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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

REDD1 aumenta la defosforilazione di Akt mediata dalla proteina fosfatasi 2A per reprimere la segnalazione di mTORC1 - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come REDD1, una proteina indotta in varie condizioni di stress cellulare, possa ridurre l'attività di mTORC1, un complesso proteico che favorisce crescita e sintesi cellulare quando nutrienti e segnali di crescita sono disponibili. Gli autori hanno utilizzato fibroblasti embrionali murini normali e privi di REDD1 e hanno osservato che REDD1 favorisce l'azione della proteina fosfatasi 2A, riducendo l'attivazione di AKT nel sito Thr308. Questo passaggio diminuisce l'inibizione del complesso TSC e riduce, a valle, l'attivazione di mTORC1.Nel paragrafo 4.10 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione è richiamata nella descrizione della regolazione della stabilità di REDD1 da parte di mTOR. Il solo abstract disponibile dello studio originale non riporta esperimenti sulla degradazione o sulla stabilità proteica di REDD1; documenta invece un meccanismo con cui REDD1 reprime mTORC1. Studi indipendenti mostrano che mTORC1 può aumentare la stabilità di REDD1 e che REDD1 controlla mTOR attraverso il complesso TSC. Nel complesso, la narrazione è coerente a livello meccanicistico, mentre le implicazioni per l'insulino-resistenza clinica richiedono prove dirette nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461938

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 comprendere in che modo REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1, proteina coinvolta nelle risposte allo stress) riesca a ridurre il segnale di mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, complesso che sostiene sintesi proteica e crescita cellulare). L'ipotesi valutata era che REDD1 non agisse soltanto in modo generico sul complesso TSC1/TSC2, ma riducesse direttamente un segnale a monte: l'attivazione di AKT, proteina che normalmente contribuisce a togliere il freno esercitato dal complesso TSC su mTORC1.Lo studio è pertinente al paragrafo del libro perché colloca REDD1 all'interno di un circuito di regolazione tra segnali di crescita, AKT, TSC e mTORC1. Il suo contributo specifico è il segmento REDD1 PP2A minore fosforilazione di AKT minore attivazione di mTORC1. Non può invece dimostrare, sulla base del materiale disponibile, che mTOR regoli direttamente la stabilità o la degradazione di REDD1: questo particolare risultato non compare nell'abstract fornito. Inoltre, essendo uno studio condotto su cellule, non dimostra che lo stesso meccanismo causi insulino-resistenza nelle persone.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract della pubblicazione. Gli autori hanno confrontato fibroblasti embrionali murini normali con fibroblasti embrionali murini privi del gene REDD1. Hanno inoltre valutato l'associazione fisica tra REDD1, AKT e PP2A mediante coimmunoprecipitazione, una tecnica che permette di verificare se proteine presenti nello stesso estratto cellulare fanno parte dello stesso complesso molecolare.Le variabili principali erano la fosforilazione di AKT su Thr308 e Ser473, la fosforilazione di TSC2 e lo stato di attivazione di Rheb, una piccola proteina che favorisce l'attivazione di mTORC1. Sono stati inoltre valutati mutanti di REDD1 incapaci di legare AKT o PP2A. La numerosità degli esperimenti, il numero di repliche biologiche, i criteri di inclusione ed esclusione, i dettagli statistici, i valori P, gli intervalli di confidenza, le concentrazioni dei trattamenti e la durata delle esposizioni non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini semplici, REDD1 ha agito come un elemento che riduce la capacità di AKT di trasmettere il segnale di crescita verso mTORC1. In dettaglio, REDD1 ha favorito la defosforilazione di AKT su Thr308 da parte di PP2A (proteina fosfatasi 2A, enzima che rimuove gruppi fosfato dalle proteine), senza ridurre la fosforilazione di AKT su Ser473. La fosforilazione è una modifica chimica che può accendere o spegnere una proteina in modo dipendente dal sito coinvolto.Poiché la fosforilazione di AKT su Thr308 è necessaria per fosforilare TSC2, la riduzione di questo segnale è stata accompagnata da una riduzione della fosforilazione di TSC2 e da una minore attivazione di Rheb. Il significato biologico proposto dagli autori è che TSC2 rimanga più capace di frenare Rheb e, quindi, mTORC1. REDD1 e PP2A sono stati coimmunoprecipitati con AKT nei fibroblasti normali, ma non nei fibroblasti privi di REDD1. Inoltre, il legame di REDD1 sia con AKT sia con PP2A era necessario per reprimere il segnale diretto a mTORC1.L'abstract non riporta valori numerici delle variazioni osservate, valori P o dimensioni dell'effetto. Non riporta neppure misure della stabilità proteica, dell'ubiquitinazione o della degradazione di REDD1. Perciò il risultato documentato dal materiale disponibile riguarda la repressione di mTORC1 tramite AKT, non la regolazione della stabilità di REDD1 da parte di mTOR.

5. INTERPRETAZIONE

Per una cellula, il risultato suggerisce un sistema di attenzione: quando REDD1 è presente, rende meno efficace uno dei segnali che favoriscono crescita e sintesi di nuove proteine. Il dettaglio molecolare è REDD1 PP2A defosforilazione di AKT su Thr308 minore fosforilazione di TSC2 minore attivazione di Rheb minore segnale di mTORC1. Questa sequenza è coerente con un freno regolatorio, non con un blocco assoluto e permanente della risposta insulinica.Il passaggio direttamente documentato dallo studio analizzato è dunque la repressione di mTORC1 da parte di REDD1 attraverso PP2A e AKT. Il paragrafo del libro contiene anche un passaggio diverso, cioè che mTOR moduli la stabilità e la degradazione di REDD1. Tale passaggio non è verificabile nell'abstract dello

studio originale, ma è stato valutato attraverso evidenze indipendenti. La distinzione è importante: un circuito biologico può essere composto da più relazioni reali, senza che una sola pubblicazione le dimostri tutte.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La conferma più diretta della frase del libro sulla stabilità proteica proviene da uno studio cellulare indipendente di Tan e Hagen. In cellule coltivate, l'inibizione di mTORC1 con rapamicina o PP242 ha ridotto la stabilità e l'abbondanza di REDD1; al contrario, l'attivazione di mTORC1 ha aumentato i livelli di REDD1. Gli autori hanno proposto un circuito di retroazione nel quale mTORC1 attivo limita la degradazione proteasomiale di REDD1. Questo conferma direttamente l'idea che mTORC1 possa contribuire a regolare la stabilità di REDD1, pur non dimostrando quali conseguenze abbia il circuito nell'organismo umano [1].Un secondo studio indipendente ha verificato il segmento funzionale REDD1 TSC1/TSC2 mTOR. In fibroblasti murini e linee cellulari con REDD1 inducibile, REDD1 è stato necessario per ridurre la fosforilazione di S6K e 4E-BP1, due bersagli di mTORC1 che riflettono un minore segnale di crescita. L'effetto richiedeva TSC2 ed era ostacolato dalla sovraespressione di Rheb; l'induzione di REDD1 ha inoltre ridotto la dimensione cellulare media. Lo studio conferma quindi che REDD1 agisce nel circuito TSC-Rheb-mTOR, ma rimane una prova sperimentale cellulare [2].Il contesto insulinico descritto nel paragrafo è sostenuto da uno studio in adipociti murini e umani. L'insulina ha aumentato l'espressione di REDD1 attraverso HIF-1a (hypoxia-inducible factor 1 alpha, fattore di trascrizione attivato in risposta a condizioni di ridotta disponibilità di ossigeno e ad altri stimoli). Il silenziamento di HIF-1a o la sua inibizione hanno impedito l'aumento di REDD1 indotto dall'insulina. Questo risultato è coerente con una controregolazione cellulare del segnale anabolico, ma non dimostra che tale risposta sia necessariamente dannosa o responsabile di diabete nell'uomo [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un lavoro indipendente conferma che REDD1 è una proteina molto instabile e che la sua degradazione modifica il segnale di mTORC1, ma propone un meccanismo parzialmente diverso. In più linee cellulari, Katiyar e colleghi hanno attribuito la degradazione di REDD1 a un complesso di ubiquitinazione comprendente CUL4A-DDB1, con un'emivita stimata di circa 5–7 minuti dopo induzione ipossica. Lo studio di Tan e Hagen, invece, non ha rilevato un ruolo di CUL4A nella regolazione osservata della stabilità di REDD1 [4].Questa differenza non nega che REDD1 sia regolata tramite degradazione proteica né che mTORC1 possa influenzarne la stabilità. Indica però che il dettaglio molecolare può dipendere dalla linea cellulare, dal tipo di stress e dalle condizioni sperimentali. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti riguardo alla direzione generale del circuito mTORC1-REDD1; 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 usate per valutare la specifica narrazione del paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e molecolare	Fibroblasti embrionali murini normali e privi di REDD1	REDD1 favorisce PP2A, riduce la fosforilazione di AKT su Thr308 e reprime il segnale verso mTORC1.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare	Linee cellulari coltivate	L'inibizione di mTORC1 riduce la stabilità di REDD1; l'attivazione di mTORC1 ne aumenta i livelli.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e genetico	Fibroblasti murini e linee con REDD1 inducibile	REDD1 richiede TSC2 per ridurre segnali a valle di mTORC1 e riduce la dimensione cellulare.	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare	Adipociti murini 3T3-L1 e adipociti umani	L'insulina aumenta REDD1 attraverso HIF-1a.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Cellulare	Cellule HEK293, HCT-116, MCF-7 e U2OS	REDD1 è rapidamente degradato; viene proposto il coinvolgimento di CUL4A-DDB1.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro che REDD1 può ridurre il segnale di mTORC1 favorendo la defosforilazione di AKT da parte di PP2A. Questo meccanismo è ben inserito nella catena REDD1-TSC-Rheb-mTORC1 descritta nel paragrafo. La specifica affermazione sulla stabilità e sulla degradazione di REDD1 non è però riportata nel solo abstract disponibile dello studio originale.Le evidenze indipendenti confermano che mTORC1 può influenzare la stabilità di REDD1 e che REDD1 agisce come regolatore di mTORC1 in condizioni di stress o stimolo insulinico. La conferma è soprattutto meccanicistica e cellulare. Il collegamento con insulino-resistenza e malattia metabolica nell'uomo rimane plausibile, ma richiede validazione clinica diretta e non può essere dedotto automaticamente dagli esperimenti cellulari.

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] **mTORC1 Dependent Regulation of REDD1 Protein Stability**
Tan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063970

[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, an inhibitor of mTOR signalling, is regulated by the CUL4A–DDB1 ubiquitin ligase**
Katiyar et al., 2009
The EMBO Reports
DOI: https://doi.org/10.1038/embor.2009.93

[4] **Insulin Induces REDD1 Expression through Hypoxia-inducible Factor 1 Activation in Adipocytes**
Regazzetti et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M109.047688