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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# La via PTEN/PI3K governa il normale sviluppo vascolare e l'angiogenesi tumorale - Revisione delle prove

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

1 Biologa, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24366069

## 1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha modificato geneticamente il gene *Pten* nelle cellule endoteliali dei topi, cioè le cellule che rivestono internamente i vasi sanguigni. La perdita parziale di PTEN ha aumentato proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali e ha favorito l'angiogenesi tumorale; la perdita completa ha causato gravi difetti vascolari ed embrionali. Il lavoro descrive quindi PTEN come un importante freno della via PI3K nella crescita e nell'organizzazione dei vasi.Nel paragrafo 4.3 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui il segnale PI3K-AKT regola funzioni cellulari cruciali. Tuttavia, la pubblicazione non ha misurato direttamente l'attivazione di AKT, il trasporto di glucosio, la sintesi proteica o il metabolismo lipidico. Studi indipendenti confermano che AKT2 partecipa al trasporto del glucosio e che il segnale PI3K-AKT può ridurre l'apoptosi e contribuire alla regolazione dei lipidi. Una sperimentazione nell'uomo mostra però che la sola attivazione di AKT da insulina non aumenta necessariamente la sintesi proteica muscolare: il contesto nutrizionale resta determinante.

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 PTEN, una proteina che frena alcuni segnali intracellulari di crescita, sia necessario alle cellule endoteliali per formare vasi normali e per controllare l'angiogenesi tumorale. L'ipotesi era che ridurre PTEN nelle cellule endoteliali aumentasse l'attività della via PI3K (fosfatidilinositolo 3-chinasi, rete di segnali che favorisce crescita, movimento e sopravvivenza delle cellule), con conseguenze sia sullo sviluppo dei vasi sia sulla vascolarizzazione dei tumori.La pertinenza con il paragrafo 4.3 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda il ruolo regolatorio della rete PI3K e del suo antagonista PTEN. In termini semplici, il lavoro mostra che togliere un freno alla segnalazione PI3K rende più attive alcune risposte delle cellule dei vasi. Non dimostra però che l'insulina abbia prodotto tali effetti, non misura direttamente AKT e non valuta trasporto del glucosio, sintesi proteica, apoptosi o metabolismo lipidico come esiti principali.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno usato il sistema Cre-loxP, una tecnica di ingegneria genetica che permette di modificare un gene in tipi cellulari selezionati. Hanno prodotto topi con inattivazione di una copia di *Pten* nelle cellule endoteliali e topi con inattivazione di entrambe le copie. Le cellule endoteliali sono state anche isolate e studiate *in vitro*, cioè in coltura cellulare.Il materiale disponibile è il solo abstract. Da esso risulta che sono stati esaminati sviluppo embrionale, crescita tumorale, angiogenesi, proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali, oltre all'espressione di alcuni geni coinvolti nella formazione dei vasi. Sono inoltre riportati esperimenti genetici relativi alle subunità p85a e p110γ della PI3K. La numerosità degli animali, i criteri di inclusione ed esclusione, le linee tumorali, i protocolli sperimentali dettagliati, i tempi di osservazione, le analisi statistiche, i valori di P e gli intervalli di confidenza non sono riportati nel materiale disponibile.

## 4. RISULTATI

Nei topi con perdita di una sola copia di *Pten* nelle cellule endoteliali, gli autori hanno osservato un aumento della tumorigenesi accompagnato da un aumento dell'angiogenesi guidata da fattori di crescita vascolare. In altre parole, i tumori disponevano di una maggiore formazione di vasi, condizione che può favorirne l'espansione. L'effetto dipendeva in parte dalle subunità p85a e p110γ della PI3K.In coltura, le cellule endoteliali con perdita parziale di PTEN hanno mostrato una maggiore proliferazione, cioè un aumento della capacità di moltiplicarsi, e una maggiore migrazione, cioè della capacità di spostarsi. L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali, concentrazioni o significatività statistica di questi risultati.La perdita completa di *Pten* nelle cellule endoteliali ha causato morte embrionale prima del giorno 11,5 di sviluppo. Gli autori la attribuiscono a sanguinamento e insufficienza cardiaca associati a un reclutamento ridotto di periciti, cellule che stabilizzano i piccoli vasi, di cellule muscolari lisce vascolari e di cardiomiociti verso l'endocardio. Questo quadro è stato associato a una riduzione dell'espressione di Ang-1, VCAM-1, connexina 40 ed efirinaB2 e a un aumento di Ang-2, VEGF-A, VEGFR1 e VEGFR2. Il risultato indica una disorganizzazione della maturazione vascolare, non una dimostrazione diretta delle funzioni metaboliche di AKT.

## 5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che PTEN aiuta a mantenere proporzionata la risposta delle cellule che costruiscono e stabilizzano i vasi sanguigni. Quando questo freno viene ridotto, le cellule endoteliali proliferano e migrano maggiormente; quando viene eliminato del tutto, lo sviluppo vascolare diventa gravemente difettoso. Il dato è coerente con un ruolo della via PI3K nella regolazione della crescita e della sopravvivenza cellulare.Nel paragrafo del libro, il segmento effettivamente documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è più ristretto della frase complessiva: alterazioni del sistema PTEN-PI3K modificano risposte cellulari legate a proliferazione, migrazione e sviluppo dei vasi. Il collegamento con AKT è biologicamente plausibile perché AKT è un importante effettore a valle della PI3K, ma nell'abstract disponibile non sono riportate

misure di fosforilazione di AKT, una modifica chimica che ne indica l'attivazione funzionale. Perciò lo studio non può da solo dimostrare che AKT stimoli tutte le funzioni elencate nel paragrafo, né che tali funzioni si verifichino nello stesso modo in ogni tessuto umano.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Il passaggio relativo al trasporto del glucosio è sostenuto da uno studio cellulare indipendente condotto in adipociti di ratto e nella linea 3T3-L1. L'insulina favorisce l'arrivo del trasportatore GLUT4 sulla superficie cellulare, permettendo al glucosio di entrare nella cellula. Bloccare AKT/PKBb, oggi denominata soprattutto AKT2, ha ridotto la traslocazione di GLUT4 indotta dall'insulina del 56-66%. Il risultato sostiene direttamente il ruolo di AKT2 nel trasporto del glucosio negli adipociti, ma non dimostra che ogni isoforma di AKT svolga la stessa funzione in tutti i tessuti [1].Per l'apoptosi, un insieme di esperimenti molecolari e su neuroni primari ha mostrato che l'attivazione della via PI3K-AKT fosforila BAD, una proteina che può favorire la morte programmata cellulare. Questa fosforilazione ha ridotto la capacità di BAD di indurre morte cellulare e ha favorito la sopravvivenza dei neuroni. La ricerca conferma quindi un meccanismo con cui AKT può inibire l'apoptosi, ma il modello non era un tessuto metabolicamente regolato dall'insulina e non consente di trasferire automaticamente il risultato a tutte le cellule umane [2].Per la regolazione del metabolismo lipidico, un lavoro su topi geneticamente modificati ha valutato AKT2 nel fegato durante obesità, deficit di leptina o alimentazione ricca di grassi. L'assenza di AKT2 epatica ha ridotto l'accumulo di trigliceridi nel fegato; nei topi privi di leptina ha anche impedito l'aumento della lipogenesi, cioè la produzione di grassi da parte dell'organismo. I dati sostengono che AKT2 partecipi alla regolazione dei lipidi nel fegato in condizioni di insulino-resistenza, ma descrivono un modello animale patologico e non una misura diretta del metabolismo lipidico fisiologico nell'uomo [3].

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

La formulazione secondo cui AKT promuove la sintesi proteica richiede particolare cautela, perché la risposta dipende dal tessuto e dalla disponibilità di nutrienti. In uno studio randomizzato su 18 adulti sani, sette ore di infusione di insulina senza reintegrazione di aminoacidi hanno aumentato la fosforilazione di AKT nel muscolo, ma non hanno aumentato la fosforilazione di mTOR, p70S6K e 4EBP1, regolatori della sintesi proteica. Le velocità di sintesi delle proteine mitocondriali, sarcoplasmatiche e miste sono risultate inferiori durante l'infusione di insulina rispetto alla soluzione salina tra la seconda e la settima ora [4].Questo risultato non nega che la rete AKT possa contribuire alla sintesi proteica in altri contesti. Mostra però che l'attivazione di AKT, da sola, non equivale necessariamente a un aumento della produzione di proteine nel muscolo umano quando gli aminoacidi circolanti diminuiscono. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sul ruolo di AKT2 nel trasporto del glucosio o sulla fosforilazione di BAD; 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 che confermano o delimitano i singoli passaggi della narrazione.

### Quadro comparativo

| Riferimento | Tipo di studio | Popolazione o modello | Risultato principale | Direzione dell'evidenza | Forza dell'evidenza |
|---|---|---|---|---|---|
| Studio originale | Animale e cellulare | Topi con inattivazione endoteliale di Pten e cellule endoteliali | La riduzione di PTEN ha aumentato proliferazione, migrazione e angiogenesi tumorale; la perdita completa ha compromesso lo sviluppo vascolare embrionale. | evidenza biologicamente coerente | moderata |
| [1] | Cellulare | Adipociti di ratto e 3T3-L1 | Il blocco di AKT2/PKBb ha ridotto del 56-66% la traslocazione di GLUT4 indotta dall'insulina. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Cellulare e animale | Cellule e neuroni primari murini | AKT ha fosforilato BAD e ne ha ridotto la capacità di indurre apoptosi. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Animale | Topi con perdita di Akt2, deficit di leptina o dieta ricca di grassi | L'assenza epatica di AKT2 ha ridotto l'accumulo di trigliceridi e, in un modello, la lipogenesi. | conferma indiretta | moderata |
| [4] | RCT | 18 adulti sani sottoposti a infusione di insulina o soluzione salina | L'insulina ha aumentato la fosforilazione di AKT ma non la sintesi proteica muscolare senza reintegrazione di aminoacidi. | evidenza discordante | moderata |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

Lo studio originale mostra in modo convincente che PTEN è indispensabile per regolare la segnalazione PI3K nelle cellule endoteliali e per il corretto sviluppo dei vasi. La sua presenza nel paragrafo è coerente con la descrizione della rete PI3K-AKT, ma la pubblicazione non dimostra direttamente tutte le funzioni attribuite ad AKT.Le prove indipendenti sostengono a livello meccanicistico il contributo di AKT2 al trasporto del glucosio, il ruolo anti-apoptotico della via PI3K-AKT e la partecipazione di AKT2 alla regolazione lipidica in modelli animali. L'affermazione sulla sintesi proteica richiede invece una formulazione condizionata: dipende dalla disponibilità di aminoacidi, dal tessuto e dalle condizioni sperimentali.

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] **A Role for Protein Kinase Bb/Akt2 in Insulin-Stimulated GLUT4 Translocation in Adipocytes**
Hill et al., 1999
*Molecular and Cellular Biology*
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.19.11.7771

[2] **Akt Phosphorylation of BAD Couples Survival Signals to the Cell-Intrinsic Death Machinery**
Datta et al., 1997
*Cell*
DOI: https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80405-5

[3] **Akt2 Is Required for Hepatic Lipid Accumulation in Models of Insulin Resistance**
Leavens et al., 2009
*Cell Metabolism*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.004

[4] **Insulin fails to enhance mTOR phosphorylation, mitochondrial protein synthesis, and ATP production in human skeletal muscle without amino acid replacement**
Barazzoni et al., 2012
*American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00067.2012