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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Veränderte RNA-Methylierung und hypertrophe Fehlanpassung durch TORC1-S6K1

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie der Verlust von FTO, einem Enzym, das eine spezifische RNA-Modifikation namens m6A entfernt, die Anpassung des Herzens an eine Drucküberlastung beeinflusst. Bei Mäusen mit FTO-Verlust in den Kardiomyozyten sowie bei menschlichen Herzzellen, die aus induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnen wurden, war die anfänglich kompensatorische Wachstumsreaktion reduziert. Stattdessen traten eine Herzvergrößerung (Dilatation), Fibrose, Zelltod sowie Anzeichen einer gestörten Beseitigung beschädigter Zellbestandteile auf.Die Forschung leistet einen Beitrag zum Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, der sich mit den möglichen Schäden durch eine anhaltende Überaktivierung der mTORC1-S6K1-Achse befasst. Die Studie verknüpft den FTO-Verlust mit einer gesteigerten Aktivität dieses Signalwegs, einer verringerten Autophagie und Anzeichen von Apoptose. Unabhängige Belege stützen die biologische Konsistenz dieser Kette, einschließlich Tierdaten und einer beobachtungsbasierten Assoziation beim Menschen. Die spezifischen FTO-PRAS40-TFEB-Mechanismen sowie die therapeutische Wirksamkeit einer Hemmung dieses Signalwegs bedürfen jedoch noch einer klinischen Bestätigung.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24438259

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 lautete, ob eine Verringerung von FTO in Kardiomyozyten die anfängliche Anpassungsphase des Herzens an eine erhöhte Arbeitsbelastung beeinträchtigt. FTO ist eine RNA-Demethylase, also ein Enzym, das in der Lage ist, das chemische Signal m6A von der Messenger-RNA zu entfernen. Diese Modifikation kann beeinflussen, wie stark eine RNA in Protein übersetzt wird, ohne notwendigerweise die Menge der RNA selbst zu verändern.Die Hypothese der Autoren war, dass ein FTO-Mangel die RNA-Regulation stört und das Herz von einem ursprünglich kompensatorischen Wachstum in einen ungünstigen Umbauprozess überführt. Der für Abschnitt 4.7 des Buches relevante Punkt betrifft vor allem das Segment: FTO-Verlust Hyperaktivierung von mTORC1-S6K1 reduzierte Autophagie und verstärktes Absterben von Kardiomyozyten.Die Studie kann zeigen, dass der Verlust von FTO in den verwendeten Modellen mit diesen Veränderungen einhergeht und dass die pharmakologische Hemmung von mTORC1-S6K1 einige zelluläre Ergebnisse abschwächt. Sie kann jedoch nicht belegen, dass derselbe Mechanismus beim Menschen eine Herzinsuffizienz verursacht, noch dass Inhibitoren dieses Signalwegs wirksame oder sichere Behandlungen für diese Erkrankung darstellen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten acht Wochen alte erwachsene Mäuse mit einer selektiven Deletion von FTO in den Kardiomyozyten und verglichen diese mit Kontrollmäusen, die zwar dieselbe Cre-Komponente trugen, bei denen das Fto-Gen jedoch nicht deletiert war. Die Tiere wurden einer transversalen Aortenkonstriktion unterzogen, einem chirurgischen Eingriff, der den Widerstand erhöht, gegen den das Herz pumpen muss, und somit eine Drucküberlastung simuliert. Die Sham-Tiere unterzogen sich einem analogen Eingriff ohne Verengung der Aorta.Eine Woche nach dem Eingriff wurden eine Echokardiographie, eine Analyse des Gewichts des linken Ventrikels, eine Histologie zur Bestimmung der Zellgröße und Fibrose, eine TUNEL-Färbung zur Identifizierung von Zellen mit DNA-Fragmentierung, die auf eine Apoptose hindeutet, sowie Proteinanalysen durchgeführt. Die Fallzahlen variierten je nach Experiment: Für die echokardiographischen Parameter wurden 3 bis 11 Tiere pro Gruppe angegeben; für einige histologische Analysen wurden 3 oder 4 Tiere pro Gruppe aufgeführt.Um die RNA-Regulation zu untersuchen, führten die Autoren eine MeRIP-seq durch, eine Technik zur Anreicherung und Sequenzierung von m6A-haltigen RNAs in den linken Ventrikeln der Mäuse. Zudem verwendeten sie Kardiomyozyten, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnen wurden, bei denen FTO mithilfe kleiner interferierender RNAs reduziert wurde. In diesen Zellen maßen sie Marker für mTORC1-S6K1, Autophagie und Apoptose und setzten Rapamycin sowie PF-4708671 ein, um mTORC1 beziehungsweise S6K1 zu hemmen. Die Anzahl der Spender der menschlichen Zellen sowie detaillierte Einschlusskriterien sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

In praktischer Hinsicht entwickelten Mäuse, denen FTO in den Kardiomyozyten fehlte, keine angemessene anfängliche strukturelle Reaktion auf eine Drucküberlastung. Eine Woche nach der Aortenkonstriktion lag die Ejektionsfraktion, also der Prozentsatz des bei jeder Kontraktion aus dem Ventrikel ausgestoßenen Blutes, bei den FTOcKO-Mäusen bei 25 % im Vergleich zu 45 % bei den Kontrolltieren, die demselben Verfahren unterzogen wurden; der Unterschied war mit P<0,0001 statistisch signifikant. Der Innendurchmesser des linken Ventrikels war bei den FTOcKO-Mäusen größer (4,8 mm gegenüber 3,9 mm bei den Kontrolltieren), ebenfalls mit P<0,0001.Diese funktionelle Verschlechterung ging mit einer Zunahme der Dilatation und Fibrose einher. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren zeigten die FTOcKO-Mäuse nach der Überlastung keine angemessene Zunahme der relativen Wanddicke oder eine Zunahme des Querschnitts der Kardiomyozyten. Die Autoren interpretierten das Bild daher als maladaptives dilatatives Remodelling und nicht als kompensatorische Hypertrophie.In menschlichen Herzzellen reduzierte das Silencing von FTO die basale Zellgröße und schwächte die durch

Endothelin-1 induzierte Größenzunahme ab, ein Signal, das die Hypertrophie fördert. RNA-Analysen ergaben eine stärkere m6A-Methylierung der Transkripte AKT1S1 und TFEB. AKT1S1 kodiert für PRAS40, ein Protein, das normalerweise dazu beiträgt, mTORC1 zu bremsen; TFEB ist ein Regulator der Lysosomenbildung und der Autophagie.Im Einklang mit dieser Hypothese nahmen in Zellen mit reduziertem FTO die Proteine PRAS40 und TFEB ab, während die Aktivierungssignale von mTORC1-S6K1 zunahmen: Phosphorylierung von S6K1, des ribosomalen Proteins S6 und in menschlichen Zellen auch von 4E-BP1. Die Phosphorylierung ist ein chemisches Signal, das die Aktivität eines Proteins verändern kann; in diesem Zusammenhang weist sie auf eine erhöhte Aktivität des mTORC1-Signalwegs hin.Der Verlust von FTO erhöhte zudem Apoptose-Marker, einschließlich gespaltener Caspase-3 und PARP, sowie die Anzahl der TUNEL-positiven Zellen. In Bezug auf die Autophagie beobachteten die Autoren unter basalen Bedingungen einen Anstieg von p62 und eine Verringerung von LC3-II sowie eine geringere Bildung von Autophagosomen im RFP-GFP-LC3-Tandem-Test. Zusammengenommen sind diese Daten mit einem beeinträchtigten autophagischen Fluss vereinbar, d. h. mit einer geringeren Fähigkeit der Zelle, Strukturen, die für das intrazelluläre Recycling bestimmt sind, korrekt zu bilden und abzubauen.Schließlich reduzierten Rapamycin und PF-4708671 in menschlichen Kardiomyozyten mit silenziertem FTO die Signale des mTORC1-S6K1-Signalwegs und schwächten die Apoptose ab. Der S6K1-Inhibitor stellte zudem einige Wachstumsmarker und die Reaktion auf Endothelin-1 wieder her. Diese Ergebnisse stützen eine funktionelle Rolle des Signalwegs im Zellmodell, belegen jedoch nicht, dass das Medikament das kardiale Remodelling im menschlichen Organismus korrigieren kann.

5. INTERPRETATION

Das zentrale Ergebnis ist, dass mTORC1-S6K1 nicht einfach nur als Wachstumsschalter fungiert. Unter physiologischen Bedingungen hilft eine kontrollierte Aktivierung dieses Signalwegs der Herzzelle dabei, Proteine zu produzieren und sich an eine höhere Arbeitsbelastung anzupassen. In der untersuchten Studie hingegen war der Verlust von FTO mit einer anhaltenden übermäßigen Aktivierung des mTORC1-S6K1-Zweigs verbunden, begleitet von verringerter Autophagie, Zellatrophie und Apoptose.Das von den Autoren vorgeschlagene Detail lautet wie folgt: Der Anstieg von m6A auf dem AKT1S1-Transkript würde die Menge des Proteins PRAS40 reduzieren und somit eine Bremse von mTORC1 abschwächen; parallel dazu würde die Veränderung des TFEB-Transkripts ein für die Autophagie wichtiges Protein verringern. Die Folge wäre ein überschießendes anaboles Signal in Kombination mit einer verminderten Fähigkeit, beschädigte Zellbestandteile zu recyceln.Der durch die Publikation tatsächlich belegte Teil ist somit der experimentelle Zusammenhang zwischen dem Verlust von FTO, dem Anstieg der mTORC1-S6K1-Marker, Störungen der Autophagie und Schäden an den Kardiomyozyten. Die vollständige Sequenz FTO AKT1S1/PRAS40 mTORC1-S6K1 sowie FTO TFEB Autophagie ist biologisch plausibel und durch mehrere Messungen gestützt, doch ein Teil des Kausalzusammenhangs bleibt inferenziell: Die Autoren haben PRAS40 oder TFEB nicht selektiv wiederhergestellt, um zu überprüfen, ob dies ausgereicht hätte, um alle beobachteten Effekte zu korrigieren.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung der kardioprotektiven Rolle von FTO stammt aus einer Studie, die menschliche Proben, Schweine- und Mausmodelle sowie primäre Kardiomyozyten integrierte. In Herzen mit Herzinsuffizienz und in Kardiomyozyten, die Hypoxie ausgesetzt waren, war FTO reduziert und die m6A-Methylierung erhöht. Bei Tieren mit Herzinfarkt schwächte eine Erhöhung von FTO im Herzen die Abnahme der kontraktilen Funktion sowie die Fibrose ab. Diese Studie untersucht S6K1 zwar nicht direkt, bestätigt jedoch den vorgelagerten Teil der Hypothese: Die Reduktion von FTO und die Veränderung der RNA-Methylierung können zu einer schlechteren Herzfunktion beitragen [1].Eine zweite Studie, die an mit Isoproterenol behandelten Mäusen und an neonatalen Ratten-Kardiomyozyten durchgeführt wurde, untersuchte direkter den Zusammenhang zwischen mTORC1 und Zellschäden. Eine Erhöhung von mTORC1 war mit einer Reduktion

von TFEB-regulierten Genen, einer Beeinträchtigung des autophagischen Flusses und Nekroptose, einer regulierten Form des Zelltods, assoziiert. Eine Vorbehandlung mit Rapamycin schwächte die Nekrose der Kardiomyozyten, die Entzündung und die Veränderungen des autophagischen Flusses ab. Dies bestätigt mechanistisch den Teil der Kette, wonach eine Hyperaktivierung von mTORC1 die Autophagie reduzieren und Herzschäden begünstigen kann, wenn auch in einem Modell der übermäßigen katecholaminergen Stimulation und nicht des FTO-Verlusts [2].Die Relevanz beim Menschen wird durch eine Beobachtungsstudie an 52 Personen mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie und 10 Kontrollpersonen mit normaler ventrikulärer Funktion nahegelegt. Die für phosphoryliertes S6-Protein positive myokardiale Fläche, die als Indikator für die mTORC1-Aktivität verwendet wurde, war bei den Patienten etwa zehnmal größer als bei den Kontrollen: 2,0±2,2 % gegenüber 0,2±0,2 %, P<0,01. Ein höheres Signal war mit einer stärkeren myokardialen Fibrose assoziiert, mit einer Korrelation von r=0,46 und P<0,01. Das ereignisfreie Überleben nach fünf Jahren war in der Gruppe mit hoher Aktivität numerisch geringer (52,9 % gegenüber 81,6 %), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant, P=0,10. Die Arbeit beweist keine Kausalität, macht aber die Hypothese biologisch und klinisch konsistent, dass eine dauerhaft erhöhte Aktivierung von mTORC1 mit einem ungünstigen Umbau (Remodeling) verbunden ist [3].Diese Belege reproduzieren die molekulare Sequenz der ursprünglichen Studie nicht identisch. Sie bilden jedoch eine konvergente Kette: Ein reduziertes FTO und eine erhöhte m6A können die Herzfunktion verschlechtern; ein hyperaktives mTORC1 kann die Autophagie behindern und den Zelltod fördern; beim Menschen sind erhöhte Marker der mTORC1-S6K1-Achse bei einer dilatativen Kardiomyopathie mit Fibrose assoziiert.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Ein wichtiger Kontext ist, dass mTORC1 nicht unter allen Bedingungen schädlich ist. Bei erwachsenen Mäusen mit einer kardialen Deletion von Raptor, einem essenziellen Bestandteil von mTORC1, führte der Verlust dieses Signalwegs innerhalb von sechs Wochen zu dilatativer Kardiomyopathie und einer hohen Sterblichkeitsrate. Nach einer Drucküberlastung entwickelten die Tiere keine Phase der adaptiven Hypertrophie, sondern zeigten bereits nach einer Woche eine schwere Dilatation, eine geringere Phosphorylierung von S6K1 und 4E-BP1 sowie eine verstärkte Apoptose und Autophagie [4].Dieses Ergebnis steht nicht im direkten Widerspruch zu der analysierten Studie, da es eine starke Reduktion von mTORC1 anstelle einer Überaktivierung betrifft. Es schränkt jedoch eine simplifizierende Interpretation ein: Sowohl eine zu geringe als auch eine übermäßige oder anhaltende Aktivität des Signalwegs können ungünstig sein. Die Wirkungsrichtung hängt von der Intensität, der Dauer des Reizes, der Phase des Remodellings und dem metabolischen Kontext ab. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Erkenntnisse identifiziert, die für die spezifische FTO-PRAS40-TFEB-Achse ausreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersichtsarbeit behandelten Publikation und den unabhängigen Untersuchungen, die zur Überprüfung der einzelnen Schritte der Darstellung herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tier- und Zellmodell	FTOcKO-Mäuse unter Drucküberlastung; aus iPSC abgeleitete humane Kardiomyozyten	Der Verlust von FTO verstärkt mTORC1-S6K1-Signale, beeinträchtigt die Autophagie und erhöht die Apoptose; die Hemmung des Signalwegs mildert einige zelluläre Ergebnisse	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Tier-, Zell- und Humanproben	Humane Herzen bei Herzinsuffizienz, Schweine- und Mausmodelle, primäre Kardiomyozyten	Reduziertes FTO und erhöhtes m6A sind mit einer geringeren kontraktilen Funktion assoziiert; die Erhöhung von FTO mildert Dysfunktion und Fibrose bei der Maus	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Tier- und Zellmodell	Mit Isoproterenol behandelte Mäuse und neonatale Ratten-Kardiomyozyten	Hyperaktivierung von mTORC1 assoziiert mit geringerer Autophagie und Nekroptose; Rapamycin mildert den Schaden	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Beobachtungsstudie	52 Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie und 10 Kontrollpersonen	Höhere myokardiale mTORC1-Aktivität assoziiert mit stärkerer Fibrose; numerisch schlechtere, aber nicht signifikante Prognose	biologisch konsistente Evidenz	niedrig
[4]	Tierstudie	Adulte Mäuse mit kardialer Raptor-Ablation unter Drucküberlastung	Die deutliche Reduktion von mTORC1 verhindert die adaptive Hypertrophie und beschleunigt Dilatation und Herzinsuffizienz	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt in ihren experimentellen Modellen überzeugend, dass der Verlust von FTO den Kardiomyozyten von einer Wachstumsanpassung hin zu einem Bild von Atrophie, Apoptose und beeinträchtigter Autophagie verschieben kann. Der für das Buch relevanteste Aspekt ist die Hyperaktivierung von mTORC1-S6K1 als mögliche Komponente des Schadens und nicht als bloßer Indikator für Zellwachstum.Unabhängige Nachweise stimmen mit dieser Interpretation überein und deuten darauf hin, dass eine persistierende Aktivierung von mTORC1 Defekte bei der Autophagie sowie den Tod von Herzzellen begünstigen kann. Das Bild ist jedoch kontextabhängig: Eine starke Hemmung desselben Signalwegs kann wiederum die adaptive Reaktion des Herzens beeinträchtigen. Die Darstellung ist somit auf mechanistischer Ebene gut fundiert, erfordert jedoch vor jeder therapeutischen Anwendung eine Validierung am Menschen.

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. 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] **FTO-Dependent N 6 -Methyladenosine Regulates Cardiac Function During Remodeling and Repair**
Mathiyalagan et al., 2019
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033794

[2] **mTORC1 hyperactivation and resultant suppression of macroautophagy contribute to the induction of cardiomyocyte necroptosis by catecholamine surges**
Cai et al., 2024
Physiological Reports
DOI: https://doi.org/10.14814/phy2.15966

[3] **Clinical impact of myocardial mTORC1 activation in nonischemic dilated cardiomyopathy**
Yano et al., 2016
Journal of Molecular and Cellular Cardiology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.022

[4] **Cardiac Raptor Ablation Impairs Adaptive Hypertrophy, Alters Metabolic Gene Expression, and Causes Heart Failure in Mice**
Shende et al., 2011
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977066