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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Via di segnalazione attivata dall'insulina e traslocazione di GLUT4 alla membrana nei cardiomiociti derivati da hiPSC - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte umane rispondessero all'insulina in modo simile alle cellule cardiache mature. Dopo una stimolazione di 30 minuti, l'insulina ha aumentato la fosforilazione di AKT e AS160 e ha incrementato la presenza di GLUT4 nella frazione di membrana, senza modificare significativamente la quantità totale di GLUT4. Il risultato indica quindi uno spostamento intracellulare del trasportatore, non una sua nuova produzione.Nella narrazione de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla spiegazione secondo cui la quantità di GLUT4 esposta sulla membrana, più della quantità totale cellulare, è il dato rilevante per l'ingresso del glucosio. Studi indipendenti in adipociti, muscolo e cardiomiociti adulti sostengono il ruolo dell'asse AKT-AS160-GLUT4. Tuttavia, un precedente studio su altri cardiomiociti derivati da cellule staminali non ha osservato una risposta insulinica funzionale, indicando che il fenomeno dipende anche dalla maturazione e dalla linea cellulare utilizzata.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24300222

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 cardiomiociti ottenuti da cellule staminali pluripotenti indotte umane, chiamati hiPSC-CM, possedessero una risposta insulinica capace di mobilizzare GLUT4. GLUT4 è un trasportatore: una proteina che permette al glucosio di attraversare la membrana cellulare. Nelle cellule sensibili all'insulina, il trasportatore è in larga parte conservato in compartimenti interni e viene portato sulla superficie quando arriva il segnale ormonale.L'ipotesi era che l'insulina attivasse la sequenza AKT-AS160 e producesse un aumento di GLUT4 nella membrana plasmatica. AKT è una proteina che trasmette segnali all'interno della cellula. AS160, detta anche TBC1D4, è una proteina che regola il traffico delle vescicole contenenti GLUT4. Il lavoro è pertinente al paragrafo 4.4 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta direttamente che la quantità totale di GLUT4 può restare invariata mentre la quota localizzata alla membrana aumenta.Lo studio dimostra una risposta molecolare e di localizzazione di GLUT4 in un modello cellulare umano coltivato in laboratorio. Non misura direttamente l'ingresso di glucosio, non dimostra che tutte le linee di hiPSC-CM rispondano allo stesso modo e non può stabilire come il fenomeno avvenga nel cuore umano integro.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

I ricercatori hanno utilizzato una singola linea di cellule staminali pluripotenti indotte umane, UKBi015-B, ottenuta da donatori sani e differenziata in cardiomiociti. Le cellule hanno iniziato a contrarsi spontaneamente intorno all'ottavo giorno di differenziazione. Tra l'undicesimo e il quattordicesimo giorno sono state mantenute in un mezzo contenente lattato come unica fonte energetica, una procedura impiegata per arricchire la preparazione in cardiomiociti.Al quattordicesimo giorno, una parte delle cellule è stata esposta a insulina alla concentrazione di 100 nM per 30 minuti; le cellule non trattate hanno costituito il controllo. Gli autori hanno effettuato Western blot, una tecnica che misura specifiche proteine, sia sui lisati cellulari totali sia sulle frazioni di membrana separate mediante centrifugazione. Hanno misurato AKT fosforilata su Ser473, AS160 fosforilata su Thr642, GLUT4 e GLUT1. La fosforilazione è una modifica chimica spesso associata all'attivazione o alla regolazione di una proteina.La localizzazione di GLUT4 è stata inoltre valutata con immunofluorescenza, tecnica che rende visibili proteine marcate con segnali fluorescenti. I dati di Western blot derivavano da tre esperimenti indipendenti. L'analisi di immunofluorescenza comprendeva 34 cellule positive per alfa-actinina per ciascuna condizione. I dati sono stati espressi come media ± errore standard della media e analizzati con test t non appaiato oppure analisi della varianza. Informazioni su replicati biologici provenienti da differenti linee cellulari o donatori non sono riportate oltre all'uso della sola linea UKBi015-B.

4. RISULTATI

L'insulina ha acceso segnali cellulari compatibili con l'avvio del traffico di GLUT4. Dopo il trattamento, il rapporto tra AKT fosforilata e AKT totale è salito da 100,00 nel controllo a 136,86 ± 9,80 nelle cellule trattate. Anche il rapporto tra AS160 fosforilata e AS160 totale è aumentato, da 100,00 a 137,93 ± 8,12. Gli autori riportano significatività statistica rispettivamente con $p < 0,05$ e $p < 0,01$. Questi dati indicano un aumento relativo della forma fosforilata delle due proteine, non un aumento della loro quantità totale.Il risultato più pertinente al libro riguarda GLUT4. Nei lisati cellulari totali, l'insulina non ha determinato un aumento rilevabile di GLUT4: il valore normalizzato era 100,00 nel controllo e 97,33 ± 14,33 dopo insulina. Anche GLUT1, un trasportatore principalmente non dipendente dall'insulina, non è cambiato in modo significativo. Questo dato suggerisce che l'insulina non abbia indotto una produzione complessiva maggiore di GLUT4 nell'arco di 30 minuti.La situazione era diversa analizzando la frazione di membrana. Qui GLUT4 è aumentato da 100,00 nel controllo a 150,34 ± 5,49 dopo insulina, con $p < 0,05$. GLUT1 è rimasto sostanzialmente stabile, passando da 57,26 ± 14,42 a 61,04 ± 17,60. L'immunofluorescenza ha mostrato un aumento del segnale periferico attribuito a GLUT4, da 1,00 ± 0,13 a 2,31 ± 0,28 volte il controllo, con $p < 0,001$.Il significato pratico è che GLUT4 sembra essersi redistribuito dalle riserve interne verso la superficie cellulare. Il confronto tra lisato totale e frazione di membrana mostra perché la sola quantità complessiva di una

proteina non consente di dedurne automaticamente la posizione né la sua disponibilità funzionale sulla membrana.

5. INTERPRETAZIONE

La pubblicazione descrive un segmento preciso della risposta insulinica: l'insulina aumenta la fosforilazione di AKT e AS160 e, nello stesso modello cellulare, aumenta la quota di GLUT4 rilevata nella membrana. In forma divulgativa, il segnale dell'insulina non sembra aver prodotto nuove "porte" per il glucosio; sembra invece aver spostato verso l'esterno porte già presenti nella cellula.Il segmento sostenuto dallo studio è quindi: insulina AKT e AS160 fosforilate maggiore presenza di GLUT4 alla membrana. Questa sequenza è coerente con il ruolo noto di AS160 nel controllo delle proteine Rab, regolatrici del movimento e della fusione delle vescicole. Tuttavia, il disegno sperimentale non dimostra da solo che AKT o AS160 siano indispensabili per l'aumento di GLUT4 osservato, perché non sono stati impiegati inibitori selettivi, mutazioni di AS160 o altri esperimenti di blocco causale.Lo studio non misura neppure direttamente l'assorbimento di glucosio. È biologicamente plausibile che più GLUT4 in membrana favorisca l'ingresso del glucosio, ma tale conseguenza funzionale richiede una misura dedicata. La principale utilità del lavoro è pertanto metodologica e meccanicistica: mostra che, per studiare la traslocazione, l'analisi delle frazioni di membrana è più informativa della misura di GLUT4 nel lisato totale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Il primo passaggio della narrazione del libro, cioè il collegamento tra fosforilazione di AS160 e traslocazione di GLUT4, è sostenuto da un esperimento indipendente in adipociti murini 3T3-L1. Sano e colleghi hanno identificato siti di fosforilazione di AS160 aumentati dall'insulina e hanno mostrato che mutazioni che impedivano tale fosforilazione riducevano marcatamente la traslocazione insulinica di GLUT4. Quando veniva inattivata anche la funzione GAP di AS160, l'effetto inibitorio del mutante scompariva. Questo è un dato causale in un modello cellulare: sostiene il ruolo di AS160 come collegamento funzionale tra AKT e traffico di GLUT4, ma non è una dimostrazione diretta nei cardiomiociti umani [1].Un secondo studio ha approfondito lo stesso meccanismo in cellule adipose e in sistemi cellulari che esprimono il recettore insulinico. La fosforilazione di TBC1D4/AS160 è risultata necessaria perché GLUT4 raggiungesse la membrana; la sola dissociazione di AS160 dalle membrane non è invece apparsa sufficiente. Il lavoro rafforza l'idea che il segnale importante non sia la quantità totale di GLUT4, ma il controllo regolato del suo traffico e della sua esposizione sulla superficie cellulare [2].La conferma più vicina al tessuto studiato proviene da cardiomiociti ventricolari adulti isolati di ratto. In questo modello, l'insulina ha aumentato di circa otto volte GLUT4 nella frazione di membrana plasmatica, accompagnandosi a una riduzione del 60-65% nella frazione di membrane intracellulari. Il disegno documenta quindi direttamente una ridistribuzione subcellulare di GLUT4 nel cuore: aumenta la quota in superficie mentre diminuisce quella nelle riserve interne. Pur essendo un modello animale e non umano, questo risultato è particolarmente coerente con l'interpretazione del lavoro analizzato [3].Nel loro insieme, queste pubblicazioni indipendenti formano una catena convergente. Gli studi su adipociti chiariscono il ruolo causale della fosforilazione di AS160 nel traffico di GLUT4; lo studio nei cardiomiociti adulti dimostra che l'insulina può effettivamente spostare GLUT4 verso la membrana nel tessuto cardiaco. Il lavoro analizzato colloca questa risposta in un modello di cardiomiociti umani derivati da cellule staminali, con una dimostrazione ancora preliminare perché basata su una sola linea cellulare e su pochi esperimenti indipendenti.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'evidenza direttamente pertinente ma discordante riguarda altri cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte umane. Bowman e colleghi hanno studiato cellule provenienti da due fornitori commerciali e hanno osservato che l'insulina attivava AKT, ma non aumentava significativamente l'ingresso di glucosio. In quelle cellule, GLUT4 era molto meno abbondante rispetto ai cardiomiociti adulti, mentre GLUT1 era più elevato [4].Questo risultato non contraddice il meccanismo generale AKT-AS160-GLUT4. Mostra piuttosto che la presenza di segnali insulinici a monte, come AKT fosforilata, non garantisce necessariamente una risposta

funzionale completa se GLUT4 è scarso o se la maturazione metabolica delle cellule è incompleta. Le differenze possono dipendere dalla linea cellulare, dal protocollo di differenziazione, dalla durata della maturazione, dalle condizioni di coltura e dal metodo usato per misurare la risposta.Il contrasto tra i due studi sulle hiPSC-CM impone quindi prudenza. La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dimostra che una specifica preparazione cellulare può mostrare traslocazione di GLUT4 dopo insulina; non stabilisce che questo comportamento sia universale in tutti i cardiomiociti derivati da cellule staminali né che equivalga pienamente al fenotipo metabolico del cardiomiocita adulto.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il risultato osservato nello studio originale dalle pubblicazioni indipendenti che confermano o delimitano la 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 sperimentale	Una linea di hiPSC-CM umane	L'insulina aumenta AKT e AS160 fosforilate e aumenta GLUT4 nella frazione di membrana, non nel lisato totale.	conferma diretta	preliminare
[1]	Cellulare con manipolazione genetica	Adipociti murini 3T3-L1	Mutazioni non fosforilabili di AS160 riducono marcatamente la traslocazione insulinica di GLUT4.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare molecolare	Adipociti e cellule con recettore insulinico	La fosforilazione di AS160/TBC1D4 è necessaria per la traslocazione di GLUT4 alla membrana.	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare animale	Cardiomiociti ventricolari adulti isolati di ratto	Insulina e contrazione aumentano GLUT4 nella membrana plasmatica e lo riducono nelle membrane intracellulari.	conferma diretta	moderata
[4]	Cellulare sperimentale	hiPSC-CM umane da due fonti commerciali	AKT risponde all'insulina, ma GLUT4 è scarso e non si osserva un aumento significativo della captazione di glucosio.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che, in una specifica linea di cardiomiociti umani derivati da cellule staminali, l'insulina aumenta la presenza di GLUT4 sulla membrana senza aumentare la sua quantità totale cellulare. Questo dato è coerente con il ruolo dell'asse AKT-AS160-GLUT4 nel controllo del traffico intracellulare.Le evidenze indipendenti rendono il meccanismo biologico abbastanza ben sostenuto, specialmente per il legame tra fosforilazione di AS160 e traslocazione di GLUT4. Nei cardiomiociti, la redistribuzione verso la membrana è documentata in modelli animali adulti. Rimane invece da validare in modo più esteso se tutte le preparazioni di hiPSC-CM umane mostrino una risposta insulinica completa e un effettivo aumento della captazione di glucosio.

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] **Insulin-stimulated Phosphorylation of a Rab GTPase-activating Protein Regulates GLUT4 Translocation**
Sano et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.C300063200

[2] **Regulation of Glucose Transporter 4 Translocation by the Rab Guanosine Triphosphatase-Activating Protein AS160/TBC1D4: Role of Phosphorylation and Membrane Association**
Stöckli et al., 2008
Molecular Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/me.2008-0111

[3] **Contraction-induced translocation of the glucose transporter Glut4 in isolated ventricular cardiomyocytes**
Kolter et al., 1992
Biochemical and Biophysical Research Communications
DOI: https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)92333-S

[4] **GLUT4 expression and glucose transport in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes**
Bowman et al., 2019
PLOS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217885