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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Effetto dell'agente lisosomotropico clorochina sull'attivazione di mTORC1 e sulla sintesi proteica nel muscolo scheletrico umano - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio originale ha verificato se la clorochina, un farmaco capace di alterare la funzione dei lisosomi, modificasse l'attivazione di mTORC1 e la sintesi proteica muscolare dopo l'assunzione di aminoacidi essenziali. Quattordici giovani adulti sani sono stati assegnati a clorochina o controllo; gli autori hanno inoltre svolto esperimenti su cellule muscolari murine. Nell'uomo, gli aminoacidi hanno aumentato la fosforilazione di S6K1 e di altri segnali della via mTORC1 senza differenze rilevate fra i gruppi, mentre la sintesi proteica muscolare non è risultata diversa fra clorochina e controllo. Nelle cellule, invece, la clorochina ha ridotto la risposta a leucina e la sintesi proteica.Nel paragrafo 4.7 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla precisazione che la fosforilazione di S6K1 è un indicatore utile dell'attivazione anabolica, ma non una misura quantitativa diretta e sufficiente della sintesi proteica finale. Studi indipendenti nell'uomo confermano sia il ruolo necessario di mTORC1 nella risposta agli aminoacidi, sia il fatto che variazioni di S6K1 possano non tradursi proporzionalmente in variazioni della sintesi proteica. Il quadro è quindi moderatamente sostenuto e dipendente dal contesto sperimentale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24333460

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 il lisosoma, una struttura cellulare che ricicla componenti e contribuisce a percepire i nutrienti, fosse indispensabile affinché gli aminoacidi attivassero mTORC1 nel muscolo umano. mTORC1 è un complesso proteico che favorisce l'avvio della produzione di nuove proteine. S6K1 è una delle proteine poste a valle di mTORC1: la sua fosforilazione, cioè l'aggiunta di un gruppo fosfato che ne segnala l'attivazione, viene spesso usata come indice della risposta anabolica.La pertinenza rispetto al paragrafo 4.7 è specifica. La pubblicazione ha misurato nello stesso esperimento sia la fosforilazione di S6K1 sia la sintesi proteica muscolare. Questo permette di valutare se il segnale molecolare e l'esito biologico finale procedano necessariamente in modo sovrapponibile. Lo studio non era però progettato per calcolare una relazione quantitativa individuale tra fosforilazione di S6K1 e sintesi proteica; può quindi documentare la coesistenza o la mancata separazione delle due risposte nelle condizioni testate, ma non definire un valore di S6K1 che predica la sintesi proteica in ogni persona o situazione.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno condotto uno studio clinico randomizzato in 14 adulti sani, ricreativamente attivi e non fumatori, di età compresa fra 18 e 40 anni. Dieci partecipanti erano uomini e quattro donne. Sette persone sono state assegnate al controllo e sette alla clorochina. Il gruppo trattato ha ricevuto 250 mg di clorochina la sera precedente e 500 mg la mattina dello studio, per un totale di 750 mg; il gruppo di controllo non ha ricevuto placebo. I partecipanti hanno consumato 10 g di aminoacidi essenziali dopo due biopsie del muscolo vasto laterale. Nel testo gli autori riferiscono che un partecipante per gruppo è stato escluso a causa dell'impossibilità di ottenere la terza biopsia, mentre le didascalie delle figure riportano sette partecipanti per gruppo: questa discrepanza non è chiarita nel materiale disponibile.La sintesi proteica muscolare è stata misurata con traccianti isotopici di fenilalanina e riportata come fractional synthesis rate o FSR, cioè la percentuale di proteine muscolari rinnovata in un'ora. Sono state analizzate anche la degradazione proteica muscolare e la proteolisi dell'intero organismo. Mediante western blot, una tecnica che misura specifiche proteine o le loro forme fosforilate, sono state valutate mTORC1, S6K1, 4E-BP1 e rpS6. I campioni muscolari sono stati raccolti prima dell'assunzione di aminoacidi e a 60 e 120 minuti dopo.In un secondo insieme di esperimenti, gli autori hanno utilizzato miotubi C2C12, cellule muscolari murine differenziate in coltura. Hanno confrontato cellule senza trattamento, cellule esposte a 1 mmol/L di leucina per 10 minuti e cellule pretrattate con clorochina 2 mg/mL per un'ora prima della leucina. La segnalazione è stata valutata in otto repliche per condizione. La sintesi proteica cellulare è stata valutata con il metodo SUnSET, basato sull'incorporazione di puromicina nelle proteine appena prodotte, in sei repliche per condizione.

4. RISULTATI

Nel muscolo umano, la disponibilità di leucina e fenilalanina nel sangue e nel muscolo è aumentata dopo la bevanda di aminoacidi essenziali in entrambi i gruppi. Non sono emerse differenze fra clorochina e controllo per queste concentrazioni. Ciò indica che l'eventuale effetto del farmaco non dipendeva da una minore comparsa degli aminoacidi misurati nel sangue o nel tessuto muscolare.Un'ora dopo gli aminoacidi, la fosforilazione di mTORC1, S6K1, 4E-BP1 e rpS6 è aumentata rispetto al basale sia nel gruppo controllo sia nel gruppo clorochina. Dopo due ore, alcuni segnali sono rimasti statisticamente elevati rispetto al basale soltanto nel controllo; nel gruppo clorochina, per S6K1 l'aumento mostrava una tendenza ma non raggiungeva la soglia di significatività dichiarata dagli autori, con P=0,07. Tuttavia, non sono state riportate differenze significative fra i gruppi per l'abbondanza totale delle proteine analizzate.La sintesi proteica muscolare non è risultata diversa fra i gruppi in nessun momento, con P>0,05. Dopo gli aminoacidi, la FSR è aumentata rispetto al riposo nel gruppo clorochina, mentre nel controllo vi era una tendenza all'aumento con P=0,06. Lo studio non riporta nel testo disponibile i valori numerici completi della FSR mostrati nella figura. Anche la degradazione proteica muscolare a riposo non è risultata diversa fra i gruppi. La proteolisi dell'intero organismo è diminuita dopo gli aminoacidi nel controllo, ma non nel gruppo clorochina; fra i

gruppi non è stata però rilevata una differenza significativa.Nelle cellule C2C12, la leucina ha aumentato la fosforilazione di mTORC1 e S6K1 rispetto al controllo. Il pretrattamento con clorochina ha abolito questo aumento nelle condizioni sperimentali utilizzate. La clorochina ha inoltre ridotto la sintesi proteica cellulare sia in ambiente ricco di nutrienti sia dopo privazione di nutrienti. Questi risultati mostrano quindi un'inibizione cellulare, ma non dimostrano che la stessa intensità di alterazione lisosomiale sia stata raggiunta nel muscolo umano con la dose somministrata.

5. INTERPRETAZIONE

In termini semplici, lo studio mostra che un segnale molecolare e il risultato finale della produzione proteica non sono la stessa cosa. S6K1 partecipa alla trasmissione del segnale di mTORC1 verso la macchina cellulare che costruisce proteine, ma la quantità di S6K1 fosforilata in un singolo campione non equivale automaticamente alla quantità di proteine costruite dal muscolo nell'intero periodo osservato.Il segmento della catena documentato dalla pubblicazione è: aminoacidi essenziali attivazione di mTORC1 e S6K1 risposta della sintesi proteica muscolare. Nell'uomo, la clorochina non ha separato statisticamente questi passaggi: non ha ridotto in modo significativo né la risposta di S6K1 a un'ora né la sintesi proteica rispetto al controllo. Nelle cellule murine, invece, la clorochina ha ridotto sia la risposta di mTORC1-S6K1 alla leucina sia la sintesi proteica. Il contrasto fra i due modelli suggerisce che dose, distribuzione del farmaco, tipo cellulare e condizioni nutrizionali possono modificare la lettura del meccanismo.Il risultato più pertinente alla narrazione del libro non è che S6K1 sia irrilevante. Al contrario, S6K1 si è attivata insieme agli altri segnali anabolici dopo gli aminoacidi. Il limite è interpretativo: questo studio non dimostra che la fosforilazione di S6K1 costituisca un indicatore quantitativo diretto della sintesi proteica, perché l'intervento farmacologico nell'uomo non ha prodotto una dissociazione significativa fra le due misure e non è stata svolta un'analisi di correlazione individuale. La ricerca rafforza quindi la necessità di considerare S6K1 all'interno di una rete di segnali, non come unico misuratore dell'esito biologico.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma del ruolo della via, distinta dall'uso di S6K1 come semplice indicatore quantitativo, proviene da uno studio crossover randomizzato in otto giovani adulti. Dopo 10 g di aminoacidi essenziali, la sintesi proteica muscolare è aumentata di circa il 60% nel controllo; la somministrazione di rapamicina, un inibitore di mTORC1, ha bloccato l'aumento della sintesi proteica e ha attenuato o bloccato la segnalazione di mTORC1. Questo risultato sostiene direttamente che mTORC1 è necessario per la risposta agli aminoacidi nel muscolo umano. Non stabilisce però che l'intensità della sola fosforilazione di S6K1 misuri in modo lineare l'entità della sintesi proteica [1].Un esperimento metabolico nell'uomo ha testato aminoacidi e quattro livelli di insulina mantenendo elevata la disponibilità di aminoacidi. Triplicare gli aminoacidi con insulina bassa ha raddoppiato la sintesi proteica muscolare, con $P<0,01$. A parità di aminoacidi, aumentare l'insulina ha invece aumentato la fosforilazione di p70S6K, cioè S6K1, ma non ha aumentato ulteriormente la sintesi proteica muscolare. Questa dissociazione è particolarmente pertinente al libro: l'attivazione di S6K1 può accompagnare un ambiente anabolico, senza fornire da sola una lettura quantitativa della sintesi proteica finale [2].Un altro studio randomizzato in 21 giovani uomini e donne ha confrontato 10 g di aminoacidi essenziali da soli oppure associati a 30 g di saccarosio o alanina. Tutti i gruppi hanno mostrato un aumento di S6K1 a 60 minuti. Alcuni segnali di mTORC1 sono risultati più prolungati con carboidrati o alanina, ma le aree sotto la curva della sintesi proteica, della degradazione proteica e del bilancio proteico netto non sono risultate diverse fra i tre gruppi. La maggiore durata di alcuni segnali non si è quindi tradotta in un maggiore effetto anabolico complessivo nell'arco di tre ore [3].Nel complesso, queste ricerche confermano una catena più precisa della formulazione divulgativa: mTORC1 e S6K1 sono parte rilevante della risposta agli aminoacidi, ma la sintesi proteica dipende anche dalla disponibilità dei substrati, dalla durata dello stimolo, da altri fattori della traduzione proteica e dal contesto metabolico. Gli studi sono condotti soprattutto in giovani adulti sani e osservano risposte acute; non consentono di dedurre direttamente gli effetti su massa muscolare, forza o salute nel lungo

periodo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze non indicano che S6K1 sia un marcatore privo di valore. In uno studio su 16 giovani e 16 anziani sani, un esercizio di forza ha aumentato nel gruppo giovane la fosforilazione di mTOR, S6K1 e altre proteine della traduzione, insieme alla sintesi proteica muscolare. Nei giovani, a 24 ore, la fosforilazione di mTOR e S6K1 era positivamente correlata con la sintesi proteica. Questo mostra che, in determinate condizioni, S6K1 può essere associata alla risposta sintetica [4].Nello stesso studio, tuttavia, gli anziani non hanno mostrato né un aumento significativo dei segnali di mTORC1-S6K1 né un aumento della sintesi proteica dopo l'esercizio; inoltre, negli anziani gli autori non hanno osservato una correlazione fra fosforilazione e sintesi proteica. L'evidenza è quindi contestuale, non realmente opposta alla frase del libro: conferma che la relazione può essere presente, ma non è automaticamente costante tra età, stimoli e condizioni fisiologiche. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della revisione dalle pubblicazioni indipendenti impiegate per valutare il passaggio del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Studio randomizzato nell'uomo e studio cellulare	14 giovani adulti sani; miotubi murini C2C12	Gli aminoacidi hanno aumentato S6K1 in entrambi i gruppi umani senza differenza di sintesi proteica fra clorochina e controllo; nelle cellule la clorochina ha ridotto segnalazione e sintesi.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	RCT crossover	8 giovani adulti sani	La rapamicina ha bloccato l'aumento di circa il 60% della sintesi proteica indotto da 10 g di aminoacidi essenziali.	conferma diretta	moderata
[2]	Studio metabolico sperimentale	Uomini giovani sani	Con aminoacidi costanti, l'aumento della fosforilazione di S6K1 indotto dall'insulina non ha aumentato ulteriormente la sintesi proteica muscolare.	conferma diretta	moderata

[3]	RCT a gruppi paralleli	21 giovani uomini e donne	Segnali mTORC1 più prolungati in alcuni gruppi non hanno aumentato l'effetto anabolico complessivo rispetto agli aminoacidi essenziali soli.	conferma diretta	moderata
[4]	Studio sperimentale comparativo	16 giovani e 16 anziani sani dopo esercizio di forza	Nei giovani S6K1 e sintesi proteica sono aumentate e correlate; negli anziani entrambe le risposte erano attenuate e la correlazione non è emersa.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo appropriato l'idea che S6K1 faccia parte della risposta anabolica regolata da mTORC1, ma non permette di usare la sua fosforilazione come misura quantitativa autonoma della sintesi proteica muscolare. La clorochina ha inibito la segnalazione e la sintesi nelle cellule, ma non ha prodotto lo stesso effetto rilevabile nel muscolo umano alla dose utilizzata. Le evidenze indipendenti mostrano che mTORC1 è necessario per la risposta agli aminoacidi e, allo stesso tempo, che l'entità dei segnali molecolari non determina sempre in modo proporzionale l'entità dell'esito funzionale. Il passaggio del libro è quindi moderatamente sostenuto e richiede sempre un'interpretazione dipendente dal contesto biologico.

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. 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] **Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Activation Is Required for the Stimulation of Human Skeletal Muscle Protein Synthesis by Essential Amino Acids1–3**
Dickinson et al., 2011
The Journal of Nutrition
DOI: https://doi.org/10.3945/jn.111.139485

[2] **Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle**
Greenhaff et al., 2008
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.90411.2008

[3] **Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis**
Fry et al., 2011
Skeletal Muscle
DOI: https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-11

[4] **Addition of Carbohydrate or Alanine to an Essential Amino Acid Mixture Does Not Enhance Human Skeletal Muscle Protein Anabolism**
Glynn et al., 2013
The Journal of Nutrition
DOI: https://doi.org/10.3945/jn.112.168203