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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Regolazione della funzione di mTOR in risposta all'ipossia da parte di REDD1 e del complesso oncosoppressore TSC1/TSC2 - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata ha studiato come le cellule riducano l'attività di mTOR quando l'ossigeno è scarso. Gli autori hanno osservato che questa risposta richiede REDD1, un gene indotto dall'ipossia, e il complesso TSC1/TSC2, un sistema che agisce da freno della crescita cellulare. Quando REDD1 o TSC1/TSC2 erano alterati, diminuiva la capacità dell'ipossia di ridurre i segnali controllati da mTOR.Nel contesto de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce soprattutto alla narrazione secondo cui REDD1 collega lo stress da scarsa disponibilità di ossigeno al complesso TSC1/TSC2 e alla riduzione dell'attività di mTORC1. Studi successivi confermano questo asse in cellule e fibroblasti, chiarendo meccanismi che coinvolgono TSC2, AKT e la proteina PP2A. Tuttavia, altre ricerche mostrano che nel fegato l'ipossia può inibire mTORC1 anche senza REDD1 e TSC1/TSC2. La relazione è quindi ben sostenuta come meccanismo cellulare, ma non è universale fra tessuti né dimostrata come spiegazione clinica generale dell'insulino-resistenza.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24307314

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 come l'ipossia, cioè una ridotta disponibilità di ossigeno, riesca a rallentare mTOR, una proteina che coordina la sintesi di proteine e la crescita della cellula. L'ipotesi valutata era che questa risposta non dipendesse soltanto dalla scarsità di energia, ma richiedesse REDD1 e il complesso TSC1/TSC2. Questo complesso può essere descritto come un freno molecolare: quando è attivo, riduce il segnale che porta all'attivazione di mTORC1.La pertinenza rispetto ai paragrafi 4.10 e 21.9 è diretta: la ricerca oggetto dell'articolo documenta il segmento ipossia aumento di REDD1 dipendenza da TSC1/TSC2 riduzione dell'attività di mTORC1. Per il paragrafo 4.6, invece, sostiene il ruolo generale di mTOR come integratore di segnali di stress e crescita, ma non studia in modo diretto mTORC2 né dimostra che mTORC2 fosforili AKT. Lo studio non può dimostrare che questo circuito causi insulino-resistenza nell'uomo, né che ogni forma di stress cellulare utilizzi necessariamente REDD1.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Lo studio ha utilizzato esperimenti cellulari nei quali è stata simulata l'ipossia e sono state confrontate cellule con complesso TSC1/TSC2 funzionante con cellule prive di TSC1 o TSC2. Sono state inoltre alterate sperimentalmente l'espressione di REDD1 e l'attività di alcune proteine coinvolte nella risposta alla disponibilità energetica, comprese AMPK e LKB1.L'attività di mTOR è stata valutata attraverso la fosforilazione di S6K e 4E-BP1. La fosforilazione è l'aggiunta di un piccolo gruppo chimico ad una proteina e spesso ne modifica l'attività; in questo caso, una riduzione della fosforilazione di S6K e 4E-BP1 è stata usata come indicatore di minore attività di mTORC1. Gli autori hanno inoltre valutato la proliferazione cellulare in condizioni di ipossia. La numerosità degli esperimenti, le linee cellulari impiegate, la durata dell'ipossia, la percentuale di ossigeno, i criteri di esclusione, i dettagli delle analisi statistiche e i valori numerici completi non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che l'ipossia ha ridotto l'attività di mTOR soltanto quando erano presenti sia REDD1 sia il complesso TSC1/TSC2. La perdita di TSC1 o TSC2 ha bloccato l'effetto inibitorio dell'ipossia sui bersagli S6K e 4E-BP1. In parole semplici, senza questo sistema frenante la cellula continuava a mantenere più attivi segnali normalmente associati alla produzione di proteine e alla crescita.Anche l'interruzione di REDD1 ha impedito la riduzione dell'attività di mTOR provocata dall'ipossia. Al contrario, l'aumento sperimentale di REDD1 è risultato sufficiente per diminuire la fosforilazione di S6K, ma solo se TSC1/TSC2 era funzionante. Il dato colloca REDD1 a monte del complesso TSC1/TSC2 nella risposta osservata.Gli autori hanno inoltre riportato che, in condizioni di ipossia, cellule deficienti di TSC2 mantenevano una proliferazione anormalmente elevata. Hanno osservato anche un accumulo anomalo del fattore inducibile dall'ipossia, HIF, quando il complesso TSC1/TSC2 era inattivo. Lo studio ha distinto questa via dalla risposta alla deplezione energetica: l'inibizione di mTOR indotta dall'ipossia non richiedeva AMPK o LKB1. L'abstract non riporta percentuali, valori P, intervalli di confidenza o dimensioni dell'effetto; tali dati non sono quindi disponibili per una valutazione quantitativa.

5. INTERPRETAZIONE

Per una cellula che riceve poco ossigeno, continuare a crescere e produrre proteine può aumentare il consumo di risorse. I risultati indicano che REDD1 contribuisce ad attivare un freno adattativo, TSC1/TSC2, che riduce l'attività di mTORC1. Questo è il passaggio scientifico effettivamente documentato e spiega perché la pubblicazione è stata citata nei paragrafi dedicati alla relazione
REDD1–TSC1/TSC2–mTOR.Il risultato non equivale però a dimostrare che REDD1 "attivi" direttamente TSC1/TSC2 mediante un contatto fisico. Lo studio mostra una dipendenza funzionale: senza TSC1/TSC2, REDD1 non riesce a ridurre il segnale misurato su S6K. Le ricerche successive hanno proposto meccanismi più dettagliati, inclusa la modulazione dell'interazione tra TSC2 e proteine 14-3-3 oppure la riduzione dell'attivazione di AKT.La pubblicazione non dimostra direttamente che REDD1 causi una

disfunzione metabolica persistente, perdita muscolare o insulino-resistenza clinica. Inoltre, non analizza mTORC2. Il suo contributo alla narrazione del libro riguarda principalmente mTORC1 e l'adattamento cellulare all'ipossia.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma sperimentale ravvicinata proviene da DeYoung e colleghi, che hanno studiato fibroblasti embrionali murini, cellule U2OS e modelli murini. In ipossia, REDD1 ha favorito la dissociazione di TSC2 dalle proteine 14-3-3, proteine regolatrici che possono trattenere altre proteine in una configurazione meno attiva. La perdita di REDD1 ha impedito sia questa dissociazione sia la riduzione della fosforilazione di S6K1. L'aumento sperimentale di REDD1 ha inoltre contrastato l'attivazione di mTORC1 indotta dall'insulina. Questo conferma direttamente il passaggio del libro secondo cui REDD1 favorisce l'azione del complesso TSC1/TSC2 e riduce mTORC1, ma resta un'evidenza soprattutto cellulare e animale [1].Un secondo studio ha delineato una possibile via alternativa o complementare. Dennis e colleghi hanno usato fibroblasti embrionali murini privi di REDD1 ed una linea cellulare con REDD1 inducibile. REDD1 ha aumentato l'associazione della fosfatasi PP2A con AKT e ha ridotto la fosforilazione di AKT nel sito Thr308. Poiché AKT normalmente inattiva TSC2 attraverso la fosforilazione, la riduzione di AKT ha favorito un maggior freno esercitato da TSC2 su mTORC1. Il risultato sostiene la direzione descritta nel libro, REDD1 verso minore attività di mTORC1, ma precisa che il collegamento può passare anche dalla modulazione di AKT e non soltanto da un singolo meccanismo su TSC2 [2].Queste evidenze convergono sul significato biologico principale: quando REDD1 aumenta in particolari condizioni di stress, diminuiscono i segnali di mTORC1 che sostengono sintesi proteica e crescita cellulare. Tuttavia, i dati disponibili non consentono di trasferire automaticamente questa sequenza a tutti i tessuti umani o di considerarla una causa dimostrata di insulino-resistenza clinica.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

È stata individuata un'evidenza direttamente pertinente che limita la generalizzabilità del meccanismo. Wolff e colleghi hanno confrontato fibroblasti, timociti e cellule epatiche primarie di topo sottoposte a ipossia. Nei fibroblasti e nei timociti, la perdita di Redd1 ha compromesso la riduzione di mTORC1 indotta dall'ipossia, in coerenza con lo studio originale. Negli epatociti, invece, l'ipossia ha continuato a inibire mTORC1 anche in assenza di Redd1 o Tsc1/Tsc2.Nelle cellule epatiche la risposta è risultata maggiormente dipendente da LKB1, AMPK e raptor, una componente del complesso mTORC1. Questa osservazione non contraddice il circuito REDD1–TSC1/TSC2 nei modelli nei quali è stato dimostrato, ma mostra che l'ipossia può utilizzare vie diverse secondo il tipo cellulare. Di conseguenza, non è corretto presentare REDD1 come l'unico interruttore universale di mTORC1 in ogni tessuto [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti che ne confermano o ne delimitano il significato.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Cellule con alterazioni di REDD1, TSC1 o TSC2; dettagli non riportati nell'abstract disponibile	L'ipossia richiede REDD1 e TSC1/TSC2 per ridurre i segnali S6K e 4E-BP1 associati a mTORC1	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e animale sperimentale	Fibroblasti embrionali murini, cellule U2OS e modello murino	REDD1 favorisce la dissociazione TSC2/14-3-3 e riduce la fosforilazione di S6K1 in risposta all'ipossia	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare sperimentale	Fibroblasti embrionali murini REDD1-deficienti e linea con REDD1 inducibile	REDD1 favorisce la defosforilazione di AKT da parte di PP2A, riducendo il segnale verso mTORC1	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare e animale sperimentale	Fibroblasti, timociti ed epatociti primari di topo	Negli epatociti l'ipossia inibisce mTORC1 anche senza REDD1 e TSC1/TSC2	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che, in specifici modelli cellulari sottoposti a ipossia, REDD1 e il complesso TSC1/TSC2 sono necessari per ridurre l'attività di mTORC1. Questo è il nucleo scientifico per il quale la pubblicazione è pertinente ai paragrafi del libro dedicati a REDD1 e mTOR.Le ricerche indipendenti confermano che REDD1 può ridurre il segnale di mTORC1 attraverso la regolazione di TSC2 e di AKT. Il quadro è ben sostenuto a livello meccanicistico. Rimane tuttavia necessario distinguere l'adattamento cellulare acuto all'ipossia da conseguenze cliniche croniche: il meccanismo non è universale tra tessuti e non dimostra da solo che REDD1 causi insulino-resistenza nell'uomo.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **Hypoxia regulates TSC1/2–mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14–3–3 shuttling**
DeYoung et al., 2008
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1617608

[2] **REDD1 enhances protein phosphatase 2A–mediated dephosphorylation of Akt to repress mTORC1 signaling**
Dennis et al., 2014
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.2005103

[3] **Cell-Type-Dependent Regulation of mTORC1 by REDD1 and the Tumor Suppressors TSC1/TSC2 and LKB1 in Response to Hypoxia**
Wolff et al., 2011
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.01393-10