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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La cryptotanshinone attiva l'asse AMPK-TSC2 determinando l'inibizione della segnalazione mTORC1 nelle cellule tumorali - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se la cryptotanshinone, composto liposolubile derivato dalla *Salvia miltiorrhiza*, possa rallentare la crescita di cellule tumorali agendo sul sistema cellulare AMPK–TSC2–mTORC1. Gli autori hanno usato linee cellulari di rabdomiosarcoma, carcinoma mammario, carcinoma prostatico e fibroblasti embrionali murini, combinando test di vitalità, analisi proteiche e modifiche genetiche di AMPK e TSC2. I risultati indicano che la molecola aumenta l'attivazione di AMPK, favorisce la fosforilazione di TSC2 e riduce segnali a valle di mTORC1 collegati alla sintesi proteica e alla proliferazione.La ricerca contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi che descrive AMPK come regolatore capace di frenare mTOR attraverso TSC2. Studi indipendenti confermano solidamente questo circuito biologico e un altro lavoro sulla cryptotanshinone ne ha osservato l'attivazione in cellule tumorali e in un modello animale. Tuttavia, un successivo studio propone un meccanismo alternativo, direttamente legato al complesso mTORC1. L'insieme delle prove sostiene soprattutto un meccanismo cellulare, non un trattamento oncologico dimostrato nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24531206

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 cryptotanshinone potesse inibire il complesso mTORC1 (complesso proteico che riceve segnali di nutrienti e crescita e favorisce la produzione di proteine) attraverso un meccanismo diverso da quello della rapamicina. L'ipotesi centrale era che la molecola non bloccasse direttamente mTORC1, ma attivasse AMPK, una proteina che percepisce condizioni di minore disponibilità energetica, e che questa attivazione coinvolgesse TSC2, proteina con funzione frenante su mTORC1.Questa domanda è pertinente al paragrafo 6.3.1 perché la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove documenta precisamente il segmento cellulare AMPK TSC2 riduzione della segnalazione mTORC1. Non valuta invece se la cryptotanshinone prevenga o curi tumori nelle persone, né dimostra che ogni attivazione di AMPK produca lo stesso effetto in tutti i tessuti o in tutte le neoplasie.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno studiato cellule umane di rabdomiosarcoma Rh30, carcinoma prostatico DU145 e carcinoma mammario MCF-7. Hanno inoltre confrontato fibroblasti embrionali murini con AMPK presente e fibroblasti privi della subunità AMPKa. Le cellule sono state esposte a cryptotanshinone a concentrazioni comprese, secondo i diversi esperimenti, tra 0 e 20 micromoli per litro. In alcune prove erano prima private del siero e poi stimolate con IGF-1, un fattore di crescita che attiva la segnalazione verso mTOR.La proliferazione cellulare è stata valutata dopo 48 ore con un test colorimetrico; ogni condizione del test era eseguita in sei repliche tecniche. Le proteine e le loro forme fosforilate sono state misurate mediante western blotting (tecnica che rende visibili proteine specifiche in un campione). La fosforilazione è una modifica chimica che può aumentare o diminuire l'attività di una proteina, a seconda del sito coinvolto.Per verificare il ruolo di AMPK, lo studio ha usato Compound C, un inibitore farmacologico di AMPK, una forma dominante-negativa di AMPKa e brevi RNA a forcina, o shRNA, per ridurre l'espressione di AMPKa. Lo stesso approccio di silenziamento è stato applicato a TSC2. Gli autori hanno anche eseguito co-immunoprecipitazione, tecnica che valuta se proteine presenti nello stesso complesso restano associate, e docking molecolare, simulazione informatica utile a stimare se una molecola possa adattarsi a una regione di una proteina.I dati quantitativi sono stati espressi come media ± errore standard e analizzati con analisi della varianza e test di Dunnett; la soglia di significatività dichiarata era $P < 0,05$. Il numero di esperimenti biologici indipendenti per ciascun western blot non è riportato nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini semplici, la cryptotanshinone ha ridotto alcuni segnali con cui mTORC1 sostiene la crescita cellulare, ma non si è comportata come la rapamicina. Nelle cellule Rh30 che esprimevano una forma di mTOR resistente alla rapamicina, la cryptotanshinone a 10 micromoli per litro ha continuato a ridurre la fosforilazione di S6K1 e l'espressione o il segnale di 4E-BP1, proteine a valle di mTORC1 coinvolte nella sintesi proteica. Ciò suggerisce che l'effetto non dipendesse dal consueto sito di legame rapamicina–FKBP12.Il docking molecolare è risultato coerente con questa interpretazione simulata: l'energia CDOCKER stimata per la rapamicina era –69,294, rispetto a –0,443 per la cryptotanshinone. Un'energia più bassa indica, nel modello informatico usato dagli autori, un'interazione prevista più stabile. Questo dato non dimostra da solo ciò che avviene nelle cellule o nell'organismo.Le proteine della via PTEN–PI3K, altro importante percorso che può modulare mTOR, non hanno mostrato variazioni evidenti dopo trattamento. Anche la formazione dei complessi mTORC1 e mTORC2 non è risultata chiaramente modificata. Al contrario, la cryptotanshinone ha aumentato la fosforilazione di AMPK e di ACC, bersaglio biochimico di AMPK, in modo dipendente dalla concentrazione e dal tempo. Nelle Rh30, un segnale di attivazione era osservabile già con 1 micromole per litro; l'aumento di fosfo-ACC compariva entro dieci minuti e quello di fosfo-AMPK entro un'ora.Quando AMPK veniva inibita con Compound C oppure ridotta geneticamente, l'effetto della cryptotanshinone sui segnali di mTORC1 si attenuava: la fosforilazione di S6K1 recuperava parzialmente e l'inibizione di 4E-BP1 veniva in parte o completamente contrastata, secondo la

concentrazione sperimentale. Anche il numero di cellule sopravvissute era maggiore con cryptotanshinone più Compound C rispetto alla sola cryptotanshinone. Poiché Compound C può avere effetti non esclusivi su AMPK, le verifiche genetiche sono importanti per sostenere l'interpretazione.Il confronto più diretto ha riguardato i fibroblasti embrionali murini. Le cellule con AMPKa avevano una concentrazione inibitoria mediana, o IC50, di 2,45 micromoli per litro; nelle cellule senza AMPKa l'IC50 saliva a 16,14 micromoli per litro. In pratica, in assenza di AMPK serviva una concentrazione circa sei volte più alta per ridurre la vitalità cellulare del 50%, dato compatibile con una minore sensibilità alla cryptotanshinone.Infine, la cryptotanshinone ha aumentato la fosforilazione di TSC2. Ridurre TSC2 mediante shRNA rendeva le Rh30 solo parzialmente meno sensibili alla molecola e aumentava i segnali di S6K1 e 4E-BP1 rispetto al controllo. Questo risultato colloca TSC2 come componente rilevante, ma non esclusivo, del meccanismo osservato.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che una cellula tumorale esposta alla cryptotanshinone ha mostrato un aumento di un segnale che normalmente segnala prudenza energetica. AMPK può essere vista, come semplificazione, come un sensore che invita la cellula a non investire risorse nella crescita quando l'equilibrio energetico è sfavorevole. Nello studio, AMPK è stata associata all'attivazione di TSC2 e alla riduzione dei segnali prodotti da mTORC1.Il segmento effettivamente documentato dalla pubblicazione è quindi: cryptotanshinone aumento della fosforilazione di AMPK aumento della fosforilazione di TSC2 riduzione dei marcatori a valle di mTORC1, con minore proliferazione o vitalità nei modelli cellulari. Gli esperimenti di perdita di funzione di AMPK e TSC2 rendono questa interpretazione più robusta rispetto a una semplice osservazione di proteine fosforilate.Resta necessario distinguere fra osservazione e deduzione. Lo studio dimostra che l'effetto della cryptotanshinone dipende in larga parte da AMPK nelle linee cellulari esaminate; non prova che TSC2 sia l'unico mediatore, perché il suo silenziamento ha recuperato soltanto in parte i segnali di mTORC1. Non prova inoltre che il composto raggiunga concentrazioni efficaci e sicure nei tumori umani, né che possa essere considerato una terapia oncologica.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Il passaggio più generale del paragrafo, cioè il freno esercitato da AMPK su mTORC1 tramite TSC2, è stato documentato indipendentemente da Inoki e colleghi. In modelli cellulari sottoposti a ridotta disponibilità energetica, gli autori hanno mostrato che AMPK fosforila TSC2 e ne aumenta l'attività; questa modifica era necessaria per regolare la traduzione proteica e la dimensione cellulare in risposta alla carenza energetica. Lo studio è meccanicistico e cellulare, ma offre una conferma diretta del collegamento AMPK TSC2 controllo di mTORC1 [1].Una conferma indipendente più vicina alla molecola studiata proviene da Park e colleghi. In cellule di epatoma HepG2 e in altre linee tumorali che esprimevano LKB1, proteina a monte di AMPK, la cryptotanshinone ha attivato la segnalazione LKB1–AMPK, compresa TSC2, e ha soppresso mTORC1. Gli autori hanno inoltre osservato arresto del ciclo cellulare in fase G1 dipendente da AMPK e una riduzione della crescita di xenotrapianti HCT116 nel topo, accompagnata da attivazione dei segnali di AMPK. Il modello animale aumenta la rilevanza biologica, ma non equivale a una sperimentazione nell'uomo e non stabilisce efficacia clinica [2].Il circuito non sembra limitato alle cellule tumorali. In cellule muscolari lisce vascolari trattate per indurre una differenziazione di tipo osteoblastico, Zhan e colleghi hanno osservato che l'adiponectina aumentava la fosforilazione di AMPK, aumentava TSC2 e riduceva la fosforilazione di mTOR e S6K1. L'inibizione di AMPK bloccava l'effetto dell'adiponectina, mentre un attivatore di AMPK lo rafforzava; parallelamente diminuivano mineralizzazione e differenziazione osteoblastica. Questo conferma la coerenza del percorso AMPK–TSC2–mTOR–S6K1 in un contesto cellulare diverso, ma non conferma direttamente l'effetto della cryptotanshinone nel cancro [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Una pubblicazione successiva ha ottenuto un risultato parzialmente diverso sul modo in cui la cryptotanshinone riduce il segnale di mTORC1. In cellule SK-Hep1 e JB6 Cl41, Jeoung e colleghi hanno osservato una riduzione della fosforilazione di S6K1,

della crescita clonogenica e della trasformazione cellulare indotta da IGF-1. Tuttavia, gli autori hanno proposto che la molecola impedisse l'associazione di S6K1 con il complesso mTOR–Raptor, anziché agire principalmente sui regolatori a monte di mTORC1; nello stesso lavoro non è stata osservata una riduzione della fosforilazione di 4E-BP1 [4].Questa evidenza non annulla l'osservazione dell'asse AMPK–TSC2 nello studio analizzato, ma indica che l'effetto della cryptotanshinone può dipendere dalla linea cellulare, dal bersaglio misurato e dalle condizioni sperimentali. È possibile che coesistano più meccanismi, oppure che alcuni siano prevalenti solo in specifici contesti. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sul fatto generale che AMPK possa inibire mTORC1 attraverso TSC2; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o circoscrivere 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 meccanicistico	Linee tumorali umane Rh30, DU145, MCF-7 e fibroblasti embrionali murini con o senza AMPKa	La cryptotanshinone aumenta i segnali di AMPK e TSC2, riduce marcatori di mTORC1 e mostra minore efficacia senza AMPKa.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e meccanicistico	Modelli cellulari sottoposti a stress energetico	AMPK fosforila e attiva TSC2; TSC2 media il controllo della traduzione e della crescita cellulare durante carenza energetica.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Cellule tumorali, inclusa HepG2, e xenotrapianti HCT116 nel topo	La cryptotanshinone attiva LKB1–AMPK–TSC2, sopprime mTORC1, arresta il ciclo cellulare e riduce la crescita tumorale nel modello murino.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare	Cellule muscolari lisce vascolari con differenziazione osteoblastica indotta	L'attivazione di AMPK aumenta TSC2 e riduce fosforilazione di mTOR e S6K1, con minore mineralizzazione cellulare.	evidenza biologicamente coerente	moderata

[4]	Cellulare	Cellule SK-Hep1 e JB6 Cl41	La cryptotanshinone riduce la fosforilazione di S6K1 e la trasformazione cellulare, ma viene proposta un'azione sull'interazione S6K1–mTOR/Raptor.	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Il passaggio del libro è ben sostenuto a livello meccanicistico: AMPK può attivare TSC2 e contribuire alla riduzione dell'attività di mTORC1, limitando segnali cellulari favorevoli alla crescita. Lo studio analizzato documenta questa sequenza nelle cellule tumorali trattate con cryptotanshinone attraverso interventi farmacologici e genetici. Evidenze indipendenti confermano sia il circuito biologico sia, in altri modelli, l'attivazione di AMPK da parte della stessa molecola. Rimane tuttavia necessaria una validazione nell'uomo, e il meccanismo della cryptotanshinone può variare in base al tipo cellulare e al bersaglio misurato.

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] **TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival**
Inoki et al., 2003
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00929-2

[2] **Cryptotanshinone induces G1 cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG2 hepatoma**
Park et al., 2014
Apoptosis
DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-013-0929-0

[3] **Adiponectin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the AMPK/mTOR pathway**
Zhan et al., 2014
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.02.016

[4] **Cryptotanshinone Prevents the Binding of S6K1 to mTOR/Raptor Leading to the Suppression of mTORC1-S6K1 Signaling Activity and Neoplastic Cell Transformation**
Jeoung et al., 2021
Journal of Cancer Prevention
DOI: https://doi.org/10.15430/JCP.2021.26.2.145