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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

LZ205, un composto flavonoide di nuova sintesi, esercita un effetto antinfiammatorio inibendo la polarizzazione dei macrofagi M1 attraverso la regolazione della via di segnalazione PI3K/AKT/mTOR - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se LZ205, un flavonoide di sintesi, possa attenuare l'infiammazione modificando il comportamento dei macrofagi, cellule immunitarie capaci di assumere stati funzionali diversi. Negli esperimenti cellulari LZ205 ha ridotto la secrezione di citochine associate ai macrofagi M1, cioè a un profilo pro-infiammatorio. Nei topi ha inoltre ridotto i marcatori di polarizzazione M1 in modelli di colite indotta da destrano solfato sodico e di peritonite indotta da allume. In parallelo, sono diminuiti PI3K, AKT fosforilata e mTOR fosforilata, componenti di una rete di segnali che collega disponibilità energetica, metabolismo cellulare e risposta immunitaria.Nel paragrafo 6.4 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui la soppressione della cascata PI3K/AKT/mTOR può limitare la polarizzazione dei macrofagi M1 e ridurre l'infiammazione sperimentale. Studi indipendenti in modelli di infiammazione intestinale sostengono questa catena, ma un lavoro su macrofagi umani trattati con rapamicina mostra un esito opposto. Nel complesso, la conferma è meccanicistica: riguarda soprattutto cellule e animali, non un beneficio clinico dimostrato nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24531228

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 LZ205 potesse ridurre l'infiammazione agendo sui macrofagi. I macrofagi sono cellule dell'immunità innata che eliminano microrganismi e detriti, ma che possono anche amplificare o limitare l'infiammazione. La definizione M1 indica convenzionalmente un insieme di caratteristiche associate alla produzione di mediatori pro-infiammatori; M2 indica invece un insieme di programmi più associati a riparazione dei tessuti e regolazione della risposta immune. Questa classificazione è utile negli esperimenti, ma negli organismi viventi i macrofagi possono assumere stati intermedi e mutevoli.L'ipotesi degli autori era che LZ205 inibisse il programma M1 attraverso PI3K/AKT/mTOR. Questa via di segnalazione è una serie di proteine che trasmette alla cellula informazioni su nutrienti, crescita e stimoli esterni. PI3K attiva AKT, una proteina chinasi; AKT può poi favorire l'attivazione di mTOR, regolatore del metabolismo e della sintesi di proteine. La pubblicazione è pertinente al passaggio del paragrafo 6.4 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta, nel modello studiato, il segmento: riduzione dell'attività PI3K/AKT/mTOR minore polarizzazione M1 minori segnali infiammatori.Lo studio può dimostrare che LZ205 è associato a queste variazioni nelle condizioni sperimentali utilizzate e che tali variazioni sono coerenti con il meccanismo proposto. Non può invece stabilire che LZ205 sia efficace o sicuro nelle persone con colite, peritonite, malattie autoimmuni o altre patologie infiammatorie. Non può neppure dimostrare che ogni inibitore di mTOR produca necessariamente lo stesso effetto su tutti i macrofagi e in tutti i tessuti.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract; il testo completo non è accessibile. Di conseguenza, numerosi dettagli metodologici non sono riportati nel materiale disponibile.Gli autori hanno svolto esperimenti *in vitro* su macrofagi, valutando la secrezione di citochine associate al fenotipo M1 e i livelli di RNA messaggero di citochine associate al fenotipo M2. Il tipo preciso di macrofagi, il numero di repliche biologiche, le concentrazioni di LZ205, la durata dei trattamenti, i controlli farmacologici e le procedure analitiche dettagliate non sono riportati nel materiale disponibile.La parte *in vivo* ha utilizzato topi con colite indotta da destrano solfato sodico, comunemente abbreviato DSS, e topi con peritonite indotta da allume. La colite da DSS è un modello sperimentale di danno e infiammazione del colon; la peritonite indotta da allume provoca invece una risposta infiammatoria nella cavità addominale. La numerosità degli animali, il sesso, il ceppo, i dosaggi, la via e la frequenza di somministrazione di LZ205, la durata del follow-up, i criteri di randomizzazione e di cecità non sono riportati nel materiale disponibile.Secondo l'abstract, nei tessuti del colon e nei macrofagi peritoneali sono stati valutati PI3K, AKT fosforilata, indicata come p-AKT, e mTOR fosforilata, indicata come p-mTOR. La fosforilazione è una modifica chimica che spesso segnala l'attivazione o il cambiamento di funzione di una proteina. Le tecniche di laboratorio e il metodo statistico impiegato non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Negli esperimenti cellulari, LZ205 ha ridotto in modo statisticamente significativo la secrezione di citochine pro-infiammatorie associate ai macrofagi M1. In parole semplici, le cellule hanno liberato meno messaggeri chimici tipici di una risposta infiammatoria. L'abstract non indica quali singole citochine siano state misurate, né riporta i valori assoluti, le variazioni percentuali, i valori di *P* o gli intervalli di confidenza.Nello stesso sistema sperimentale, LZ205 non ha modificato i livelli di RNA messaggero delle citochine associate ai macrofagi M2. Questo dato suggerisce che l'effetto osservato fosse più evidente sul programma M1 che sui marcatori M2 considerati dagli autori. Tuttavia, senza il testo completo non è possibile sapere quali marcatori M2 siano stati analizzati né escludere effetti su altri aspetti della funzione dei macrofagi.Nei topi, LZ205 ha inibito in modo statisticamente significativo la polarizzazione M1 sia nel modello di colite da DSS sia nel modello di peritonite indotta da allume. Parallelamente, nel colon e nei macrofagi del peritoneo ha ridotto l'espressione di PI3K e i segnali p-AKT e p-mTOR. Il significato biologico è coerente con una minore attività della rete PI3K/AKT/mTOR nelle sedi infiammate e con un minor profilo M1.

L'abstract non riporta punteggi istologici della colite, peso corporeo, gravità clinica, sopravvivenza, concentrazioni del composto, grandezza dell'effetto o dati quantitativi sull'infiammazione.Il risultato centrale, pertinente al libro, non è quindi una dimostrazione clinica di trattamento della colite o della peritonite. È l'osservazione sperimentale che la diminuzione dei segnali PI3K/AKT/mTOR accompagna la riduzione della polarizzazione pro-infiammatoria dei macrofagi M1 e dei segnali infiammatori nei modelli esaminati.

5. INTERPRETAZIONE

Per un lettore non tecnico, il messaggio essenziale è che i macrofagi non sono semplicemente "accesi" o "spenti": ricevono segnali metabolici e immunitari che ne modificano il comportamento. Nello studio, LZ205 è stato associato a una minore attivazione di una rete cellulare, PI3K/AKT/mTOR, e a una minore presenza o attività del programma M1 pro-infiammatorio.La relazione proposta dagli autori è biologicamente plausibile. PI3K, AKT e mTOR possono influenzare il consumo di nutrienti, la sintesi di proteine e la produzione di mediatori infiammatori. Tuttavia, la riduzione contemporanea di p-AKT, p-mTOR e marcatori M1 non prova da sola che il blocco della via sia l'unica causa dell'effetto di LZ205. Un composto può agire su più bersagli e una riduzione dell'infiammazione generale può, a sua volta, ridurre secondariamente l'attivazione di questa via.Il segmento documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove coincide con quello riportato nel libro: nei modelli cellulari e murini considerati, LZ205 ha ridotto la polarizzazione M1 e l'infiammazione insieme alla soppressione della cascata PI3K/AKT/mTOR. La pubblicazione non dimostra l'intera tesi più ampia secondo cui intervenire su mTOR sia universalmente utile nelle malattie immuno-mediate, né permette di trasferire automaticamente gli effetti di LZ205 alla rapamicina o ad altri farmaci che agiscono su mTOR.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente pertinente proviene da uno studio indipendente su infiammazione intestinale e macrofagi. Liao e colleghi hanno osservato che prodotti proteici ossidati avanzati aumentavano l'attivazione della via PI3K/AKT/mTOR, favorivano la polarizzazione M1 e compromettevano l'autofagia, il sistema cellulare che rimuove e ricicla componenti danneggiati. Gli esperimenti hanno incluso cellule RAW264.7, macrofagi derivati dal midollo osseo e topi esposti ai prodotti ossidati. L'inibizione di PI3K ha attenuato l'alterazione dell'autofagia, ridotto la polarizzazione M1 e ridotto l'infiammazione intestinale nei topi. Questo studio sostiene direttamente il tratto della catena relativo a PI3K/AKT/mTOR M1 infiammazione intestinale, con un intervento farmacologico sul pathway. Il limite è che il modello riproduce un contesto sperimentale di malattia di Crohn e non dimostra l'efficacia di LZ205 nell'uomo [1].Un secondo studio ha esaminato topi con colite da DSS trattati con sfingosina-1-fosfato, una molecola lipidica di segnalazione. Rispetto ai topi con colite non trattati, gli animali trattati hanno mostrato minori segni di danno e infiammazione del colon, minore quota di macrofagi F4/80+CD86+, usata come indicatore di M1, e maggiore quota di macrofagi F4/80+CD206+, usata come indicatore di M2. Nello stesso confronto, l'analisi dell'espressione genica e gli esperimenti proteici hanno rilevato una riduzione dei segnali PI3K-AKT nel gruppo trattato. Questo risultato è coerente con la narrazione del libro e con lo studio originale: nella colite sperimentale, una minore attività della via si accompagna a minori segnali M1 e a una minore infiammazione. Gli stessi autori precisano però che il nesso causale diretto fra PI3K-AKT e polarizzazione indotta dalla sfingosina-1-fosfato non è stato definito; la conferma è quindi convergente, ma non definitiva [2].Nel loro insieme, questi studi indipendenti non validano LZ205 come terapia. Rafforzano invece il punto meccanicistico specifico: in alcuni modelli di infiammazione intestinale, l'aumento del segnale PI3K/AKT/mTOR si associa a caratteristiche M1 e l'inibizione o la riduzione di questo segnale può accompagnarsi a una diminuzione dell'infiammazione. La forza della conferma resta limitata dal fatto che i dati provengono soprattutto da colture cellulari e roditori.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La direzione dell'effetto non è identica in ogni contesto sperimentale. Mercalli e colleghi hanno studiato macrofagi ottenuti dal sangue di sei donatori sani e hanno rilevato che la rapamicina, un inibitore di mTOR, aumentava alcuni marcatori e citochine M1 nei

macrofagi polarizzati verso M1. In particolare, aumentavano CD86, CCR7, interleuchina-6, TNF-a e interleuchina-1b, mentre diminuivano alcuni marcatori associati a M2. In un piccolo gruppo di 12 persone trattate con rapamicina prima del trapianto di isole pancreatiche, gli autori hanno inoltre descritto uno spostamento quantitativo verso un profilo M1 dopo il trattamento [3].Questo risultato è direttamente discordante con una lettura semplice secondo cui inibire mTOR riduce sempre la polarizzazione M1. Non annulla la corrispondenza tra lo studio originale e il paragrafo del libro, ma mostra che l'effetto dipende dal tipo di inibitore, dalla fase di differenziazione del macrofago, dallo stimolo infiammatorio, dal tessuto e probabilmente dall'equilibrio fra i complessi mTORC1 e mTORC2. Inoltre, la rapamicina non è LZ205 e agisce con una farmacologia diversa. Il piccolo campione umano e l'assenza di un confronto clinico randomizzato riducono ulteriormente la possibilità di generalizzare quel risultato.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti. La forza dell'evidenza si riferisce alla specifica catena descritta nel paragrafo del libro, non all'efficacia terapeutica nell'uomo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Macrofagi; topi con colite da DSS e peritonite indotta da allume	LZ205 ha ridotto citochine associate a M1, polarizzazione M1 e segnali PI3K, p-AKT e p-mTOR.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare, animale e osservazionale	Macrofagi RAW264.7, macrofagi derivati dal midollo osseo, topi esposti a prodotti proteici ossidati; osservazioni in persone con malattia di Crohn	L'inibizione di PI3K ha ridotto polarizzazione M1 e infiammazione intestinale nel modello murino.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale	Topi C57BL/6 con colite indotta da DSS	Il trattamento ha ridotto segnali PI3K-AKT, macrofagi M1 e infiammazione del colon, aumentando indicatori M2.	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare e osservazionale	Macrofagi da sei donatori sani; 12 persone trattate con rapamicina prima di trapianto di isole pancreatiche	La rapamicina ha aumentato marcatori e citochine M1 in specifiche condizioni sperimentali.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo coerente il passaggio specifico per cui è citato: LZ205 ha ridotto i segnali PI3K/AKT/mTOR, la polarizzazione dei macrofagi M1 e l'infiammazione in sistemi cellulari e in due modelli murini. Evidenze indipendenti confermano che questa rete può contribuire alla polarizzazione pro-infiammatoria dei macrofagi e alla colite sperimentale.La conclusione più proporzionata è che il collegamento sia confermato a livello meccanicistico. Non è dimostrato che LZ205 prevenga o curi malattie infiammatorie nell'uomo, né che la semplice inibizione di mTOR abbia sempre un effetto anti-infiammatorio. Gli effetti possono variare secondo il composto utilizzato, il contesto biologico e il tipo di macrofago coinvolto.

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] **Advanced oxidation protein products impair autophagic flux in macrophage by inducing lysosomal dysfunction via activation of PI3K-Akt-mTOR pathway in Crohn's disease**
Liao et al., 2021
Free Radical Biology and Medicine
DOI: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.018

[2] **Rapamycin unbalances the polarization of human macrophages to M1**
Mercalli et al., 2013
Immunology
DOI: https://doi.org/10.1111/imm.12126

[3] **Sphingosine-1-phosphate alleviates colitis by regulating macrophage polarization and PI3k-Akt signaling**
Hu et al., 2025
Frontiers in Immunology
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1622094