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

ORIGINAL RESEARCH

# Papel de la vía de señalización mTORC1-S6K1 en la regulación de las células madre hematopoyéticas y la leucemia mieloide aguda: revisión de las pruebas

**Dott. A. Colonnese**[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

## 1. ABSTRACT

La publicación analizada es una revisión narrativa dedicada a la vía mTORC1-S6K1, un sistema celular que conecta la disponibilidad de nutrientes y factores de crecimiento con programas de síntesis proteica, crecimiento, metabolismo, proliferación y autofagia. El texto disponible es solo el resumen (abstract): no presenta un nuevo ensayo, un número determinado de participantes ni un análisis estadístico original, sino que sintetiza estudios previos sobre células madre hematopoyéticas, células madre leucémicas y leucemia mieloide aguda.En el apartado 4.7, “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad”, el Dr. A. Colonnese y R. Panzironi utilizan esta publicación principalmente para describir a S6K1 como un importante efector descendente de mTORC1: una proteína que transforma la señal recibida en modificaciones de la síntesis proteica, el crecimiento celular y el metabolismo. La literatura independiente confirma este papel mecanístico y respalda también la existencia de una retroalimentación desde mTORC1-S6K1 hacia IRS-1, una proteína esencial para la transmisión de la señal insulínica. Sin embargo, los sitios individuales de fosforilación de IRS-1 y los efectos metabólicos finales no son idénticos en todos los tejidos y modelos experimentales. Por tanto, la confirmación de la narrativa es sólida en el plano biológico y mecanístico, pero no permite tratar a S6K1 como el único determinante de la resistencia a la insulina en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24300279

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

## 2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación de la publicación consistía en comprender cómo la vía mTORC1-S6K1 contribuye al funcionamiento de las células madre hematopoyéticas, es decir, las células de las que derivan los elementos de la sangre, y de las células madre leucémicas en la leucemia mieloide aguda. La hipótesis general es que esta vía regula procesos indispensables para la vida celular, incluidos la proliferación, el metabolismo y la autofagia, es decir, el sistema con el que la célula recicla componentes dañados o que ya no son necesarios.En el apartado 4.7 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la pertinencia es más limitada: S6K1 se presenta como uno de los principales objetivos de mTORC1 y como mediador del crecimiento celular, la síntesis proteica y la adaptación metabólica. El resumen disponible afirma explícitamente que mTORC1-S6K1 regula la proliferación, el metabolismo y la autofagia; sin embargo, no describe directamente experimentos sobre IRS-1, ni datos cuantitativos sobre la retroalimentación que vincula la hiperactivación de la vía con la resistencia a la insulina. Por lo tanto, este último segmento solo puede vincularse a la publicación a nivel de marco biológico general y debe evaluarse con estudios independientes específicos.Al tratarse de una revisión, el estudio analizado no demuestra por sí solo una relación causal en humanos. Su valor consiste en situar a mTORC1-S6K1 en el centro de una red de control celular y en discutir las limitaciones de los inhibidores de la vía en la leucemia mieloide aguda.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible consiste exclusivamente en el resumen (abstract). De este se desprende que se trata de una revisión de la literatura sobre las funciones de la vía mTORC1-S6K1 en las células madre hematopoyéticas normales, en las células madre leucémicas y en la leucemia mieloide aguda.En el material disponible no se mencionan una estrategia de búsqueda bibliográfica, las bases de datos consultadas, los términos de búsqueda, los criterios de inclusión o exclusión de los estudios, el número de publicaciones examinadas, un protocolo preregistrado, una evaluación sistemática del riesgo de sesgo o un metaanálisis. Tampoco se indican el tamaño de la muestra, el seguimiento, los criterios de valoración (endpoints) clínicos, las comparaciones entre grupos o los análisis estadísticos originales, ya que la publicación no presenta un nuevo experimento clínico o de laboratorio.El resumen señala que los autores también discuten posibles enfoques terapéuticos y fármacos dirigidos contra mTORC1-S6K1, incluida la RapaLink-1. Sin embargo, en el material disponible no se presentan resultados experimentales detallados sobre este compuesto; por lo tanto, dichos aspectos no se utilizan para evaluar la narrativa del libro.

## 4. RESULTADOS

El resultado principal expuesto en el resumen es que la desregulación de la vía mTORC1-S6K1 es frecuente en pacientes con leucemia mieloide aguda y que esta vía contribuye a las funciones tanto de las células madre hematopoyéticas normales como de las células madre leucémicas. En términos sencillos, el sistema ayuda a las células a decidir cuándo sintetizar nuevas proteínas, aumentar su propia masa, utilizar nutrientes y activar programas de supervivencia o reciclaje interno.El resumen identifica la proliferación, el metabolismo y la autofagia como procesos regulados por mTORC1. Indica, además, que los inhibidores de la vía, utilizados por sí solos en ensayos clínicos sobre leucemia mieloide aguda, han producido resultados heterogéneos. No se mencionan el número de pacientes, los fármacos específicos, las tasas de respuesta, la supervivencia, los intervalos de confianza ni los valores P; por lo tanto, esta información no está disponible en el material proporcionado.Con respecto al fragmento del libro, el dato más pertinente es la atribución a mTORC1-S6K1 de un papel regulador en el crecimiento y el metabolismo celular. El resumen no cuantifica cuánto contribuye S6K1 en comparación con otros efectores de mTORC1, como 4E-BP1, y no demuestra directamente que la fosforilación de S6K1 sea una medida cuantitativa de la síntesis proteica en todos los tejidos.

## 5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico de la publicación es que mTORC1 no actúa como un interruptor único capaz de producir directamente todos los efectos del

crecimiento. En cambio, transmite la señal a proteínas efectoras; S6K1 es una de ellas y contribuye a poner en marcha programas de síntesis proteica, crecimiento de la masa celular y adaptación a la abundancia de nutrientes.Esta interpretación es coherente con la descripción propuesta en "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi. El segmento efectivamente respaldado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es: activación de mTORC1 regulación de S6K1 control de la proliferación, el metabolismo y los procesos biosintéticos. La formulación según la cual S6K1 es el principal efector debe leerse, sin embargo, como una simplificación divulgativa: mTORC1 posee múltiples dianas a nivel distal y los efectos varían según el tipo celular, el estado nutricional y la duración de la señal.La conexión final con IRS-1 es biológicamente plausible y está documentada por estudios independientes, pero no se describe en el resumen disponible del estudio analizado. Además, la fosforilación de IRS-1 puede ser producida por múltiples quinasas, es decir, enzimas que añaden grupos fosfato a las proteínas; no todos los sitios fosforilados de IRS-1 tienen el mismo significado funcional.

## 6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación del papel de S6K1 en el crecimiento celular proviene de experimentos en células de mamífero. Fingar y sus colegas demostraron que la inhibición de mTOR con rapamicina reducía el tamaño celular; la expresión de formas de S6K1 parcialmente resistentes a la rapamicina atenuaba esta reducción. Además, el aumento experimental de S6K1 incrementaba el tamaño de las células. El estudio respalda el pasaje del libro según el cual mTOR transmite parte de su efecto sobre el crecimiento a través de S6K1, pero no demuestra que S6K1 sea el único efector ni mide directamente la insulinorresistencia [1].Holz y sus colegas aclararon un paso más cercano a la síntesis proteica. En líneas celulares, la estimulación por nutrientes, energía y factores de crecimiento favorecía la asociación de mTOR/raptor con el complejo eIF3, involucrado en el inicio de la traducción del ARN en proteínas. La fosforilación activaba S6K1, que luego modificaba dianas como eIF4B. En lenguaje común, la señal de abundancia hace más eficiente el inicio de la producción de proteínas. Es una confirmación mecanística directa, pero obtenida en células y no en un organismo humano [2].El vínculo entre S6K1 y la regulación negativa de la señal insulínica también se ha observado en animales. En ratones carentes del gen S6K1, Um y sus colegas detectaron una mayor sensibilidad a la insulina en comparación con los ratones normales, aun en presencia de algunas alteraciones metabólicas. En ratones normales alimentados con una dieta rica en grasas y en modelos murinos de obesidad, la actividad de S6K1 y la fosforilación de IRS-1 en los sitios Ser307 y Ser636/639 estaban aumentadas. Los autores interpretaron estos datos como la pérdida de un mecanismo de retroalimentación negativa de S6K1 hacia IRS-1 en los ratones carentes de la quinasa [3].Una evidencia particularmente pertinente incluye también datos humanos. Tremblay y sus colegas identificaron la Ser1101 de IRS-1 como un sitio directamente fosforilable por S6K1 in vitro. La mutación de este sitio reducía la capacidad de los aminoácidos para suprimir la fosforilación tirosínica de IRS-1 y de AKT, una proteína que transmite la señal insulínica. En ratones obesos, la fosforilación hepática de Ser1101 aumentaba; en los seres humanos, una infusión de aminoácidos se asociaba con la activación de S6K1, una mayor fosforilación de IRS-1 Ser1101, una reducción de la función de IRS-1 y insulinorresistencia en el músculo esquelético. El resultado refuerza la cadena nutrientes S6K1 modificación de IRS-1 reducción de la respuesta insulínica, pero se refiere a una exposición aguda y no demuestra que toda forma de insulinorresistencia tenga este mismo mecanismo [4].Un estudio adicional mostró que la activación de S6K1 inducida por el factor inflamatorio TNF-alfa aumentaba la fosforilación de múltiples sitios serínicos de IRS-1 en adipocitos y hepatocitos. Los experimentos con ARN interferente, es decir, la reducción dirigida de la expresión de S6K1, y con una forma dominante negativa de la quinasa atenuaron la inhibición de IRS-1 y el deterioro de la entrada de glucosa inducida por la insulina. El efecto también se observó con proteínas purificadas in vitro y en tejido adiposo de ratones obesos, pero el mecanismo es contextual a la inflamación por TNF-alfa y no equivale a una demostración general en el ser humano [5].

## 7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Las evidencias independientes no permiten considerar toda fosforilación de IRS-1 como un efecto directo de S6K1. En adipocitos primarios humanos aislados de seis sujetos, Rajan y sus colegas estudiaron el sitio IRS-1 Ser307. La reducción experimental de S6K1 y el inhibidor selectivo PF-4708671 disminuyeron la fosforilación de S6, un objetivo conocido de S6K1, pero no redujeron la fosforilación de IRS-1 Ser307 inducida por la insulina. Por lo tanto, los autores concluyeron que, en este tipo celular humano específico, S6K1 probablemente no sea la quinasa fisiológica responsable de Ser307 [6].Este resultado no niega el mecanismo de retroalimentación general mTORC1-S6K1-IRS-1, ni los datos relativos a otros sitios como Ser1101. Sin embargo, demuestra que el detalle molecular depende del tejido y del sitio de IRS-1 considerado. En particular, no es correcto extender automáticamente a todos los órganos o a todas las fosforilaciones de IRS-1 un mecanismo demostrado en modelos celulares, animales o condiciones de sobrecarga nutricional específicos.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar los pasos de la narración.

### Quadro comparativo

| Referencia | Tipo de estudio | Población o modelo | Resultado principal | Dirección de la evidencia | Fuerza de la evidencia |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudio original | Revisión narrativa | Literatura sobre células madre hematopoyéticas, células madre leucémicas y leucemia mieloide aguda | Describe mTORC1-S6K1 como regulador de la proliferación, el metabolismo y la autofagia. | evidencia biológicamente coherente | moderada |
| [1] | Celular | Células de mamífero | S6K1 contribuye a los efectos de mTOR sobre el tamaño celular. | confirmación directa | moderada |
| [2] | Celular | Líneas celulares | mTOR y S6K1 coordinan el inicio de la síntesis proteica a través de eIF3 y eIF4B. | confirmación directa | moderada |
| [3] | Animal | Ratones deficientes en S6K1, dieta rica en grasas y modelos murinos de obesidad | La ausencia de S6K1 aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce la retroalimentación hacia IRS-1. | confirmación indirecta | moderada |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [4] | Celular, animal y humano | Proteínas purificadas, ratones obesos y músculo esquelético humano | S6K1 fosforila IRS-1 Ser1101; la infusión de aminoácidos en humanos se asocia a una reducción de la función de IRS-1 y resistencia a la insulina. | confirmación directa | moderada |
| [5] | Celular y animal | Adipocitos, hepatocitos y tejido adiposo de ratones obesos | S6K1 aumenta las fosforilaciones inhibitorias de IRS-1 y reduce la entrada de glucosa estimulada por la insulina. | confirmación directa | moderada |
| [6] | Celular humano | Adipocitos primarios humanos de seis sujetos | S6K1 no parece ser responsable de la fosforilación insulínica de IRS-1 Ser307. | evidencia discordante | moderada |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda de manera pertinente el papel de la vía mTORC1-S6K1 en la regulación de procesos celulares esenciales, incluidos el crecimiento, el metabolismo y la proliferación. Las investigaciones independientes confirman que S6K1 participa en la síntesis proteica y en el crecimiento de la masa celular. Asimismo, confirman, con limitaciones importantes, que la activación persistente de la vía puede atenuar la señal insulínica a través de modificaciones de IRS-1.La relación con la resistencia a la insulina está bastante bien respaldada a nivel mecanístico y en algunos modelos animales y humanos, pero no es una vía única ni idéntica en todos los tejidos. En particular, no todos los sitios de IRS-1 regulados por la insulina dependen directamente de S6K1. Por lo tanto, la narrativa del libro está bien fundamentada si se interpreta como la descripción de una red de regulación, no como una secuencia universal e invariable.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

## 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