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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Attivazione TSC/Rheb/mTOR/S6K, insulino-resistenza e deplezione di IRS1/2

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se un'attivazione costante della via TSC/Rheb/mTOR/S6K fosse sufficiente a ridurre la risposta cellulare all'insulina. Nei modelli cellulari descritti nell'abstract, la perdita di TSC1 o TSC2 oppure l'aumento artificiale di Rheb hanno determinato una riduzione delle proteine IRS1 e IRS2, necessarie per trasferire il segnale dal recettore insulinico alla PI3K. Di conseguenza, l'insulina e IGF-I non riuscivano più ad attivare adeguatamente AKT, proteina importante per le risposte metaboliche e di sopravvivenza cellulare.La ricerca contribuisce alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta un segmento preciso della catena: l'iperattivazione di mTOR/S6K può impoverire la cellula di IRS e interrompere il collegamento tra recettore insulinico, PI3K e AKT. Evidenze indipendenti confermano il feedback negativo in cellule, animali e, per alcuni passaggi, nel muscolo umano. Rimane tuttavia necessario distinguere questo meccanismo sperimentale dalle conseguenze cliniche nell'obesità, nel diabete e nelle malattie neurodegenerative.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446331

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'attivazione persistente della cascata formata da TSC, Rheb, mTOR e S6K fosse da sola capace di rendere le cellule resistenti all'insulina. TSC1 e TSC2 formano un complesso che normalmente limita Rheb, una proteina che favorisce l'attivazione di mTOR. mTOR, a sua volta, attiva S6K, una chinasi (enzima che modifica altre proteine aggiungendo gruppi fosfato) coinvolta nella crescita e nella sintesi proteica.L'ipotesi degli autori era che l'iperattivazione di questa via non producesse soltanto segnali di crescita, ma attivasse anche un freno interno alla trasmissione del segnale insulinico. Il punto centrale è IRS1 e IRS2, proteine adattatrici che ricevono il segnale dal recettore dell'insulina e lo trasferiscono alla PI3K (fosfoinositide 3-chinasi), da cui dipende anche l'attivazione di AKT.Questa è la ragione della pertinenza rispetto ai paragrafi 4.8, 14.10 e 15.9 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: la pubblicazione documenta che la perdita del controllo esercitato da TSC1/TSC2 può ridurre IRS1/2 e rendere inefficiente il tratto della cascata compreso tra il recettore insulinico e AKT. Lo studio può quindi dimostrare un meccanismo cellulare selettivo. Non può invece stabilire, da solo, quanto questo meccanismo spieghi l'insulino-resistenza nell'intero organismo umano, né dimostrare un ruolo diretto nella malattia di Alzheimer.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

È disponibile soltanto l'abstract della pubblicazione. Gli autori hanno confrontato cellule con perdita genetica di TSC1 o TSC2 con modelli nei quali Rheb veniva espresso artificialmente. Hanno inoltre valutato la capacità di segnali dipendenti da IRS, cioè insulina e IGF-I (fattore di crescita insulino-simile 1), di attivare AKT; come confronto hanno utilizzato PDGF, un fattore di crescita che può attivare AKT attraverso percorsi non dipendenti da IRS.L'abstract indica che sono stati misurati i livelli di IRS1 e IRS2, l'attivazione di AKT e la risposta antiapoptotica indotta da IGF-I o PDGF. L'apoptosi è una forma regolata di morte cellulare. Il numero di esperimenti, le linee cellulari impiegate, i criteri di selezione, i tempi di esposizione, le concentrazioni dei trattamenti, i dettagli delle tecniche di laboratorio, le analisi statistiche e i valori numerici non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che la perdita di TSC1 o TSC2, oppure l'espressione aumentata di Rheb, è stata sufficiente a produrre insulino-resistenza cellulare. In termini semplici, le cellule continuavano a possedere il recettore dell'insulina, ma trasmettevano molto meno efficacemente il suo messaggio verso l'interno.Secondo l'abstract, l'attivazione costitutiva, cioè continua e non più regolata, dell'asse Rheb/mTOR/S6K ha ridotto IRS1 e IRS2. Poiché queste proteine diventavano limitanti, diminuiva la trasmissione del segnale dal recettore insulinico alla PI3K. A valle della PI3K, AKT risultava completamente refrattaria all'attivazione indotta da insulina o IGF-I nelle cellule prive di TSC1 o TSC2. Al contrario, AKT poteva ancora essere attivata da PDGF, che non richiede IRS per trasmettere il proprio segnale.Questo confronto è particolarmente informativo: indica che AKT non era necessariamente assente o inutilizzabile, ma che il difetto era localizzato a monte, nel collegamento dipendente da IRS tra recettore insulinico e PI3K. Inoltre, nelle cellule senza TSC2 il programma antiapoptotico indotto da IGF-I era gravemente compromesso, mentre quello indotto da PDGF non lo era. L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali, intervalli di confidenza o valori P; tali dati sono quindi non riportati nel materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che una via normalmente utile per coordinare disponibilità di nutrienti e crescita può, se mantenuta costantemente attiva, indebolire lo stesso segnale insulinico che contribuisce a regolarla. In una semplificazione utile, mTOR/S6K funziona anche come un freno: quando il freno è transitorio contribuisce all'equilibrio; quando resta inserito troppo a lungo, limita la risposta all'insulina.Il segmento documentato dallo studio analizzato è TSC1/TSC2 inattivo oppure Rheb aumentato iperattivazione Rheb/mTOR/S6K riduzione di IRS1/2 minore segnale IRS-dipendente verso PI3K e AKT. Questo corrisponde direttamente al passaggio dei paragrafi del libro relativo alla perdita delle proteine IRS e alla selettiva compromissione dell'attivazione di

AKT da parte dell'insulina.Il materiale disponibile non consente però di verificare nel dettaglio alcuni elementi aggiuntivi riportati nel libro, quali il recupero dei livelli di IRS1/2 con rapamicina, la riduzione degli mRNA di IRS o la sovraespressione sperimentale di IRS1. Questi aspetti non devono essere attribuiti con certezza allo studio analizzato sulla sola base dell'abstract disponibile. Inoltre, la dimostrazione riguarda modelli cellulari: non equivale alla prova che ogni forma di insulino-resistenza umana è influenzata principalmente da questo unico circuito.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma molto vicina al meccanismo descritto proviene da uno studio cellulare indipendente sul complesso TSC1/TSC2. Gli autori hanno mostrato che TSC1/TSC2 favorisce il segnale insulinico verso PI3K reprimendo un feedback negativo proveniente da mTOR/S6K verso IRS1. In altre parole, quando viene meno il controllo di TSC1/TSC2, il segnale di crescita può ridurre la disponibilità o la funzionalità dell'adattatore IRS e indebolire la comunicazione tra recettore insulinico e PI3K. Il modello è sperimentale e cellulare, ma conferma direttamente il passaggio molecolare centrale della narrazione [1].Un secondo studio ha identificato un sito specifico di IRS1, la serina 1101, che può essere fosforilata direttamente da S6K1. La fosforilazione è una modifica chimica che può cambiare l'attività di una proteina. In cellule e in topi nutriti con dieta ricca di grassi, l'aumento dell'attività di S6K1 si associava a una maggiore fosforilazione di IRS1 e a una minore funzionalità del segnale insulinico. La parte più pertinente alla narrazione del libro è che, negli esseri umani sottoposti a infusione di aminoacidi, l'attivazione di S6K1 si accompagnava a fosforilazione di IRS1, riduzione della funzione di IRS1 e insulino-resistenza nel muscolo scheletrico. Questo dato sostiene nell'uomo il collegamento tra abbondanza di nutrienti, S6K1 e indebolimento del segnale insulinico, pur senza dimostrare la deplezione quantitativa di IRS1/2 osservata nello studio originale [2].Un modello animale di iperinsulinemia cronica ha mostrato che un'esposizione prolungata a elevati livelli di insulina può associarsi a maggiore attività di mTOR e p70 S6K, a fosforilazione su serina di IRS1/2 e a ridotta segnalazione insulinica in fegato e muscolo. In quel modello, la rapamicina ha prevenuto l'insulino-resistenza indotta dall'iperinsulinemia nei due tessuti. Il risultato rafforza la plausibilità causale del circuito mTOR/S6K–IRS, ma resta un dato ottenuto in animali e con un farmaco che può avere effetti più ampi rispetto alla sola inibizione di S6K1 [3].Nel complesso, le evidenze indipendenti convergono su una sequenza biologicamente coerente: nutrienti o segnali anabolici persistenti possono mantenere attivo mTOR/S6K1; S6K1 può modificare IRS1 in modo inibitorio; la minore efficienza di IRS limita il trasferimento del segnale verso PI3K e AKT. La dimostrazione della perdita quantitativa di IRS1/2 è più robusta nei modelli cellulari rispetto agli studi sull'uomo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La parte più delicata della narrazione riguarda l'interpretazione della rapamicina come mezzo per ripristinare stabilmente la sensibilità insulinica. In topi trattati cronicamente con rapamicina, un inibitore di mTOR, è stata osservata invece una riduzione della tolleranza al glucosio e dell'azione insulinica. Gli autori hanno attribuito questo effetto soprattutto alla compromissione di mTORC2, un secondo complesso di mTOR necessario, tra l'altro, per una normale soppressione della produzione epatica di glucosio da parte dell'insulina [4].Questa evidenza non contraddice il feedback negativo mTORC1/S6K1 verso IRS descritto dallo studio originale. Mostra però che l'effetto complessivo dell'inibizione farmacologica di mTOR dipende dalla durata del trattamento, dal tessuto, dalla dose e dal coinvolgimento di mTORC2. Di conseguenza, il recupero del segnale IRS/PI3K/AKT osservato in alcuni modelli sperimentali non può essere trasformato automaticamente in una previsione clinica generale. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto alla riduzione di IRS1/2 indotta dalla perdita di TSC1/TSC2; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per valutare la narrazione del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare	Cellule con perdita di TSC1 o TSC2 oppure espressione aumentata di Rheb	L'iperattivazione Rheb/mTOR/S6K ha ridotto IRS1/2 e reso AKT refrattaria a insulina e IGF-I, ma non a PDGF.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e molecolare	Modelli sperimentali con regolazione di TSC1/TSC2, IRS e PI3K	TSC1/TSC2 limita il feedback mTOR/S6K verso IRS e favorisce il segnale insulinico a PI3K.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare, animale e umano sperimentale	Cellule; topi obesi o con dieta ricca di grassi; muscolo scheletrico umano dopo infusione di aminoacidi	L'attivazione di S6K1 ha aumentato la fosforilazione inibitoria di IRS1 e ridotto la funzione di IRS1; nell'uomo si è associata a insulino-resistenza muscolare.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale	Ratti con iperinsulinemia cronica; fegato e muscolo	L'iperinsulinemia ha aumentato l'attività mTOR/S6K e la fosforilazione di IRS1/2; la rapamicina ha prevenuto l'insulino-resistenza nel modello.	conferma indiretta	moderata
[4]	Animale	Topi trattati cronicamente con rapamicina	La rapamicina cronica ha compromesso tolleranza al glucosio e azione insulinica attraverso perdita di funzione di mTORC2.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto un passaggio specifico della narrazione: un'attivazione non regolata dell'asse TSC/Rheb/mTOR/S6K può ridurre IRS1 e IRS2 e compromettere la risposta di AKT all'insulina e a IGF-I. Le evidenze indipendenti rendono questo circuito abbastanza ben sostenuto a livello meccanicistico e mostrano che il rapporto tra S6K1, IRS1 e resistenza insulinica è rilevabile anche nel muscolo umano in condizioni sperimentali.La forza della conclusione diminuisce quando si estende il modello a tutte le forme di diabete di tipo 2, all'intero organismo o alla malattia di Alzheimer. In particolare, la risposta a farmaci che inibiscono mTOR non è univoca e dipende dalla durata dell'esposizione e dal coinvolgimento di mTORC2. Il meccanismo è quindi ben sostenuto come componente della fisiopatologia dell'insulino-resistenza, ma richiede validazione clinica specifica per ciascun contesto patologico.

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] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[2] **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

[3] **Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway**
Ueno et al., 2005
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-004-1662-6

[4] **Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity**
Lamming et al., 2012
Science
DOI: https://doi.org/10.1126/science.1215135