelli di arginina, a maggiore permeabilità della barriera e a minore proliferazione delle cellule che la compongono.Il passaggio pertinente a "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda S6K1 come interprete della disponibilità di nutrienti e regolatore dell'equilibrio fra crescita cellulare e autofagia. Lo studio mostra, nei modelli sperimentali esaminati, che la carenza di arginina riduce i segnali di mTORC1 diretti verso S6K1 e 4EBP1, con arresto del ciclo cellulare e incremento dell'autofagia. Ricerche indipendenti confermano che l'arginina contribuisce all'attivazione di mTORC1 e dei suoi effettori; il ruolo dell'autofagia nella barriera emato-encefalica, tuttavia, varia secondo il tipo e la durata del danno. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e sperimentale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24368022

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'insufficienza epatica acuta danneggi la barriera emato-encefalica, cioè il sistema di cellule e giunzioni che regola il passaggio di sostanze dal sangue al cervello, riducendo la disponibilità di arginina attraverso il rilascio di arginasi dal fegato lesionato.L'ipotesi valutata era articolata in una catena: aumento dell'arginasi circolante, riduzione dell'arginina, minore attività di mTORC1, ridotta fosforilazione di S6K1 e 4EBP1, rallentamento della proliferazione delle cellule endoteliali cerebrali e aumento dell'autofagia. mTORC1 è un complesso proteico che integra segnali di nutrienti e fattori di crescita; S6K1 e 4EBP1 sono due suoi effettori che aiutano la cellula ad avviare sintesi proteica e crescita.Questa ricerca è pertinente al paragrafo 4.7 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta un caso sperimentale nel quale una minore disponibilità di un nutriente coincide con una minore attivazione di S6K1 e con una riduzione della proliferazione cellulare. Non dimostra però che S6K1 sia da sola il principale sensore nutrizionale in ogni tessuto, né che la stessa sequenza causi danno della barriera nell'uomo con insufficienza epatica acuta.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno combinato esperimenti cellulari e animali. Come modelli della barriera emato-encefalica in coltura hanno utilizzato cellule endoteliali microvascolari cerebrali umane hCMEC/D3 e cellule endoteliali microvascolari cerebrali primarie di ratto. Le cellule sono state esposte a terreno privo di arginina, ad arginasi, oppure a siero ottenuto da ratti con insufficienza epatica acuta indotta da paracetamolo o tioacetamide.La vitalità cellulare è stata misurata con test CCK-8. La proliferazione è stata valutata mediante incorporazione di EdU, un marcatore che identifica le cellule che stanno duplicando il DNA. Il ciclo cellulare è stato studiato mediante citometria a flusso. Gli autori hanno inoltre misurato proteine coinvolte nella progressione del ciclo cellulare, nel segnale mTORC1-S6K1/4EBP1 e nell'autofagia mediante western blotting, una tecnica che rileva specifiche proteine.Per verificare il ruolo causale di alcuni nodi della via, sono stati silenziati mediante piccoli RNA interferenti S6K1, 4EBP1, TSC2 e Beclin-1. TSC2 è un freno fisiologico di mTORC1; Beclin-1 contribuisce alla formazione degli autofagosomi, le vescicole con cui la cellula avvia il riciclo di componenti intracellulari. Sono stati impiegati anche insulina, rapamicina, 3-metiladenina, clorochina, un inibitore dell'arginasi e supplementazione di arginina.Nei modelli animali sono stati utilizzati ratti Sprague-Dawley maschi di 8-9 settimane. Per ciascuno dei tre esperimenti principali in vivo, diciotto ratti sono stati assegnati a tre gruppi: controllo, modello di danno e modello di danno con arginina. La permeabilità della barriera è stata stimata misurando il rapporto fra fluoresceina nel cervello e nel plasma. Per alcuni risultati cellulari i campioni erano composti da quattro o sei repliche; per i gruppi animali principali erano presenti sei ratti per gruppo. Questa informazione non è riportata nel materiale disponibile per ogni singola analisi supplementare.

4. RISULTATI

Nei ratti con insufficienza epatica acuta indotta da paracetamolo o tioacetamide, il plasma presentava attività dell'arginasi più elevata e livelli di arginina più bassi rispetto ai controlli. Nel modello con paracetamolo, il picco di attività dell'arginasi era circa 1.000 unità/L e il livello minimo di arginina era vicino a 1 µg/mL a 12 ore dalla somministrazione. Nel modello con tioacetamide, il massimo squilibrio è stato osservato a 36 ore. Gli autori riportano differenze statisticamente significative, ma i valori esatti di ogni confronto non sono riportati nel testo disponibile.Quando cellule endoteliali cerebrali sono state coltivate senza arginina o trattate con arginasi, la proliferazione è diminuita e una quota maggiore di cellule è rimasta nella fase G1. In termini semplici, le cellule hanno rallentato prima della fase in cui duplicano il proprio materiale genetico. Sono diminuite ciclina D, CDK2 e CDK4, proteine che sostengono l'avanzamento del ciclo cellulare. L'apoptosi, cioè la morte cellulare programmata, non è aumentata in modo significativo nei test descritti.Il risultato centrale per il paragrafo del libro è che la carenza di arginina e l'arginasi hanno ridotto la fosforilazione di S6K1 e 4EBP1. La fosforilazione è una modifica chimica che, in questo contesto, viene usata come indicatore dell'attivazione della via. Anche la rapamicina, un inibitore di mTORC1, ha ridotto la

vitalità cellulare e ha aumentato l'arresto in G1. Inoltre, il silenziamento di S6K1 o 4EBP1 ha riprodotto una parte degli effetti della carenza di arginina sulle cellule hCMEC/D3.L'insulina e il silenziamento di TSC2 hanno attenuato la riduzione di p-S6K1 e p-4EBP1 e hanno migliorato gli indici cellulari alterati dalla carenza di arginina. Questo risultato è coerente con il coinvolgimento di mTORC1, ma non prova che l'insulina sia un trattamento per il danno della barriera emato-encefalica nell'insufficienza epatica acuta.La carenza di arginina ha anche aumentato marcatori compatibili con maggiore flusso autofagico: diminuzione della fosforilazione di ULK1, aumento del rapporto LC3-II/LC3-I e diminuzione di p62. L'inibizione dell'autofagia con 3-metiladenina o il silenziamento di Beclin-1 hanno invertito solo parzialmente il danno cellulare e l'arresto del ciclo. Nei ratti con insufficienza epatica acuta o trattati con arginasi, la fluoresceina è penetrata maggiormente nel cervello, indicando un aumento della permeabilità della barriera. La supplementazione orale di arginina ha attenuato molte di queste alterazioni cerebrali, senza migliorare la funzione epatica nei modelli sperimentali descritti.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico dei risultati è che le cellule della barriera emato-encefalica sembrano dipendere dalla disponibilità di arginina per mantenere attivo un programma di crescita e rinnovo. Quando l'arginina diminuisce, il segnale mTORC1-S6K1/4EBP1 si riduce, la produzione di proteine e la progressione del ciclo cellulare rallentano e l'autofagia aumenta.Il segmento realmente documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è: carenza di arginina inibizione di mTORC1-S6K1/4EBP1 minore proliferazione delle cellule endoteliali cerebrali, con attivazione concomitante dell'autofagia. Il lavoro sostiene quindi in modo diretto l'idea che S6K1 partecipi alla traduzione della disponibilità di nutrienti in una risposta cellulare concreta.La relazione con l'integrità della barriera è supportata nei ratti perché gli animali con minore arginina presentavano maggiore passaggio di fluoresceina nel cervello e perché l'arginina attenuava l'alterazione. Tuttavia, nel modello animale diversi cambiamenti avvengono contemporaneamente: danno epatico, arginasi elevata, modificazioni metaboliche e possibile infiammazione. Per questo non è possibile attribuire l'intero danno della barriera esclusivamente a S6K1 o all'autofagia.Inoltre, l'autofagia non è automaticamente dannosa. È un processo di riciclo generalmente utile, ma può contribuire alla disfunzione cellulare se è eccessivo, prolungato o rivolto contro componenti essenziali della barriera. Il significato dell'aumento dell'autofagia dipende pertanto dal contesto sperimentale, dalla durata dello stress e dal tipo di proteine coinvolte.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del passaggio a monte proviene da Carroll e colleghi, che hanno studiato colture di cellule umane, fibroblasti, neuroni e cellule staminali embrionali. La privazione di arginina ha ridotto l'attivazione di mTORC1, osservata attraverso la minore fosforilazione di S6K1 e 4EBP1, e ha aumentato l'autofagia. Gli esperimenti genetici hanno indicato che il meccanismo coinvolge TSC2 e Rheb, regolatori posti a monte di mTORC1. Questa ricerca non riguarda la barriera emato-encefalica, ma conferma in modo meccanicistico e indipendente che l'arginina può condizionare il segnale mTORC1-S6K1 e il rapporto fra crescita cellulare e autofagia [1].Ban e colleghi hanno studiato cellule epiteliali intestinali di ratto. L'aggiunta di L-arginina ha aumentato l'attività di p70 S6 chinasi, corrispondente funzionale di S6K1, e la fosforilazione di 4E-BP1; gli effetti erano sensibili alla rapamicina. Lo studio conferma quindi la direzione opposta e complementare: una maggiore disponibilità di arginina può aumentare l'attivazione di due effettori di mTORC1 coinvolti nella sintesi proteica e nella crescita. Il limite è il diverso tessuto studiato e l'assenza di misure dirette della barriera emato-encefalica [2].Kim e colleghi hanno esaminato la parte finale della catena, cioè il rapporto fra autofagia e integrità della barriera emato-encefalica. In cellule endoteliali cerebrali murine sottoposte a deprivazione di ossigeno e glucosio e in ratti con ischemia cerebrale, l'autofagia è aumentata insieme alla degradazione di occludina, una proteina delle giunzioni strette. L'inibizione dell'autofagia con 3-metiladenina ha ridotto la perdita di occludina e l'aumento di permeabilità. È una conferma biologicamente coerente del fatto che, in condizioni di stress grave, un'autofagia aumentata possa contribuire alla disfunzione della barriera; non conferma però che

la causa iniziale sia la carenza di arginina [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato pertinente ma di direzione diversa è stato osservato da Yang e colleghi in condizioni di digiuno breve e ipossia. In cellule endoteliali cerebrali, modello sperimentale di zebrafish e campioni di pazienti con ictus, l'autofagia ha favorito l'eliminazione di caveolina-1 e di aggregati citoplasmatici di claudina-5, contribuendo a limitare il danno della barriera. Il blocco farmacologico o genetico dell'autofagia ha aggravato la compromissione della barriera [4].Questa evidenza non contraddice direttamente l'effetto della carenza di arginina sul segnale mTORC1-S6K1. Riduce però la possibilità di considerare l'autofagia sempre dannosa per la barriera emato-encefalica. La direzione dell'effetto può dipendere dal tipo di stress, dalla durata, dall'intensità dell'autofagia e dalle proteine che vengono degradate. Nel lavoro analizzato, l'inibizione dell'autofagia ha prodotto un recupero soltanto parziale, coerente con un contributo importante ma non esclusivo di questo processo.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per verificare i singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Cellule endoteliali cerebrali umane e di ratto; ratti con insufficienza epatica acuta o arginasi	La carenza di arginina ha ridotto p-S6K1 e p-4EBP1, aumentato l'autofagia, rallentato la proliferazione e aumentato la permeabilità della barriera nei ratti	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e genetico	Cellule umane, fibroblasti, neuroni e cellule staminali embrionali	La privazione di arginina ha ridotto il segnale mTORC1-S6K1/4EBP1 e aumentato l'autofagia attraverso l'asse TSC2-Rheb	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Cellule epiteliali intestinali di ratto	L'aggiunta di arginina ha aumentato attività di S6K1 e fosforilazione di 4E-BP1 in modo sensibile alla rapamicina	conferma indiretta	bassa
[3]	Cellulare e animale	Cellule endoteliali cerebrali murine e ratti con ischemia cerebrale	L'autofagia aumentata ha contribuito a degradazione di occludina e maggiore permeabilità della barriera	evidenza biologicamente coerente	moderata

[4]	Cellulare, animale e osservazionale su tessuti	Cellule endoteliali cerebrali, zebrafish e campioni di pazienti con ictus	L'autofagia ha limitato il danno della barriera favorendo il controllo della redistribuzione di claudina-5	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nei suoi modelli cellulari e animali, che la riduzione dell'arginina possa diminuire il segnale mTORC1-S6K1/4EBP1 nelle cellule della barriera emato-encefalica. Questa riduzione è accompagnata da rallentamento proliferativo, arresto del ciclo cellulare e aumento dell'autofagia.Le evidenze indipendenti confermano che l'arginina è un regolatore della via mTORC1 e dei suoi effettori S6K1 e 4EBP1. È inoltre sostenuto a livello sperimentale che, in alcune condizioni di danno cerebrale, un'autofagia aumentata possa contribuire alla perdita di integrità della barriera. Tuttavia, l'autofagia può avere anche funzioni protettive e il suo significato non può essere generalizzato.La narrazione del libro è quindi ben sostenuta sul piano molecolare e cellulare. Restano necessarie validazioni nell'uomo per stabilire quanto questa catena contribuisca all'encefalopatia epatica e per chiarire se la correzione dell'arginina possa produrre benefici clinici sicuri ed efficaci.

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] **Control of TSC2-Rheb signaling axis by arginine regulates mTORC1 activity**
Carroll et al., 2016
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.11058

[2] **Arginine and Leucine regulate p70 S6 kinase and 4E-BP1 in intestinal epithelial cells**
Ban et al., 2004
International Journal of Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.13.4.537

[3] **Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood–brain barrier disruption during ischemia in bEnd.3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models**
Kim et al., 2020
Fluids and Barriers of the CNS
DOI: https://doi.org/10.1186/s12987-020-00182-8

[4] **Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5)**
Yang et al., 2021
Autophagy
DOI: https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1851897