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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Scylla e Charybdis: inibizione della crescita tramite la via S6K-TSC in Drosophila

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato nel moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*, due geni denominati *scylla* e *charybdis*. Gli autori hanno osservato che questi geni vengono indotti in condizioni di ipossia, cioè di ridotta disponibilità di ossigeno, e che la loro maggiore attività riduce la crescita. Il segnale associato alla sintesi proteica mediato da S6K diminuisce, mentre l'attività di PKB/AKT non cambia nel materiale disponibile.Nel paragrafo 4.6 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui la segnalazione insulinica attraversa AKT, il complesso TSC1/TSC2 e mTORC1. Studi indipendenti in cellule di mammifero confermano che AKT può fosforilare e ridurre l'attività di TSC2, favorendo i segnali a valle di mTORC1. Tuttavia, studi genetici nel moscerino indicano che questa fosforilazione non è indispensabile per la crescita normale. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e dipendente dal modello sperimentale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24438200

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 come un organismo in sviluppo possa coordinare la crescita con la disponibilità di ossigeno. L'ipotesi valutata era che *scylla* e *charybdis*, due geni omologhi del moscerino, agissero come freni della crescita quando l'ossigeno è scarso.La rilevanza per il paragrafo 4.6 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda il tratto della rete che collega AKT, TSC e il segnale di crescita misurato attraverso S6K. S6K è una proteina che favorisce la produzione di componenti cellulari e rappresenta un indicatore dell'attività della via mTORC1. Lo studio colloca Scylla e Charybdis dopo PKB/AKT e prima del complesso TSC, cioè in una posizione compatibile con un controllo del freno esercitato da TSC sulla crescita.La pubblicazione non dimostra direttamente che l'insulina attivi mTORC1 nell'uomo, né dimostra da sola che AKT inibisca TSC1/TSC2 in ogni tessuto. Documenta invece, in *Drosophila*, un segmento della regolazione della crescita: l'ipossia induce due regolatori che riducono il segnale S6K senza ridurre l'attività di PKB/AKT.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract; pertanto, le informazioni non riportate nell'abstract non possono essere ricostruite. Gli autori hanno inizialmente identificato *scylla* e *charybdis* mediante uno screening di sovraespressione EP, una strategia genetica che consente di aumentare l'attività di geni selezionati e di osservare le conseguenze sulla crescita.Lo studio ha confrontato moscerini con perdita simultanea dei due geni e moscerini nei quali veniva aumentata l'attività di uno dei due geni. Sono state inoltre valutate condizioni di ipossia, l'espressione dei geni e l'attività di proteine della via di crescita, in particolare S6K e PKB/AKT. L'analisi genetica e biochimica ha permesso di collocare Scylla e Charybdis tra PKB/AKT e TSC.La numerosità dei gruppi, le concentrazioni di ossigeno, la durata delle esposizioni, i criteri di selezione degli animali, i dettagli degli esperimenti biochimici, le procedure statistiche e i valori di significatività non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini semplici, quando entrambi i geni mancavano, i moscerini tolleravano peggio la riduzione dell'ossigeno e mostravano un lieve eccesso di crescita. Nella direzione opposta, aumentare l'attività di *scylla* oppure di *charybdis* riduceva la crescita. Questi dati indicano che i due geni agiscono normalmente come limitatori della crescita.Il risultato più pertinente al paragrafo del libro riguarda il segnale intracellulare. L'inibizione della crescita era associata a una riduzione dell'attività di S6K, proteina situata a valle della rete mTOR e coinvolta nella sintesi proteica. L'attività di PKB/AKT, invece, non risultava ridotta. Gli autori hanno quindi collocato Scylla e Charybdis a valle di PKB/AKT e a monte di TSC.Questa posizione significa che, nel modello sperimentale, Scylla e Charybdis possono diminuire un segnale di crescita senza spegnere PKB/AKT. Non sono riportati nell'abstract valori assoluti, percentuali di variazione, numerosità, intervalli di confidenza o valori P. Inoltre, l'abstract non riferisce una misura diretta dell'attività di mTORC1.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che la cellula può ridurre i programmi di crescita quando l'ossigeno è limitato. In una semplificazione utile, AKT trasmette segnali favorevoli alla crescita; il complesso TSC1/TSC2 può agire da freno; mTORC1 coordina poi processi come la sintesi proteica, anche attraverso S6K. Lo studio analizzato suggerisce che Scylla e Charybdis intervengano nella zona della rete compresa tra AKT e TSC, contribuendo a ridurre il segnale verso S6K.Il segmento della catena più direttamente documentato è quindi: ipossia induzione di *scylla*/*charybdis* riduzione dell'attività di S6K minore crescita. La collocazione genetica a valle di PKB/AKT e a monte di TSC rende lo studio coerente con la narrazione del libro, ma non equivale alla dimostrazione diretta che AKT inattivi TSC1/TSC2 attraverso l'insulina.Studi indipendenti su cellule di mammifero hanno fornito una base più diretta per questa parte della rete: AKT fosforila TSC2 e ne riduce la funzione inibitoria sulla segnalazione mTOR; mutazioni di siti di fosforilazione di TSC2 possono limitare l'attivazione di S6K1 indotta dalla via PI3K-AKT [1,2]. Il passaggio resta però sensibile al tipo cellulare, alla specie e alle condizioni

sperimentali.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La prima conferma indipendente riguarda precisamente la frase del libro secondo cui AKT inibisce il freno rappresentato da TSC1/TSC2. Inoki e colleghi hanno studiato cellule di mammifero e hanno osservato che TSC2 viene fosforilata direttamente da AKT. La fosforilazione riduceva la stabilità di TSC2 e ne comprometteva l'interazione con TSC1, con aumento della segnalazione mTOR. In parole semplici, un segnale di crescita può indebolire il freno TSC e rendere più facile l'attivazione della via anabolica. È una conferma diretta del segmento AKT inibizione funzionale di TSC2 maggiore segnalazione mTOR, ma proviene da esperimenti cellulari e non da un intervento clinico nell'uomo [1].Una seconda ricerca indipendente ha identificato TSC2 come bersaglio della via PI3K-AKT. Gli autori hanno mostrato che AKT può fosforilare TSC2 sia in provetta sia nelle cellule, e che una forma di TSC2 priva dei principali siti regolati dalla via PI3K impediva l'attivazione di S6K1. Questo dato completa il collegamento tra AKT, TSC2 e S6K: quando TSC2 non può ricevere correttamente il segnale regolatorio, il segnale verso S6K diminuisce [2]. Anche questa è un'evidenza meccanicistica, ottenuta in sistemi cellulari e non una prova che l'intera sequenza determini esiti metabolici o clinici nella popolazione generale.Nel loro insieme, questi studi indipendenti sostengono la direzione della catena descritta nel paragrafo: il segnale insulinico può attraversare PI3K e AKT, ridurre il freno esercitato da TSC2 e favorire l'attività a valle di mTORC1 e S6K. Lo studio originale aggiunge a questa rete il tema dell'adattamento all'ipossia nel moscerino, mostrando che un segnale indotto da poco ossigeno può ridurre S6K senza diminuire PKB/AKT.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'evidenza direttamente pertinente invita alla prudenza nel trasferire il modello lineare AKT TSC2 TORC1 a ogni condizione biologica. In *Drosophila*, Dong e Pan hanno modificato geneticamente i siti di Tsc2 normalmente fosforilati da AKT. Le varianti non fosforilabili e quelle che imitavano la fosforilazione hanno comunque corretto la letalità e i difetti di crescita degli animali privi di Tsc2. Gli autori hanno quindi concluso che Tsc2 non era un bersaglio critico di AKT durante il normale sviluppo del moscerino [3].Questo risultato non nega che AKT possa fosforilare TSC2, né contraddice gli esperimenti cellulari nei mammiferi. Indica però che la necessità funzionale di quel passaggio può cambiare secondo specie, tessuto, fase dello sviluppo e presenza di percorsi regolatori paralleli. Nel contesto del paragrafo del libro, la catena è biologicamente ben fondata come meccanismo di segnalazione, ma non deve essere letta come unica via obbligata della crescita in tutti gli organismi.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dagli studi indipendenti utilizzati per confermare o delimitare il passaggio AKT–TSC–mTOR/S6K.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Genetico e biochimico	Drosophila melanogaster	Scylla e Charybdis indotte dall'ipossia riducono S6K e la crescita; sono collocate tra PKB/AKT e TSC.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare e molecolare	Cellule di mammifero	AKT fosforila e riduce l'attività di TSC2, favorendo la segnalazione mTOR.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e molecolare	Linee cellulari di mammifero	TSC2 è un bersaglio di PI3K-AKT; mutazioni dei siti regolatori di TSC2 riducono l'attivazione di S6K1.	conferma diretta	moderata
[3]	Genetico animale	Drosophila melanogaster	La fosforilazione di Tsc2 da parte di AKT non è risultata critica per sviluppo e crescita normali.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo pertinente il segmento della narrazione relativo al controllo della crescita nella regione compresa tra AKT, TSC e S6K. Nei moscerini, l'ipossia induce Scylla e Charybdis, che riducono il segnale S6K e limitano la crescita senza ridurre PKB/AKT.Le ricerche indipendenti confermano a livello meccanicistico che AKT può ridurre la funzione di TSC2 e favorire i segnali mTOR/S6K. Tuttavia, tale passaggio non appare indispensabile in ogni contesto di sviluppo del moscerino. La formulazione del libro risulta quindi ben sostenuta come schema biologico generale, ma richiede prudenza quando viene estesa a tutti i tessuti, organismi o esiti clinici.

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] **TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling**
Inoki et al., 2002
Nature Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1038/ncb839

[2] **Identification of the Tuberous Sclerosis Complex-2 Tumor Suppressor Gene Product Tuberin as a Target of the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Pathway**
Manning et al., 2002
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00568-3

[3] **Tsc2 is not a critical target of Akt during normal Drosophila development**
Dong et al., 2004
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1240504