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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il soppressore tumorale TSC1-2 controlla la segnalazione insulina-PI3K mediante la regolazione delle proteine IRS - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come la perdita del complesso TSC1-TSC2, regolatore fisiologico della crescita cellulare, modifichi la risposta a insulina e IGF-1 in fibroblasti embrionali murini. Gli autori hanno osservato che l'assenza di TSC2 mantiene eccessivamente attiva la via mTOR-S6K e riduce sia la quantità sia la capacità funzionale delle proteine IRS, indispensabili per trasferire il segnale dal recettore insulinico alla PI3K.Questa evidenza contribuisce alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: un feedback fisiologico mediato da S6K1 può diventare sfavorevole quando rimane persistentemente attivo. Studi indipendenti confermano il collegamento in cellule, modelli animali e volontari sani esposti sperimentalmente a elevate concentrazioni di aminoacidi. Tuttavia, una ricerca genetica nel topo indica che il singolo sito IRS-1 Ser302 non basta a spiegare da solo l'insulino-resistenza. Il modello generale è quindi ben sostenuto a livello meccanicistico, ma non ogni dettaglio molecolare è universalmente valido in tutti i tessuti.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24335045

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 complesso TSC1-TSC2 partecipi soltanto al controllo della crescita cellulare oppure sia necessario anche perché insulina e fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) attivino correttamente PI3K, una proteina che trasmette all'interno della cellula segnali metabolici e di sopravvivenza. L'ipotesi era che la perdita di TSC2 aumentasse stabilmente l'attività di S6K e, attraverso questo aumento, rendesse meno efficaci le proteine IRS-1 e IRS-2, cioè gli adattatori che collegano il recettore insulinico a PI3K.Lo studio è pertinente ai paragrafi 4.8 e 14.10 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta il segmento cellulare della catena: perdita di controllo di TSC1-TSC2 eccesso di segnale mTOR-S6K riduzione della funzione di IRS minore attivazione di PI3K e AKT. Non valuta persone con diabete di tipo 2 e non misura direttamente la sensibilità insulinica dell'intero organismo. Dimostra invece, in un modello cellulare murino, che l'iperattivazione persistente di questa via può ostacolare il passaggio iniziale del segnale insulinico.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno confrontato fibroblasti embrionali di topo (MEF, cellule ottenute da embrioni murini) con TSC2 funzionante e MEF privi di TSC2. Hanno inoltre reintrodotto nelle cellule prive di TSC2 una copia normale del gene oppure una variante patologica, creando confronti geneticamente molto ravvicinati. Le cellule sono state private del siero e poi esposte per 10 minuti a insulina, IGF-1 o fattore di crescita epidermico (EGF).La risposta della via insulinica è stata valutata misurando l'attività di PI3K, il lipide di segnalazione PIP3 e la fosforilazione di AKT/PKB e GSK3. La fosforilazione è una modifica chimica che può accendere o spegnere la funzione di una proteina. Per studiare IRS-1 e IRS-2 sono stati usati microarray, Northern blot, PCR quantitativa, Western blot, immunoprecipitazione e saggi di legame proteina-proteina. Gli autori hanno inibito mTOR con rapamicina a 20 nM, silenziato S6K1 e S6K2 mediante piccoli RNA interferenti e aumentato artificialmente l'espressione di IRS-1 o IRS-2.Per verificare effetti funzionali sono stati condotti saggi di chemiotassi, cioè migrazione cellulare diretta da un segnale, e di sopravvivenza dopo sottrazione del siero. Molte misure sono state ripetute in triplicato; alcuni esperimenti riportano tre esperimenti indipendenti. Il numero totale di linee cellulari biologicamente indipendenti e il piano statistico complessivo non sono riportati in modo sistematico nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è stato che le cellule prive di TSC2 rispondevano poco a insulina e IGF-1, pur conservando una risposta marcata a EGF. In altre parole, il difetto non era una generica incapacità della cellula di ricevere segnali di crescita: riguardava selettivamente il collegamento che normalmente passa attraverso IRS e PI3K. Dopo stimolazione con IGF-1, i MEF privi di TSC2 non aumentavano l'attività di PI3K né il PIP3, mentre la produzione di PIP3 indotta da EGF rimaneva simile a quella delle cellule di controllo.Le cellule senza TSC2 mostravano una riduzione dell'RNA messaggero e della proteina IRS-1, senza una diminuzione rilevata di IRS-2, del recettore insulinico o del recettore per IGF-1. La rapamicina per circa 24 ore ripristinava l'abbondanza di RNA messaggero di IRS-1; l'aggiunta di actinomicina D, che blocca la trascrizione dei geni, annullava questo recupero. Il silenziamento di S6K1 oppure di S6K2 aumentava nuovamente l'RNA di IRS-1, suggerendo che entrambe le chinasi contribuiscano alla repressione della sua produzione.Un effetto più rapido riguardava la funzione della proteina già presente. Nelle cellule prive di TSC2, IRS-1 e IRS-2 mostravano un profilo compatibile con una maggiore fosforilazione. Dopo un'ora di rapamicina, prima che aumentasse sensibilmente la quantità di IRS-1, miglioravano la fosforilazione su tirosina di IRS-1 e il suo legame con la subunità p85 di PI3K. Parallelamente, AKT recuperava solo in parte l'attivazione; dopo 24 ore di rapamicina il recupero risultava completo nel modello sperimentale.Gli esperimenti biochimici hanno indicato che S6K può fosforilare IRS-1 sul residuo Ser302 murino. La fosforilazione di questo sito era aumentata nelle cellule prive di TSC2, diminuiva con rapamicina e si riduceva soprattutto dopo silenziamento di S6K1. In vitro, la fosforilazione del dominio di IRS-1 che interagisce con il recettore insulinico riduceva il

legame con il recettore attivato. Questo dimostra un possibile meccanismo diretto di riduzione della funzione di IRS-1, ma un saggio in vitro non prova da solo che lo stesso singolo sito sia decisivo in tutti i tessuti di un organismo.Infine, le cellule TSC2-negative mostravano una minore migrazione verso IGF-1 e traevano scarso beneficio dall'IGF-1 durante la privazione di siero. Un pretrattamento prolungato con rapamicina ripristinava la migrazione indotta da IGF-1. Questi dati collegano la ridotta attivazione di PI3K-AKT a conseguenze cellulari misurabili, senza dimostrare direttamente una malattia metabolica nell'uomo.

5. INTERPRETAZIONE

In termini semplici, lo studio descrive un freno automatico del segnale insulinico. Quando mTOR-S6K rimane molto attiva, IRS-1 diventa meno disponibile e meno capace di agganciarsi al recettore insulinico. Di conseguenza PI3K produce meno PIP3 e AKT viene attivata meno efficacemente. Il recettore può quindi essere presente e legare l'insulina, ma il messaggio viene trasmesso con minore efficienza.Il segmento direttamente documentato è: iperattivazione indotta dalla perdita di TSC2 maggiore attività di S6K riduzione della trascrizione di IRS-1 e fosforilazione inibitoria di IRS-1/IRS-2 minore segnale IRS-PI3K-AKT. Questo corrisponde al passaggio dei paragrafi del libro che attribuisce a S6K1 un controllo negativo sia acuto, mediante fosforilazione, sia più prolungato, mediante diminuzione della disponibilità di IRS.Il significato per l'insulino-resistenza deve però essere delimitato. TSC2 è stato eliminato geneticamente nei fibroblasti embrionali murini, una condizione sperimentale più estrema della comune esposizione cronica a nutrienti nell'uomo. Inoltre, la rapamicina è utile per interrogare il pathway, ma non dimostra che l'inibizione farmacologica cronica di mTORC1 migliori necessariamente il metabolismo umano: mTOR interviene anche in altri processi e gli effetti possono variare fra tessuti e durata del trattamento.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma nell'uomo proviene da uno studio crossover condotto in sette uomini sani, sottoposti in ordine casuale ad infusione di aminoacidi oppure soluzione salina durante clamp con insulina. L'aumento degli aminoacidi ha amplificato l'attivazione muscolare di S6K1 indotta dall'insulina, da circa 1,9 a circa 3,7 volte rispetto al basale. Nello stesso contesto sono aumentate le fosforilazioni inibitorie di IRS-1 e si è ridotta l'attività di PI3K associata a IRS-1. La scomparsa del glucosio dall'intero organismo è risultata circa il 33% più bassa durante l'infusione di aminoacidi, 50 ± 4 contro 75 ± 6 micromoli per chilogrammo al minuto, indicando una minore risposta insulinica. Il dato conferma nell'uomo il collegamento nutriente S6K1 IRS-1/PI3K, ma il campione piccolo e l'esposizione acuta non equivalgono al diabete di tipo 2 cronico [1].Un secondo studio cellulare indipendente ha verificato specificamente la parte quantitativa del modello. In cellule di mammifero prive di TSC1 o TSC2, oppure con Rheb espresso in eccesso, l'attivazione continua dell'asse Rheb-mTOR-S6K ha ridotto IRS-1 e IRS-2. Per questo motivo insulina e IGF-1 non riuscivano più ad attivare AKT, mentre un segnale indipendente dalle proteine IRS, attivato dal PDGF, restava efficace. Questo rafforza l'interpretazione che il difetto sia localizzato soprattutto fra recettore e PI3K, non in ogni componente della cellula. Rimane una conferma meccanicistica ottenuta in colture cellulari, non una dimostrazione clinica [2].Un modello animale ha aggiunto coerenza fisiopatologica. Topi privi di S6K1 risultavano protetti dall'obesità correlata all'età e alla dieta ricca di grassi e mantenevano una maggiore sensibilità all'insulina rispetto ai controlli. Nei topi normali sottoposti a dieta ricca di grassi, e in due modelli genetici di obesità, aumentavano attività di S6K1 e fosforilazione di IRS-1 ai siti Ser307 e Ser636/639; questi aumenti non comparivano nei topi privi di S6K1. Il lavoro sostiene quindi che S6K1 contribuisca causalmente al feedback negativo su IRS-1 nel topo, ma le modificazioni metaboliche globali degli animali knockout impediscono di attribuire ogni effetto ad un singolo meccanismo cellulare [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante evidenza di contesto riguarda il residuo Ser302 di IRS-1, identificato nello studio originale come possibile bersaglio di S6K1. In topi geneticamente modificati affinché IRS-1 non potesse essere fosforilata in Ser302, l'omeostasi del glucosio e la segnalazione insulinica muscolare erano simili a

quelle dei controlli. Inoltre, la delezione acuta di Tsc1 nel fegato riduceva moderatamente l'associazione IRS-1/PI3K e la fosforilazione di AKT, ma non causava intolleranza al glucosio né iperinsulinemia. Gli autori hanno quindi concluso che, nel fegato murino, mTORC1-S6K può influenzare AKT anche tramite meccanismi in larga parte indipendenti da IRS-1 Ser302 [4].Questa evidenza non smentisce il circuito generale mTOR-S6K-IRS osservato nello studio originale. Indica però che Ser302 non è necessariamente il determinante unico, o dominante, della sensibilità insulinica fisiologica. Il feedback può dipendere dalla combinazione di più siti di fosforilazione, dalla quantità totale di IRS-1 e IRS-2, dal tessuto esaminato, dalla durata dell'attivazione di mTORC1 e da altre vie di segnalazione. Pertanto, non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto alla direzione generale del feedback negativo; è invece presente una discordanza rilevante sulla centralità universale del singolo sito Ser302.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio cellulare oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti che confermano o delimitano la stessa narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e molecolare	Fibroblasti embrionali murini con o senza TSC2	La perdita di TSC2 aumenta il segnale mTOR-S6K, riduce IRS-1 e compromette l'attivazione insulinica di PI3K e AKT.	conferma diretta	moderata
[1]	Intervento metabolico crossover nell'uomo	Sette uomini sani sottoposti a infusione di aminoacidi o salina	Gli aminoacidi aumentano S6K1 e fosforilazioni inibitorie di IRS-1, riducono PI3K e riducono del 33% la scomparsa del glucosio.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e molecolare	Cellule di mammifero prive di TSC1 o TSC2 oppure con Rheb sovraespresso	L'attivazione costitutiva Rheb-mTOR-S6K riduce IRS-1 e IRS-2 e blocca l'attivazione di AKT da insulina e IGF-1.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale genetico	Topi S6K1 knockout e modelli murini di obesità	L'assenza di S6K1 preserva la sensibilità insulinica e impedisce l'aumento di alcune fosforilazioni inibitorie di IRS-1.	conferma indiretta	moderata

[4]	Animale genetico e cellule primarie	Topi knock-in IRS-1 Ser302A, fegato e epatociti murini	Il blocco di Ser302 non modifica sensibilità insulinica fisiologica; gli effetti epatici di Tsc1 non dipendono principalmente da questo sito.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato fornisce una dimostrazione cellulare ben strutturata del fatto che l'iperattivazione di mTOR-S6K può indebolire la segnalazione dell'insulina agendo sulle proteine IRS. Il meccanismo comprende un effetto rapido sulla funzione di IRS-1 ed un effetto più lento sulla sua disponibilità.

Le evidenze indipendenti confermano la stessa direzione del fenomeno in modelli cellulari, animali e in un piccolo esperimento metabolico nell'uomo. Il collegamento fra attivazione persistente di S6K1, ridotta funzione IRS-PI3K e minore risposta insulinica è quindi ben sostenuto. Resta invece necessario distinguere il circuito generale dai singoli siti di fosforilazione e dalle possibili differenze fra fegato, muscolo, tessuto adiposo e contesti 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] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[2] **Inappropriate Activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K Cassette Induces IRS1/2 Depletion, Insulin Resistance, and Cell Survival Deficiencies**
Shah et al., 2004
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.08.026

[3] **Serine 302 Phosphorylation of Mouse Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) Is Dispensable for Normal Insulin Signaling and Feedback Regulation by Hepatic S6 Kinase**
Copps et al., 2016
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M116.714915

[4] **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