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

ORIGINAL RESEARCH

Rolle des mTORC1-S6K1-Signalwegs bei der Regulierung hämatopoetischer Stammzellen und akuter myeloischer Leukämie – Überprüfung der Evidenz

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24300285

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation ist ein narrativer Review über den mTORC1-S6K1-Signalweg, ein zelluläres System, das die Verfügbarkeit von Nährstoffen und Wachstumsfaktoren mit Programmen zur Proteinsynthese, zum Wachstum, zum Stoffwechsel, zur Proliferation und zur Autophagie verknüpft. Der vorliegende Text ist lediglich ein Abstract: Er berichtet weder über ein neues Experiment noch über eine Teilnehmerzahl oder eine originäre statistische Analyse, sondern fasst frühere Studien zu hämatopoetischen Stammzellen, leukämischen Stammzellen und akuter myeloischer Leukämie zusammen.Im Abschnitt 4.7 „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi wird diese Publikation vor allem dazu genutzt, S6K1 als wichtigen nachgeschalteten Effektor von mTORC1 zu beschreiben: ein Protein, das das empfangene Signal in Veränderungen der Proteinsynthese, des Zellwachstums und des Stoffwechsels umwandelt. Unabhängige Literatur bestätigt diese mechanistische Rolle und stützt zudem die Existenz eines Feedbacks von mTORC1-S6K1 auf IRS-1, ein Protein, das für die Übertragung des Insulinsignals essenziell ist. Die einzelnen Phosphorylierungsstellen von IRS-1 und die endgültigen metabolischen Auswirkungen sind jedoch nicht in allen Geweben und experimentellen Modellen identisch. Die Bestätigung der Darstellung ist daher auf biologischer und mechanistischer Ebene stark, erlaubt es jedoch nicht, S6K1 als alleinige Determinante der Insulinresistenz beim Menschen zu betrachten.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage der Publikation bestand darin, zu verstehen, wie der mTORC1-S6K1-Signalweg zur Funktion hämatopoetischer Stammzellen – also der Zellen, aus denen die Blutelemente hervorgehen – sowie leukämischer Stammzellen bei akuter myeloischer Leukämie beiträgt. Die allgemeine Hypothese lautet, dass dieser Signalweg für das zelluläre Leben unverzichtbare Prozesse reguliert, darunter Proliferation, Stoffwechsel und Autophagie, also das System, mit dem die Zelle beschädigte oder nicht mehr benötigte Bestandteile recycelt.In Abschnitt 4.7 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist die Relevanz begrenzter: S6K1 wird dort als eines der Hauptziele von mTORC1 sowie als Mediator für Zellwachstum, Proteinsynthese und metabolische Anpassung dargestellt. Das verfügbare Abstract besagt explizit, dass mTORC1-S6K1 Proliferation, Stoffwechsel und Autophagie reguliert; es beschreibt jedoch keine direkten Experimente zu IRS-1 und liefert keine quantitativen Daten zu dem Feedback-Mechanismus, der die Überaktivierung des Signalwegs mit Insulinresistenz verbindet. Dieser letzte Aspekt kann daher nur auf Ebene des allgemeinen biologischen Rahmens mit der Publikation in Verbindung gebracht werden und muss durch spezifische, unabhängige Studien bewertet werden.Da es sich um eine Übersichtsarbeit handelt, belegt die analysierte Studie allein keine Kausalbeziehung beim Menschen. Ihr Wert liegt darin, mTORC1-S6K1 in das Zentrum eines zellulären Kontrollnetzwerks zu stellen und die Grenzen der Inhibitoren dieses Signalwegs bei akuter myeloischer Leukämie zu erörtern.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht ausschließlich aus dem Abstract. Daraus geht hervor, dass es sich um eine Literaturübersicht zu den Funktionen des mTORC1-S6K1-Signalwegs in normalen hämatopoetischen Stammzellen, leukämischen Stammzellen und bei akuter myeloischer Leukämie handelt.Im vorliegenden Material werden weder eine Strategie zur Literaturrecherche, die konsultierten Datenbanken, die Suchbegriffe, die Ein- oder Ausschlusskriterien für Studien, die Anzahl der untersuchten Publikationen, ein vorregistriertes Protokoll, eine systematische Bewertung des Bias-Risikos noch eine Meta-Analyse aufgeführt. Ebenso fehlen Angaben zu Fallzahlen, Nachbeobachtungszeiträumen, klinischen Endpunkten, Gruppenvergleichen oder originären statistischen Analysen, da die Publikation kein neues klinisches oder labortechnisches Experiment darstellt.Der Abstract weist darauf hin, dass die Autoren auch mögliche therapeutische Ansätze und Medikamente diskutieren, die gegen mTORC1-S6K1 gerichtet sind, einschließlich RapaLink-1. Im verfügbaren Material werden jedoch keine detaillierten experimentellen Ergebnisse zu dieser Verbindung berichtet; diese Aspekte werden daher nicht zur Bewertung der Darstellung im Buch herangezogen.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis des Abstracts besteht darin, dass eine Fehlregulation des mTORC1-S6K1-Signalwegs bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie häufig vorkommt und dass dieser Signalweg sowohl zu den Funktionen normaler hämatopoetischer Stammzellen als auch zu denen leukämischer Stammzellen beiträgt. Vereinfacht ausgedrückt hilft das System den Zellen dabei zu entscheiden, wann neue Proteine gebildet, die eigene Masse vergrößert, Nährstoffe verwertet sowie Überlebens- oder interne Recyclingprogramme aktiviert werden sollen.Der Abstract identifiziert Proliferation, Stoffwechsel und Autophagie als Prozesse, die durch mTORC1 reguliert werden. Zudem wird darauf hingewiesen, dass Inhibitoren dieses Signalwegs, die in klinischen Studien zur akuten myeloischen Leukämie als Monotherapie eingesetzt wurden, zu heterogenen Ergebnissen geführt haben. Es werden weder Patientenzahlen, spezifische Medikamente, Ansprechraten, Überlebensdaten, Konfidenzintervalle noch P-Werte genannt; diese Informationen sind daher im bereitgestellten Material nicht verfügbar.Im Vergleich zum Buchabschnitt ist die Erkenntnis am relevantesten, dass mTORC1-S6K1 eine regulatorische Rolle beim Zellwachstum und Stoffwechsel zugeschrieben wird. Der Abstract quantifiziert nicht, in welchem Maße S6K1 im Vergleich zu anderen mTORC1-Effektoren wie 4E-BP1 beiträgt, und er weist nicht direkt nach, dass die

Phosphorylierung von S6K1 ein quantitatives Maß für die Proteinsynthese in jedem Gewebe darstellt.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Veröffentlichung liegt darin, dass mTORC1 nicht als einzelner Schalter fungiert, der direkt alle Wachstumseffekte auslösen kann. Stattdessen überträgt er das Signal an Effektorproteine; S6K1 ist eines davon und trägt dazu bei, Programme für die Proteinsynthese, das Zellwachstum und die Anpassung an ein Überangebot an Nährstoffen zu aktivieren.Diese Interpretation steht im Einklang mit der Beschreibung in „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi. Der durch die in der Evidenzprüfung untersuchte Veröffentlichung tatsächlich gestützte Zusammenhang lautet: Aktivierung von mTORC1 Regulierung von S6K1 Kontrolle von Proliferation, Stoffwechsel und biosynthetischen Prozessen. Die Formulierung, dass S6K1 der wichtigste Effektor sei, muss jedoch als populärwissenschaftliche Vereinfachung verstanden werden: mTORC1 verfügt über mehrere nachgeschaltete Zielmoleküle, und die Effekte variieren je nach Zelltyp, Ernährungszustand und Dauer des Signals.Die abschließende Verbindung zu IRS-1 ist biologisch plausibel und durch unabhängige Studien belegt, wird jedoch im verfügbaren Abstract der analysierten Studie nicht beschrieben. Zudem kann die Phosphorylierung von IRS-1 durch mehrere Kinasen erfolgen, also Enzyme, die Phosphatgruppen an Proteine anlagern; nicht alle phosphorylierten Stellen von IRS-1 haben die gleiche funktionelle Bedeutung.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste Bestätigung für die Rolle von S6K1 beim Zellwachstum stammt aus Experimenten an Säugetierzellen. Fingar und Kollegen zeigten, dass die Hemmung von mTOR mit Rapamycin die Zellgröße reduzierte; die Expression von S6K1-Formen, die teilweise resistent gegen Rapamycin sind, schwächte diese Reduktion ab. Zudem führte eine experimentelle Erhöhung von S6K1 zu einer Zunahme der Zellgröße. Die Studie stützt die Aussage des Buches, dass mTOR einen Teil seiner wachstumsfördernden Wirkung über S6K1 vermittelt, beweist jedoch nicht, dass S6K1 der einzige Effektor ist, noch misst sie direkt die Insulinresistenz [1].Holz und Kollegen klärten einen Schritt auf, der näher an der Proteinsynthese liegt. In Zelllinien förderte die Stimulation durch Nährstoffe, Energie und Wachstumsfaktoren die Assoziation von mTOR/raptor mit dem eIF3-Komplex, der an der Initiierung der RNA-Translation in Proteine beteiligt ist. Die Phosphorylierung aktivierte S6K1, das anschließend Ziele wie eIF4B modifizierte. Vereinfacht ausgedrückt: Das Signal für Überfluss macht den Start der Proteinproduktion effizienter. Dies ist eine direkte mechanistische Bestätigung, die jedoch an Zellen und nicht an einem menschlichen Organismus gewonnen wurde [2].Der Zusammenhang zwischen S6K1 und der negativen Regulation des Insulinsignals wurde auch bei Tieren beobachtet. Bei Mäusen, denen das S6K1-Gen fehlte, stellten Um und Kollegen eine höhere Insulinsensitivität im Vergleich zu normalen Mäusen fest, trotz einiger metabolischer Veränderungen. Bei normalen Mäusen, die mit einer fettreichen Diät ernährt wurden, sowie in Mausmodellen für Adipositas waren die S6K1-Aktivität und die Phosphorylierung von IRS-1 an den Stellen Ser307 und Ser636/639 erhöht. Die Autoren interpretierten diese Daten als Verlust eines negativen Feedbacks von S6K1 auf IRS-1 bei den Mäusen, denen die Kinase fehlte [3].Besonders relevante Belege umfassen auch Daten vom Menschen. Tremblay und Kollegen identifizierten Ser1101 von IRS-1 als eine Stelle, die in vitro direkt durch S6K1 phosphorylierbar ist. Die Mutation dieser Stelle verringerte die Fähigkeit von Aminosäuren, die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und AKT, einem Protein, das das Insulinsignal überträgt, zu unterdrücken. Bei fettleibigen Mäusen nahm die hepatische Phosphorylierung von Ser1101 zu; bei Menschen war eine Aminosäureinfusion mit einer Aktivierung von S6K1, einer stärkeren Phosphorylierung von IRS-1 Ser1101, einer verringerten Funktion von IRS-1 und einer Insulinresistenz im Skelettmuskel verbunden. Das Ergebnis stärkt die Kette Nährstoffe S6K1 Modifikation von IRS-1 Verringerung der Insulinantwort, betrifft jedoch eine akute Exposition und beweist nicht, dass jede Form der Insulinresistenz denselben Mechanismus aufweist [4].Eine weitere Studie zeigte, dass die durch den Entzündungsfaktor TNF-alpha induzierte Aktivierung von S6K1 die

Phosphorylierung mehrerer Serin-Stellen von IRS-1 in Adipozyten und Hepatozyten erhöhte. Experimente mit interferierender RNA, also der gezielten Reduktion der S6K1-Expression, sowie mit einer dominant-negativen Form der Kinase schwächten die Hemmung von IRS-1 und die durch Insulin induzierte Verschlechterung der Glukoseaufnahme ab. Der Effekt wurde auch mit gereinigten Proteinen in vitro und im Fettgewebe fettleibiger Mäuse beobachtet, aber der Mechanismus ist kontextabhängig von der TNF-alpha-Entzündung und entspricht keinem allgemeinen Nachweis beim Menschen [5].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Unabhängige Belege erlauben es nicht, jede Phosphorylierung von IRS-1 als direkten Effekt von S6K1 zu betrachten. In primären menschlichen Adipozyten, die von sechs Probanden isoliert wurden, untersuchten Rajan und Kollegen die IRS-1-Stelle Ser307. Die experimentelle Reduktion von S6K1 sowie der selektive Inhibitor PF-4708671 verringerten zwar die Phosphorylierung von S6, einem bekannten Zielmolekül von S6K1, reduzierten jedoch nicht die durch Insulin induzierte Phosphorylierung von IRS-1 Ser307. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass S6K1 in diesem spezifischen menschlichen Zelltyp wahrscheinlich nicht die physiologische Kinase ist, die für Ser307 verantwortlich ist [6].Dieses Ergebnis widerlegt weder den allgemeinen mTORC1-S6K1-IRS-1-Feedback-Mechanismus noch die Daten zu anderen Stellen wie Ser1101. Es zeigt jedoch, dass die molekularen Details vom Gewebe und der betrachteten IRS-1-Stelle abhängen. Insbesondere ist es nicht korrekt, einen Mechanismus, der in spezifischen Zellmodellen, Tiermodellen oder unter Bedingungen einer Überernährung nachgewiesen wurde, automatisch auf alle Organe oder alle Phosphorylierungen von IRS-1 zu übertragen.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand des Reviews ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bestätigung oder Abgrenzung der dargestellten Zusammenhänge herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Narrative Übersichtsarbeit	Literatur zu hämatopoetischen Stammzellen, leukämischen Stammzellen und akuter myeloischer Leukämie	Beschreibt mTORC1-S6K1 als Regulator von Proliferation, Stoffwechsel und Autophagie.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Zellulär	Säugetierzellen	S6K1 trägt zu den Auswirkungen von mTOR auf die Zellgröße bei.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär	Zelllinien	mTOR und S6K1 koordinieren den Beginn der Proteinsynthese über eIF3 und eIF4B.	direkte Bestätigung	moderat

[3]	Tierstudie	S6K1-defiziente Mäuse, fettreiche Ernährung und Mausmodelle für Adipositas	Das Fehlen von S6K1 erhöht die Insulinsensitivität und reduziert das Feedback auf IRS-1.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Zellulär, tierisch und menschlich	Aufgereinigte Proteine, adipöse Mäuse und menschliche Skelettmuskulatur	S6K1 phosphoryliert IRS-1 Ser1101; die Infusion von Aminosäuren beim Menschen ist mit einer reduzierten IRS-1-Funktion und Insulinresistenz assoziiert.	direkte Bestätigung	moderat
[5]	Zellulär und tierisch	Adipozyten, Hepatozyten und Fettgewebe von adipösen Mäusen	S6K1 erhöht inhibitorische Phosphorylierungen von IRS-1 und reduziert die insulininduzierte Glukoseaufnahme.	direkte Bestätigung	moderat
[6]	Menschliche Zellen	Primäre menschliche Adipozyten von sechs Probanden	S6K1 scheint nicht für die Insulin-Phosphorylierung von IRS-1 Ser307 verantwortlich zu sein.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation stützt in relevanter Weise die Rolle des mTORC1-S6K1-Signalwegs bei der Regulierung wesentlicher zellulärer Prozesse, einschließlich Wachstum, Stoffwechsel und Proliferation. Unabhängige Untersuchungen bestätigen, dass S6K1 an der Proteinsynthese und dem Aufbau der Zellmasse beteiligt ist. Sie bestätigen zudem – unter Berücksichtigung wichtiger Einschränkungen –, dass eine anhaltende Aktivierung des Signalwegs die Insulinsignalisierung durch Modifikationen von IRS-1 abschwächen kann.Der Zusammenhang mit der Insulinresistenz ist auf mechanistischer Ebene sowie in einigen Tiermodellen und beim Menschen recht gut belegt, stellt jedoch keinen einzigartigen oder in allen Geweben identischen Pfad dar. Insbesondere hängt nicht jede durch Insulin regulierte IRS-1-Stelle direkt von S6K1 ab. Die Darstellung im Buch ist daher gut fundiert, sofern sie als Beschreibung eines Regulationsnetzwerks und nicht als universelle und unveränderliche Abfolge interpretiert wird.

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. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die

vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E**
Fingar et al., 2002
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.995802

[2] **mTOR and S6K1 Mediate Assembly of the Translation Preinitiation Complex through Dynamic Protein Interchange and Ordered Phosphorylation Events**
Holz et al., 2005
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.10.024

[3] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866

[4] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

[5] **S6K Directly Phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to Promote Insulin Resistance in Response to TNF-a Signaling through IKK2**
Zhang et al., 2008
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M806480200

[6] **Phosphorylation of IRS1 at Serine 307 in Response to Insulin in Human Adipocytes Is Not Likely to be Catalyzed by p70 Ribosomal S6 Kinase**
Rajan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059725