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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Alterazione della metilazione dell'RNA e maladattamento ipertrofico tramite TORC1-S6K1

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato come la perdita di FTO, un enzima che rimuove una specifica modifica dell'RNA chiamata m6A, influenzi l'adattamento del cuore a un sovraccarico di pressione. Nei topi con perdita di FTO nei cardiomiociti e nelle cellule cardiache umane ottenute da cellule staminali pluripotenti indotte, la risposta di crescita inizialmente compensatoria risultava ridotta. Al suo posto comparivano dilatazione cardiaca, fibrosi, morte cellulare e segnali di alterata eliminazione dei componenti cellulari danneggiati.La ricerca contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi dedicato al possibile danno prodotto da un'iperattivazione persistente dell'asse mTORC1-S6K1. Lo studio collega la perdita di FTO a un aumento dell'attività di questa via, a una riduzione dell'autofagia e a segnali di apoptosi. Evidenze indipendenti supportano la coerenza biologica della catena, inclusi dati animali e un'associazione osservazionale nell'uomo. Tuttavia, i meccanismi specifici FTO-PRAS40-TFEB e l'efficacia terapeutica dell'inibizione della via richiedono conferma clinica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24438251

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 la riduzione di FTO nei cardiomiociti compromettesse la fase iniziale di adattamento del cuore a un aumento del carico di lavoro. FTO è una demetilasi dell'RNA, cioè un enzima capace di rimuovere il segnale chimico m6A dall'RNA messaggero. Questa modifica può influenzare quanto un RNA venga tradotto in proteina, senza necessariamente cambiare la quantità dell'RNA stesso.L'ipotesi degli autori era che la carenza di FTO alterasse la regolazione dell'RNA e spostasse il cuore da una crescita inizialmente compensatoria verso un rimodellamento sfavorevole. Il punto pertinente al paragrafo 4.7 del libro riguarda soprattutto il segmento: perdita di FTO iperattivazione di mTORC1-S6K1 ridotta autofagia e maggiore morte dei cardiomiociti.Lo studio può dimostrare che, nei modelli utilizzati, la perdita di FTO si accompagna a queste alterazioni e che l'inibizione farmacologica di mTORC1-S6K1 attenua alcuni esiti cellulari. Non può invece dimostrare che lo stesso meccanismo causi l'insufficienza cardiaca nelle persone, né che gli inibitori della via siano trattamenti efficaci o sicuri per questa condizione.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato topi adulti di otto settimane con eliminazione selettiva di FTO nei cardiomiociti, confrontati con topi controllo portatori della stessa componente Cre ma senza eliminazione del gene Fto. Gli animali sono stati sottoposti a costrizione trasversa dell'aorta, una procedura chirurgica che aumenta la resistenza contro cui il cuore deve pompare e riproduce un sovraccarico di pressione. Gli animali sham hanno ricevuto una procedura analoga senza restringimento dell'aorta.Una settimana dopo l'intervento sono state effettuate ecocardiografia, analisi del peso del ventricolo sinistro, istologia per dimensione cellulare e fibrosi, colorazione TUNEL per individuare cellule con frammentazione del DNA compatibile con apoptosi e analisi proteiche. Le numerosità variavano secondo l'esperimento: per i parametri ecocardiografici erano riportati da 3 a 11 animali per gruppo; per alcune analisi istologiche erano riportati 3 o 4 animali per gruppo.Per studiare la regolazione dell'RNA, gli autori hanno eseguito MeRIP-seq, una tecnica che arricchisce e sequenzia gli RNA contenenti m6A, nei ventricoli sinistri dei topi. Hanno inoltre usato cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte umane, nei quali FTO veniva ridotto con piccoli RNA interferenti. In queste cellule hanno misurato marcatori di mTORC1-S6K1, autofagia e apoptosi, e hanno impiegato rapamicina e PF-4708671 per inibire rispettivamente mTORC1 e S6K1. Il numero dei donatori delle cellule umane e criteri dettagliati di inclusione non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini pratici, i topi privi di FTO nei cardiomiociti non hanno sviluppato una risposta strutturale iniziale adeguata al sovraccarico di pressione. A una settimana dalla costrizione aortica, la frazione di eiezione, cioè la percentuale di sangue espulsa dal ventricolo a ogni contrazione, era del 25% nei topi FTOcKO rispetto al 45% nei controlli sottoposti alla stessa procedura; la differenza era statisticamente significativa con P<0,0001. Il diametro interno del ventricolo sinistro era maggiore nei topi FTOcKO, 4,8 mm rispetto a 3,9 mm nei controlli, anch'esso con P<0,0001.Questo peggioramento funzionale era accompagnato da un aumento della dilatazione e della fibrosi. A differenza dei controlli, i topi FTOcKO non mostravano un adeguato aumento dello spessore relativo della parete né un aumento della sezione trasversa dei cardiomiociti dopo il sovraccarico. Gli autori hanno quindi interpretato il quadro come rimodellamento dilatativo maladattativo, non come ipertrofia compensatoria.Nelle cellule cardiache umane, il silenziamento di FTO riduceva la dimensione cellulare basale e attenuava l'aumento di dimensione indotto dall'endotelina-1, un segnale che favorisce l'ipertrofia. Le analisi dell'RNA hanno rilevato maggiore metilazione m6A dei trascritti AKT1S1 e TFEB. AKT1S1 codifica PRAS40, una proteina che normalmente contribuisce a frenare mTORC1; TFEB è un regolatore della formazione di lisosomi e dell'autofagia.Coerentemente con questa ipotesi, nelle cellule con FTO ridotto diminuivano le proteine PRAS40 e TFEB, mentre aumentavano i segnali di attivazione di mTORC1-S6K1: fosforilazione di S6K1, della proteina ribosomiale S6 e, nelle cellule umane, anche di 4E-BP1. La fosforilazione è un segnale chimico che può modificare l'attività di una proteina;

in questo contesto indica una maggiore attività della via mTORC1.La perdita di FTO aumentava inoltre marcatori di apoptosi, inclusi caspasi-3 e PARP clivate, e il numero di cellule TUNEL-positive. Per l'autofagia, gli autori hanno osservato aumento di p62 e riduzione di LC3-II in condizioni basali, oltre a una minore formazione di autofagosomi nel test tandem RFP-GFP-LC3. Nel loro insieme, questi dati sono compatibili con un flusso autofagico compromesso, cioè con una minore capacità della cellula di formare e smaltire correttamente strutture destinate al riciclo intracellulare.Infine, nei cardiomiociti umani con FTO silenziato, rapamicina e PF-4708671 riducevano i segnali della via mTORC1-S6K1 e attenuavano l'apoptosi. L'inibitore di S6K1 recuperava anche alcuni marcatori di crescita e la risposta all'endotelina-1. Questi risultati sostengono un ruolo funzionale della via nel modello cellulare, ma non stabiliscono che il farmaco possa correggere il rimodellamento cardiaco nell'organismo umano.

5. INTERPRETAZIONE

Il risultato centrale è che mTORC1-S6K1 non agisce semplicemente come un interruttore della crescita. In condizioni fisiologiche, un'attivazione controllata di questa via aiuta la cellula cardiaca a produrre proteine e ad adattarsi a un maggiore lavoro. Nello studio analizzato, invece, la perdita di FTO era associata a una persistente eccessiva attivazione del ramo mTORC1-S6K1, accompagnata da minore autofagia, atrofia cellulare e apoptosi.Il dettaglio proposto dagli autori è il seguente: l'aumento di m6A sul trascritto AKT1S1 ridurrebbe la quantità della proteina PRAS40, diminuendo un freno di mTORC1; in parallelo, l'alterazione del trascritto TFEB ridurrebbe una proteina importante per l'autofagia. La conseguenza sarebbe un eccesso di segnale anabolico combinato a una minore capacità di riciclare componenti cellulari danneggiati.Il segmento realmente documentato dalla pubblicazione è quindi la relazione sperimentale tra perdita di FTO, aumento dei marcatori mTORC1-S6K1, alterazioni dell'autofagia e danno dei cardiomiociti. La sequenza completa FTO AKT1S1/PRAS40 mTORC1-S6K1 e FTO TFEB autofagia è biologicamente plausibile e supportata da più misure, ma parte della relazione causale resta inferenziale: gli autori non hanno ripristinato selettivamente PRAS40 o TFEB per verificare se ciò fosse sufficiente a correggere tutti gli effetti osservati.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del ruolo cardioprotettivo di FTO proviene da uno studio che ha integrato campioni umani, modelli di maiale e topo e cardiomiociti primari. Nei cuori in insufficienza cardiaca e nei cardiomiociti esposti a ipossia, FTO era ridotto e la metilazione m6A aumentata. Negli animali con infarto, aumentare FTO nel cuore ha attenuato la riduzione della funzione contrattile e la fibrosi. Questo studio non esamina direttamente S6K1, ma conferma il passaggio a monte della narrazione: la riduzione di FTO e l'alterazione della metilazione dell'RNA possono contribuire a una peggiore funzione cardiaca [1].Un secondo studio, condotto in topi trattati con isoproterenolo e in cardiomiociti neonatali di ratto, ha esaminato più direttamente il collegamento tra mTORC1 e il danno cellulare. L'aumento di mTORC1 era associato a riduzione dei geni regolati da TFEB, compromissione del flusso autofagico e necroptosi, una forma regolata di morte cellulare. Il pretrattamento con rapamicina attenuava necrosi dei cardiomiociti, infiammazione e alterazioni del flusso autofagico. Questo conferma in modo meccanicistico la parte della catena secondo cui l'iperattivazione di mTORC1 può ridurre l'autofagia e favorire il danno cardiaco, pur in un modello di eccessiva stimolazione catecolaminergica e non di perdita di FTO [2].La pertinenza nell'uomo è suggerita da uno studio osservazionale su 52 persone con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e 10 controlli con funzione ventricolare normale. L'area miocardica positiva per la proteina S6 fosforilata, usata come indicatore dell'attività di mTORC1, era circa dieci volte maggiore nei pazienti rispetto ai controlli: 2,0±2,2% contro 0,2±0,2%, $P<0,01$. Un segnale più alto era associato a una maggiore fibrosi miocardica, con correlazione $r=0,46$ e $P<0,01$. La sopravvivenza libera da eventi a cinque anni era numericamente minore nel gruppo con attività elevata, 52,9% contro 81,6%, ma la differenza non era statisticamente significativa, $P=0,10$. Il lavoro non dimostra causalità, ma rende biologicamente e clinicamente coerente l'ipotesi che un'attivazione persistentemente elevata di mTORC1 sia collegata a rimodellamento sfavorevole [3].Queste evidenze non riproducono identicamente la sequenza molecolare dello studio originale. Costruiscono però

una catena convergente: FTO ridotto e m6A aumentata possono peggiorare la funzione cardiaca; mTORC1 iperattivo può ostacolare l'autofagia e favorire morte cellulare; nell'uomo, marcatori elevati dell'asse mTORC1-S6K1 sono associati a fibrosi in una cardiomiopatia dilatativa.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un elemento importante di contesto è che mTORC1 non è dannoso in ogni condizione. In topi adulti con eliminazione cardiaca di Raptor, componente essenziale di mTORC1, la perdita della via ha prodotto cardiomiopatia dilatativa e alta mortalità entro sei settimane. Dopo sovraccarico di pressione, gli animali non sviluppavano una fase di ipertrofia adattativa e manifestavano già dopo una settimana grave dilatazione, minore fosforilazione di S6K1 e 4E-BP1, maggiore apoptosi e maggiore autofagia [4].Questo risultato non contraddice direttamente lo studio analizzato, perché riguarda una forte riduzione di mTORC1 anziché la sua iperattivazione. Tuttavia, limita un'interpretazione semplicistica: sia un'attività troppo bassa sia un'attività eccessiva o persistente della via possono essere sfavorevoli. La direzione dell'effetto dipende dall'intensità, dalla durata dello stimolo, dalla fase del rimodellamento e dal contesto metabolico. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sullo specifico asse FTO-PRAS40-TFEB; 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 verificare i singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale e cellulare	Topi FTOcKO sottoposti a sovraccarico di pressione; cardiomiociti umani derivati da iPSC	La perdita di FTO aumenta segnali mTORC1-S6K1, compromette l'autofagia e aumenta apoptosi; l'inibizione della via attenua alcuni esiti cellulari	conferma diretta	moderata
[1]	Animale, cellulare e campioni umani	Cuori umani in insufficienza cardiaca, modelli di maiale e topo, cardiomiociti primari	FTO ridotto e m6A aumentata si associano a minore funzione contrattile; l'aumento di FTO attenua disfunzione e fibrosi nel topo	conferma indiretta	moderata
[2]	Animale e cellulare	Topi trattati con isoproterenolo e cardiomiociti neonatali di ratto	Iperattivazione di mTORC1 associata a minore autofagia e necroptosi; rapamicina attenua il danno	conferma diretta	moderata

[3]	Osservazionale	52 pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e 10 controlli	Attività miocardica mTORC1 più elevata associata a maggiore fibrosi; prognosi numericamente peggiore ma non significativa	evidenza biologicamente coerente	bassa
[4]	Animale	Topi adulti con ablazione cardiaca di Raptor sottoposti a sovraccarico di pressione	La marcata riduzione di mTORC1 impedisce l'ipertrofia adattativa e accelera dilatazione e insufficienza cardiaca	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nei propri modelli sperimentali, che la perdita di FTO può spostare il cardiomiocita da un adattamento di crescita verso un quadro di atrofia, apoptosi e autofagia compromessa. Il passaggio più pertinente al libro è l'iperattivazione di mTORC1-S6K1 come possibile componente del danno, non come semplice indicatore di crescita cellulare.Le evidenze indipendenti sono coerenti con questa interpretazione e indicano che l'attivazione persistente di mTORC1 può favorire difetti dell'autofagia e morte delle cellule cardiache. Il quadro è tuttavia dipendente dal contesto: una grave inibizione della stessa via può a sua volta compromettere la risposta adattativa del cuore. La narrazione è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico, ma richiede validazione nell'uomo prima di qualunque applicazione terapeutica.

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] **FTO-Dependent N 6 -Methyladenosine Regulates Cardiac Function During Remodeling and Repair**
Mathiyalagan et al., 2019
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033794

[2] **mTORC1 hyperactivation and resultant suppression of macroautophagy contribute to the induction of cardiomyocyte necroptosis by catecholamine surges**
Cai et al., 2024
Physiological Reports
DOI: https://doi.org/10.14814/phy2.15966

[3] **Clinical impact of myocardial mTORC1 activation in nonischemic dilated cardiomyopathy**
Yano et al., 2016
Journal of Molecular and Cellular Cardiology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.022

[4] **Cardiac Raptor Ablation Impairs Adaptive Hypertrophy, Alters Metabolic Gene Expression, and Causes Heart Failure in Mice**
Shende et al., 2011
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977066