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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il trattamento con ossigeno iperbarico aumenta la proliferazione delle cellule staminali intestinali attraverso la via di segnalazione mTORC1/S6K1 in Mus musculus - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24307650

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'ossigenoterapia iperbarica, cioè la somministrazione di ossigeno puro ad alta pressione, possa modificare il comportamento delle cellule staminali intestinali nei topi. Dopo venti sedute, gli autori hanno osservato un aumento delle cellule in proliferazione nelle cripte intestinali, insieme a modificazioni compatibili con un maggiore coinvolgimento della via mTORC1/S6K1. Non sono emerse differenze nell'attività di due enzimi usati come indicatori indiretti del metabolismo ossidativo.Nella narrazione de “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui l'asse mTORC1-S6K1 può favorire la proliferazione attraverso programmi biosintetici, non attraverso un semplice aumento della produzione energetica. Studi indipendenti nei modelli murini confermano che l'attivazione di mTORC1 e di S6K1 nelle cellule staminali intestinali può aumentare sintesi proteica e attività rigenerativa. Tuttavia, altre ricerche mostrano che l'effetto della via varia tra cellule staminali attive, cellule staminali di riserva e cellule di supporto della cripta. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e non dimostra un effetto clinico dell'ossigenoterapia iperbarica nell'uomo sano.

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 l'ossigenoterapia iperbarica potesse aumentare la proliferazione delle cellule staminali intestinali e se questo effetto fosse associato alla via mTORC1/S6K1. mTORC1 è un complesso proteico che integra informazioni su nutrienti, fattori di crescita e condizioni ambientali; S6K1 è una proteina bersaglio a valle che contribuisce ad aumentare la produzione di proteine necessarie alla crescita cellulare.La rilevanza per il paragrafo 4.7 consiste nel fatto che lo studio esamina, in un tessuto a rapido rinnovamento, il collegamento tra segnali della via mTORC1/S6K1 e proliferazione cellulare. Nella narrazione de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione è utilizzata per sostenere che l'attivazione selettiva di questo asse possa favorire una risposta proliferativa senza che essa sia spiegata semplicemente da un aumento della produzione energetica.Lo studio può mostrare associazioni sperimentali nel duodeno di topi maschi giovani sottoposti ad uno specifico protocollo di esposizione. Non può stabilire che lo stesso effetto avvenga nell'intestino umano, che migliori una malattia intestinale o che l'aumento della proliferazione sia sempre benefico. Inoltre, l'espressione di geni della via e la fosforilazione di S6K1 sono indicatori biologici importanti, ma non costituiscono da soli una misura completa della sintesi proteica o della rigenerazione funzionale del tessuto.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno dichiarato di avere utilizzato 46 topi maschi BALB/c di tre mesi. Tuttavia, i gruppi sperimentali descritti nel testo comprendono complessivamente 40 animali: quattro gruppi di cinque animali per confrontare controllo e ossigenoterapia iperbarica per 10 o 20 giorni, più quattro gruppi di cinque animali per l'esperimento con rapamicina. La discrepanza numerica non viene chiarita nel materiale disponibile.Ogni seduta prevedeva ossigeno al 100%, pressione di 2 atmosfere assolute e durata totale di 90 minuti: 15 minuti di compressione, 60 minuti alla pressione stabilita e 15 minuti di decompressione. Gli animali hanno ricevuto 10 oppure 20 sedute giornaliere. Nei gruppi farmacologici, la rapamicina, farmaco che inibisce mTORC1, è stata somministrata per via intraperitoneale a 2 mg/kg a giorni alterni per 20 giorni; il gruppo di confronto ha ricevuto DMSO, il veicolo del farmaco.Un'ora dopo l'ultima seduta, gli animali hanno ricevuto bromodeossiuridina, o BrdU, una molecola che si incorpora nel DNA delle cellule in divisione. Nel duodeno, gli autori hanno misurato le cellule BrdU-positive per cripta e la loro co-localizzazione con Olfm4, un marcatore delle cellule staminali intestinali. Hanno inoltre eseguito immunoistochimica e immunofluorescenza, PCR quantitativa per misurare l'espressione di geni, western blot per rilevare S6K1 fosforilata e saggi enzimatici per citrato sintasi e citocromo c ossidasi.Le analisi statistiche hanno incluso test di permutazione e test di Kolmogorov-Smirnov per confrontare la distribuzione delle cellule proliferanti. Per alcuni esperimenti sono riportati campioni di tre, quattro o cinque animali per gruppo. Non sono riportati dati di follow-up a lungo termine, misure dirette della sintesi proteica globale, test funzionali di rigenerazione intestinale dopo lesione o misure dirette del consumo di ossigeno cellulare.

4. RISULTATI

Il risultato principale è stato un aumento della proliferazione nelle cripte del duodeno dopo 20 giorni di trattamento, non dopo 10 giorni. Le cripte sono piccole strutture alla base della mucosa intestinale dove risiedono cellule staminali e cellule progenitrici. Il numero di cellule BrdU-positive per cripta era maggiore nel gruppo trattato per 20 giorni rispetto al controllo, con significatività riportata dagli autori come $P<0,05$ e cinque animali per gruppo.La co-localizzazione di BrdU con Olfm4 ha indicato che una parte delle cellule che entravano in divisione era costituita da cellule staminali intestinali. Gli autori hanno anche osservato un aumento del numero totale di cellule nella cripta e di cellule BrdU-positive non identificate da Olfm4. Perciò il trattamento potrebbe avere coinvolto anche cellule progenitrici o altre popolazioni staminali, ma questa attribuzione non è stata dimostrata direttamente.Per quanto riguarda il meccanismo, dopo 20 sedute sono aumentati i livelli di RNA messaggero di Mtor, Skar, Eef2 e della proteina ribosomiale S6; i valori P riportati erano rispettivamente 0,02, 0,02, 0,01 e inferiori a 0,05, con

cinque animali per gruppo. In termini semplici, questi risultati sono coerenti con una maggiore attivazione di un programma che favorisce la produzione di proteine e la crescita cellulare. Non sono invece emerse differenze significative per Eif4e, associato a un altro ramo di mTORC1, né per Foxo1, usato dagli autori come indicatore del ramo mTORC2/SGK1.Nel confronto con rapamicina, il farmaco ha ridotto la fosforilazione di S6K1, cioè la forma attivata della proteina. La combinazione di rapamicina e ossigenoterapia iperbarica ha mostrato presenza di S6K1 fosforilata, senza differenze significative rispetto ai gruppi con DMSO. Tuttavia, l'associazione fra trattamento iperbarico e attivazione dell'asse mTORC1/S6K1 si fonda soprattutto su espressione genica e su questo esperimento farmacologico, non su una quantificazione completa della fosforilazione di tutti i nodi della via nei soli animali trattati con ossigeno.Infine, non sono state rilevate differenze significative nell'attività di citrato sintasi o citocromo c ossidasi, due enzimi collegati al metabolismo ossidativo, in campioni di tre animali per gruppo. Ciò indica che il trattamento non ha modificato questi due indicatori nel tessuto duodenale analizzato. Non dimostra però l'assenza di ogni cambiamento nel metabolismo energetico, perché la produzione di energia cellulare può essere regolata anche da altri enzimi, substrati e processi non misurati.

5. INTERPRETAZIONE

Per il lettore non specialista, il dato centrale è che nel modello murino l'aumento della disponibilità di ossigeno non è stato accompagnato da un aumento misurabile di due enzimi energetici, mentre è stato accompagnato da una maggiore proliferazione delle cellule della cripta e da segnali compatibili con il coinvolgimento di mTORC1/S6K1. Questo rende biologicamente plausibile l'interpretazione secondo cui la risposta proliferativa dipenda soprattutto da programmi di costruzione cellulare, compresa la sintesi proteica, piuttosto che da una semplice accelerazione della produzione di energia.Il segmento della catena documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è: esposizione iperbarica modulazione dell'asse mTORC1/S6K1 aumento della proliferazione nelle cripte intestinali. L'assenza di variazioni di citrato sintasi e citocromo c ossidasi aggiunge un elemento coerente con la frase del libro, ma non permette di concludere che l'energia non abbia alcun ruolo nella risposta cellulare.La forza dell'inferenza è limitata dal modello animale, dalle piccole numerosità e dal fatto che l'aumento di RNA messaggero non equivale necessariamente a un aumento dell'attività proteica. Inoltre, mTORC1 e S6K1 hanno effetti dipendenti dal tipo di cellula, dalla durata dell'attivazione, dalla disponibilità di nutrienti e dalla presenza di danno tissutale. Lo studio sostiene quindi un passaggio meccanicistico specifico della narrazione, non una regola generale secondo cui attivare mTORC1/S6K1 favorisca sempre la salute intestinale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta del passaggio mTORC1/S6K1 sintesi proteica aumento delle cellule staminali intestinali proviene da un esperimento indipendente di restrizione calorica nei topi. Igarashi e Guarente hanno osservato che, nelle cellule staminali intestinali, SIRT1 favoriva la deacetilazione di S6K1 e ne aumentava la fosforilazione da parte di mTORC1. Questo incremento era associato a maggiore sintesi proteica e ad un aumento del numero di cellule staminali intestinali. La rapamicina aboliva l'espansione osservata in quel modello [1]. Lo studio non riguarda l'ossigenoterapia iperbarica, ma conferma il collegamento biologico centrale del paragrafo: S6K1 attivata a valle di mTORC1 può tradursi in un programma biosintetico e proliferativo.Un secondo studio murino ha mostrato che il ritorno all'alimentazione dopo un digiuno breve aumentava la proliferazione delle cellule staminali intestinali Lgr5-positive e la loro capacità rigenerativa. Gli autori hanno attribuito questo effetto a una forte induzione di mTORC1, che aumentava la sintesi proteica attraverso il metabolismo delle poliammine; l'inibizione di mTORC1, della produzione di poliammine o della sintesi proteica eliminava l'effetto rigenerativo [2]. Questa evidenza è indipendente e rafforza la sequenza mTORC1 aumento della sintesi proteica maggiore attività delle cellule staminali. Il limite rilevante è che il modello era il rialimentarsi dopo digiuno, non l'esposizione a ossigeno iperbarico; inoltre, la stessa proliferazione è stata associata a un aumento della tumorigenicità in topi predisposti.Per l'evento più a monte, cioè la possibilità che l'ossigenoterapia iperbarica sia associata a maggiore

attività proliferativa nella mucosa intestinale, una piccola serie prospettica in pazienti con colite ulcerosa refrattaria ha riportato, dopo trattamento iperbarico, un aumento significativo dell'indice di marcatura per PCNA nelle cellule CD44-positive della mucosa colica, insieme a miglioramento clinico e istologico [3]. PCNA è un indicatore di cellule impegnate nel ciclo cellulare e CD44 può identificare popolazioni della cripta, ma non equivale al marcatore Olfm4 usato nello studio murino. Inoltre, la serie non aveva gruppo di controllo e non ha misurato mTORC1 o S6K1. Perciò offre solo una conferma indiretta e preliminare della relazione tra trattamento iperbarico e attività proliferativa nella mucosa umana.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante evidenza di contesto deriva da uno studio sulle cellule staminali intestinali di riserva, cioè cellule meno attive che possono contribuire alla rigenerazione dopo un danno. In questo modello murino, la restrizione calorica riduceva mTORC1 nelle cellule staminali di riserva e le proteggeva dal danno al DNA; al contrario, la stimolazione di mTORC1 aumentava la loro sensibilità alle radiazioni e comprometteva la rigenerazione dopo lesione [4].Questo risultato non nega che l'attivazione di mTORC1/S6K1 possa sostenere proliferazione e sintesi proteica nelle cellule staminali attive. Mostra però che l'effetto biologico non è unico: può variare secondo la popolazione cellulare, il momento della risposta e la presenza di stress o lesione. In particolare, ciò che favorisce una rapida espansione in cellule staminali attive può non proteggere una popolazione di riserva esposta a danno genomico.Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che testino lo stesso protocollo di ossigenoterapia iperbarica, lo stesso distretto duodenale e lo stesso asse mTORC1/S6K1 in un modello indipendente; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio originale dalle pubblicazioni indipendenti e mostra che la convergenza riguarda soprattutto il meccanismo biologico, non un effetto clinico generale dell'ossigenoterapia iperbarica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale sperimentale	Topi BALB/c maschi, duodeno	Venti sedute iperbariche hanno aumentato la proliferazione nelle cripte e segnali compatibili con mTORC1/S6K1, senza variazioni di citrato sintasi e citocromo c ossidasi.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale, cellule intestinali e organoidi	Cellule staminali intestinali e cellule di Paneth di topo	mTORC1 e S6K1 hanno aumentato sintesi proteica e numero di cellule staminali intestinali durante restrizione calorica.	conferma diretta	moderata

[2]	Animale e organoidi	Cellule staminali intestinali Lgr5-positive di topo dopo digiuno e rialimentazione	L'induzione di mTORC1 ha aumentato sintesi proteica, proliferazione e capacità rigenerativa; l'inibizione della via ha abolito l'effetto.	conferma diretta	moderata
[3]	Osservazionale prospettico senza controllo	Pazienti con colite ulcerosa refrattaria	Dopo ossigenoterapia iperbarica sono aumentati i segnali proliferativi nelle cellule CD44-positive della mucosa colica.	conferma indiretta	preliminare
[4]	Animale, genetico e farmacologico	Cellule staminali intestinali di riserva di topo	La riduzione di mTORC1 ha protetto le cellule di riserva dal danno; la sua stimolazione ha aumentato la vulnerabilità alle radiazioni.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato fornisce un'evidenza sperimentale murina secondo cui venti sedute di ossigenoterapia iperbarica aumentano la proliferazione nelle cripte intestinali e modificano indicatori dell'asse mTORC1/S6K1. Il risultato è coerente con l'idea che S6K1 partecipi a programmi biosintetici capaci di sostenere crescita e divisione cellulare.Le ricerche indipendenti confermano in modo convincente, nei modelli murini, che mTORC1 e S6K1 possono aumentare sintesi proteica e attività delle cellule staminali intestinali. Tuttavia, il significato della via dipende dalla popolazione cellulare e dalla situazione biologica: la sua attivazione non è automaticamente favorevole durante danno tissutale o in ogni contesto rigenerativo.La narrazione del libro è quindi sostenuta a livello meccanicistico. Rimangono necessarie validazioni indipendenti dell'effetto dell'ossigenoterapia iperbarica sul pathway mTORC1/S6K1 nell'intestino umano, con studi controllati che misurino sia la proliferazione sia gli esiti clinicamente rilevanti.

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. 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] **mTORC1 and SIRT1 Cooperate to Foster Expansion of Gut Adult Stem Cells during Calorie Restriction**
Igarashi et al., 2016
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.044

[2] **Short-term post-fast refeeding enhances intestinal stemness via polyamines**
Imada et al., 2024
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-024-07840-z

[3] **Hyperbaric oxygen therapy stimulates colonic stem cells and induces mucosal healing in patients with refractory ulcerative colitis: a prospective case series**
Bekheit et al., 2016
BMJ Open Gastroenterology
DOI: https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000082

[4] **Calorie Restriction Governs Intestinal Epithelial Regeneration through Cell-Autonomous Regulation of mTORC1 in Reserve Stem Cells**
Yousefi et al., 2018
Stem Cell Reports
DOI: https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.01.026