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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Ruolo della via di segnalazione mTORC1-S6K1 nella regolazione delle cellule staminali ematopoietiche e della leucemia mieloide acuta - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è una revisione narrativa dedicata alla via mTORC1-S6K1, un sistema cellulare che collega la disponibilità di nutrienti e fattori di crescita a programmi di sintesi proteica, crescita, metabolismo, proliferazione e autofagia. Il testo disponibile è il solo abstract: non riporta una nuova sperimentazione, una numerosità di partecipanti o un'analisi statistica originale, ma sintetizza studi precedenti su cellule staminali ematopoietiche, cellule staminali leucemiche e leucemia mieloide acuta.Nel paragrafo 4.7, "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi utilizza questa pubblicazione soprattutto per descrivere S6K1 come importante effettore a valle di mTORC1: una proteina che trasforma il segnale ricevuto in modifiche della sintesi proteica, della crescita cellulare e del metabolismo. La letteratura indipendente conferma questo ruolo meccanicistico e sostiene anche l'esistenza di un feedback da mTORC1-S6K1 verso IRS-1, una proteina essenziale per la trasmissione del segnale insulinico. Tuttavia, i singoli siti di fosforilazione di IRS-1 e gli effetti metabolici finali non sono identici in tutti i tessuti e modelli sperimentali. La conferma della narrazione è quindi forte sul piano biologico e meccanicistico, ma non consente di trattare S6K1 come unico determinante dell'insulino-resistenza nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24300277

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 della pubblicazione era comprendere come la via mTORC1-S6K1 contribuisca al funzionamento delle cellule staminali ematopoietiche, cioè le cellule da cui derivano gli elementi del sangue, e delle cellule staminali leucemiche nella leucemia mieloide acuta. L'ipotesi generale è che questa via regoli processi indispensabili alla vita cellulare, inclusi proliferazione, metabolismo e autofagia, cioè il sistema con cui la cellula ricicla componenti danneggiati o non più necessari.Nel paragrafo 4.7 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pertinenza è più circoscritta: S6K1 viene presentata come uno dei principali bersagli di mTORC1 e come mediatore della crescita cellulare, della sintesi proteica e dell'adattamento metabolico. L'abstract disponibile afferma esplicitamente che mTORC1-S6K1 regola proliferazione, metabolismo e autofagia; non descrive però direttamente esperimenti su IRS-1, né dati quantitativi sul feedback che collega l'iperattivazione della via all'insulino-resistenza. Questo ultimo segmento può quindi essere collegato alla pubblicazione soltanto a livello di quadro biologico generale e deve essere valutato con studi indipendenti specifici.Essendo una revisione, lo studio analizzato non dimostra da solo una relazione causale nell'uomo. Il suo valore consiste nel collocare mTORC1-S6K1 al centro di una rete di controllo cellulare e nel discutere i limiti degli inibitori della via nella leucemia mieloide acuta.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile consiste esclusivamente nell'abstract. Da questo risulta che si tratta di una revisione della letteratura sulle funzioni della via mTORC1-S6K1 nelle cellule staminali ematopoietiche normali, nelle cellule staminali leucemiche e nella leucemia mieloide acuta.Non sono riportati nel materiale disponibile una strategia di ricerca bibliografica, i database consultati, i termini di ricerca, i criteri di inclusione o esclusione degli studi, il numero delle pubblicazioni esaminate, un protocollo preregistrato, una valutazione sistematica del rischio di bias o una metanalisi. Non sono riportati neppure numerosità, follow-up, endpoint clinici, confronti tra gruppi o analisi statistiche originali, perché la pubblicazione non presenta un nuovo esperimento clinico o di laboratorio.L'abstract segnala che gli autori discutono anche possibili approcci terapeutici e farmaci diretti contro mTORC1-S6K1, inclusa RapaLink-1. Tuttavia, nel materiale disponibile non sono riportati risultati sperimentali dettagliati su questo composto; tali aspetti non vengono quindi utilizzati per valutare la narrazione del libro.

4. RISULTATI

Il risultato principale riportato nell'abstract è che la deregolazione della via mTORC1-S6K1 è frequente nei pazienti con leucemia mieloide acuta e che questa via contribuisce alle funzioni sia delle cellule staminali ematopoietiche normali sia delle cellule staminali leucemiche. In termini semplici, il sistema aiuta le cellule a decidere quando costruire nuove proteine, aumentare la propria massa, usare nutrienti e attivare programmi di sopravvivenza o riciclo interno.L'abstract identifica proliferazione, metabolismo e autofagia come processi regolati da mTORC1. Indica inoltre che gli inibitori della via, usati da soli negli studi clinici sulla leucemia mieloide acuta, hanno prodotto risultati eterogenei. Non sono riportati numero di pazienti, farmaci specifici, tassi di risposta, sopravvivenza, intervalli di confidenza o valori P; queste informazioni non sono quindi disponibili nel materiale fornito.Rispetto al passaggio del libro, il dato più pertinente è l'attribuzione a mTORC1-S6K1 di un ruolo regolatorio nella crescita e nel metabolismo cellulare. L'abstract non quantifica quanto S6K1 contribuisca rispetto ad altri effettori di mTORC1, come 4E-BP1, e non dimostra direttamente che la fosforilazione di S6K1 sia una misura quantitativa della sintesi proteica in ogni tessuto.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico della pubblicazione è che mTORC1 non agisce come un singolo interruttore capace di produrre direttamente tutti gli effetti della crescita. Trasmette invece il segnale a proteine effettrici; S6K1 è una di queste e contribuisce a rendere operativi programmi di sintesi proteica, crescita della massa cellulare e adattamento all'abbondanza di nutrienti.Questa interpretazione è coerente con la descrizione proposta in "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi. Il

segmento effettivamente sostenuto dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è: attivazione di mTORC1 regolazione di S6K1 controllo di proliferazione, metabolismo e processi biosintetici. La formulazione secondo cui S6K1 è il principale effettore deve tuttavia essere letta come una semplificazione divulgativa: mTORC1 possiede più bersagli a valle e gli effetti variano in base al tipo cellulare, allo stato nutrizionale e alla durata del segnale.Il collegamento finale con IRS-1 è biologicamente plausibile e documentato da studi indipendenti, ma non è descritto nell'abstract disponibile dello studio analizzato. Inoltre, la fosforilazione di IRS-1 può essere prodotta da più chinasi, cioè enzimi che aggiungono gruppi fosfato alle proteine; non tutti i siti fosforilati di IRS-1 hanno lo stesso significato funzionale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma del ruolo di S6K1 nella crescita cellulare deriva da esperimenti in cellule di mammifero. Fingar e colleghi hanno mostrato che l'inibizione di mTOR con rapamicina riduceva la dimensione cellulare; l'espressione di forme di S6K1 parzialmente resistenti alla rapamicina attenuava questa riduzione. Inoltre, l'aumento sperimentale di S6K1 incrementava la dimensione delle cellule. Lo studio sostiene il passaggio del libro secondo cui mTOR trasmette parte del proprio effetto sulla crescita attraverso S6K1, ma non dimostra che S6K1 sia l'unico effettore né misura direttamente l'insulino-resistenza [1].Holz e colleghi hanno chiarito un passaggio più vicino alla sintesi proteica. In linee cellulari, la stimolazione da nutrienti, energia e fattori di crescita favoriva l'associazione di mTOR/raptor con il complesso eIF3, coinvolto nell'avvio della traduzione dell'RNA in proteine. La fosforilazione attivava S6K1, che poi modificava bersagli come eIF4B. In linguaggio comune, il segnale di abbondanza rende più efficiente l'avvio della produzione di proteine. È una conferma meccanicistica diretta, ma ottenuta in cellule e non in un organismo umano [2].Il collegamento tra S6K1 e la regolazione negativa del segnale insulinico è stato osservato anche in animali. Nei topi privi del gene S6K1, Um e colleghi hanno rilevato una maggiore sensibilità all'insulina rispetto ai topi normali, pur in presenza di alcune alterazioni metaboliche. Nei topi normali nutriti con dieta ricca di grassi e in modelli murini di obesità, l'attività di S6K1 e la fosforilazione di IRS-1 nei siti Ser307 e Ser636/639 erano aumentate. Gli autori hanno interpretato questi dati come perdita di un feedback negativo da S6K1 verso IRS-1 nei topi privi della chinasi [3].Un'evidenza particolarmente pertinente include anche dati umani. Tremblay e colleghi hanno identificato Ser1101 di IRS-1 come sito direttamente fosforilabile da S6K1 in vitro. La mutazione di questo sito riduceva la capacità degli amminoacidi di sopprimere la fosforilazione tirosinica di IRS-1 e di AKT, una proteina che trasmette il segnale insulinico. Nei topi obesi, la fosforilazione epatica di Ser1101 aumentava; negli esseri umani, un'infusione di amminoacidi era associata ad attivazione di S6K1, maggiore fosforilazione di IRS-1 Ser1101, riduzione della funzione di IRS-1 e insulino-resistenza nel muscolo scheletrico. Il risultato rafforza la catena nutrienti S6K1 modificazione di IRS-1 riduzione della risposta insulinica, ma riguarda un'esposizione acuta e non dimostra che ogni forma di insulino-resistenza abbia questo stesso meccanismo [4].Un ulteriore studio ha mostrato che l'attivazione di S6K1 indotta dal fattore infiammatorio TNF-alfa aumentava la fosforilazione di più siti serinici di IRS-1 in adipociti ed epatociti. Esperimenti con RNA interferente, cioè riduzione mirata dell'espressione di S6K1, e con una forma dominante negativa della chinasi hanno attenuato l'inibizione di IRS-1 e il deterioramento dell'ingresso di glucosio indotto dall'insulina. L'effetto è stato osservato anche con proteine purificate in vitro e in tessuto adiposo di topi obesi, ma il meccanismo è contestuale all'infiammazione da TNF-alfa e non equivale a una dimostrazione generale nell'uomo [5].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze indipendenti non autorizzano a considerare ogni fosforilazione di IRS-1 come effetto diretto di S6K1. In adipociti primari umani isolati da sei soggetti, Rajan e colleghi hanno studiato il sito IRS-1 Ser307. La riduzione sperimentale di S6K1 e l'inibitore selettivo PF-4708671 diminuivano la fosforilazione di S6, un bersaglio noto di S6K1, ma non riducevano la fosforilazione di IRS-1 Ser307 indotta dall'insulina. Gli autori hanno quindi concluso che, in questo preciso tipo cellulare umano, S6K1 non è probabilmente la chinasi fisiologica responsabile di Ser307 [6].Questo risultato non nega il feedback

complessivo mTORC1-S6K1-IRS-1, né i dati relativi ad altri siti come Ser1101. Mostra però che il dettaglio molecolare dipende dal tessuto e dal sito di IRS-1 considerato. In particolare, non è corretto estendere automaticamente a tutti gli organi o a tutte le fosforilazioni di IRS-1 un meccanismo dimostrato in specifici modelli cellulari, animali o condizioni di sovraccarico nutrizionale.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare i passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Letteratura su cellule staminali ematopoietiche, cellule staminali leucemiche e leucemia mieloide acuta	Descrive mTORC1-S6K1 come regolatore di proliferazione, metabolismo e autofagia.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare	Cellule di mammifero	S6K1 contribuisce agli effetti di mTOR sulla dimensione cellulare.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Linee cellulari	mTOR e S6K1 coordinano l'avvio della sintesi proteica attraverso eIF3 ed eIF4B.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale	Topi S6K1-deficienti, dieta ricca di grassi e modelli murini di obesità	L'assenza di S6K1 aumenta la sensibilità insulinica e riduce il feedback verso IRS-1.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare, animale e umano	Proteine purificate, topi obesi e muscolo scheletrico umano	S6K1 fosforila IRS-1 Ser1101; l'infusione di amminoacidi nell'uomo si associa a ridotta funzione di IRS-1 e insulino-resistenza.	conferma diretta	moderata
[5]	Cellulare e animale	Adipociti, epatociti e tessuto adiposo di topi obesi	S6K1 aumenta fosforilazioni inibitorie di IRS-1 e riduce l'ingresso di glucosio stimolato dall'insulina.	conferma diretta	moderata

[6]	Cellulare umano	Adipociti primari umani da sei soggetti	S6K1 non appare responsabile della fosforilazione insulinica di IRS-1 Ser307.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo pertinente il ruolo della via mTORC1-S6K1 nella regolazione di processi cellulari essenziali, inclusi crescita, metabolismo e proliferazione. Le ricerche indipendenti confermano che S6K1 partecipa alla sintesi proteica e alla crescita della massa cellulare. Confermano inoltre, con limiti importanti, che l'attivazione persistente della via può attenuare il segnale insulinico attraverso modifiche di IRS-1.La relazione con l'insulino-resistenza è abbastanza ben sostenuta a livello meccanicistico e in alcuni modelli animali e umani, ma non è un percorso unico né identico in tutti i tessuti. In particolare, non ogni sito di IRS-1 regolato dall'insulina dipende direttamente da S6K1. La narrazione del libro è quindi ben sostenuta se interpretata come descrizione di una rete di regolazione, non come una sequenza universale e invariabile.

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] **Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E**
Fingar et al., 2002
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.995802

[2] **mTOR and S6K1 Mediate Assembly of the Translation Preinitiation Complex through Dynamic Protein Interchange and Ordered Phosphorylation Events**
Holz et al., 2005
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.10.024

[3] **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

[4] **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

[5] **S6K Directly Phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to Promote Insulin Resistance in Response to TNF-a Signaling through IKK2**
Zhang et al., 2008
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M806480200

[6] **Phosphorylation of IRS1 at Serine 307 in Response to Insulin in Human Adipocytes Is Not Likely to be Catalyzed by p70 Ribosomal S6 Kinase**
Rajan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059725