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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

S6K1 nucleare regola la trascrizione genica dipendente dall'elemento di risposta all'AMP ciclico attraverso l'attivazione della via di segnalazione di mTOR - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se S6K1, una proteina attivata a valle del complesso mTORC1, svolga funzioni anche nel nucleo cellulare oltre al ruolo già noto nella sintesi proteica. In cellule di tumore della cervice uterina, gli autori hanno osservato che la fosforilazione di S6K1 in posizione Thr389, favorita dalla presenza di siero, era associata alla sua localizzazione nucleare. In queste condizioni, S6K1 interagiva con CREB, un fattore che contribuisce ad accendere specifici geni, e aumentava l'attività di un promotore regolato da elementi CRE. La riduzione sperimentale di S6K1 diminuiva l'espressione di c-JUN, un gene coinvolto nella risposta proliferativa.Nel paragrafo 4.7, "mTORC1 - S6K1", "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi utilizza questa ricerca per sostenere un punto preciso: dopo l'attivazione, S6K1 può raggiungere il nucleo e partecipare alla regolazione dell'espressione genica. Studi indipendenti confermano che mTORC1 può essere attivo nel nucleo e che l'attività delle chinasi S6 contribuisce a programmi trascrizionali legati alla crescita. Tuttavia, non esiste una replica indipendente diretta dell'interazione S6K1-CREB e della regolazione di c-JUN descritta nello studio analizzato. Inoltre, un lavoro in cellule HeLa non ha rilevato S6K1 nucleare con le proprie metodiche. La conclusione più prudente è quindi che la narrazione sia sostenuta soprattutto a livello meccanicistico e cellulare.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24305717

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 S6K1, una chinasi (enzima che modifica altre proteine aggiungendo gruppi fosfato) nota soprattutto per agire nel citoplasma, possa entrare nel nucleo e contribuire direttamente al controllo dei geni. L'ipotesi era che l'attivazione della via mTOR, importante nel tradurre la disponibilità di nutrienti e fattori di crescita in segnali di crescita cellulare, non producesse soltanto effetti sulla sintesi proteica ma anche sulla trascrizione genica.Questa domanda è pertinente al passaggio del libro perché il paragrafo non attribuisce a S6K1 l'intera regolazione genetica della cellula. Sostiene invece che, una volta fosforilata, S6K1 può traslocare nel nucleo e partecipare alla regolazione dell'espressione genica. Lo studio analizzato affronta proprio questo segmento della catena: attivazione di mTORC1, fosforilazione di S6K1, distribuzione nucleare e associazione con elementi che regolano la trascrizione.Essendo una ricerca sperimentale condotta in linee cellulari tumorali, essa può documentare fenomeni molecolari nel modello studiato. Non può però stabilire che lo stesso meccanismo avvenga con identica intensità nei tessuti sani, in tutti i tumori o nell'organismo umano.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract della pubblicazione. Lo studio ha utilizzato cellule umane di tumore della cervice uterina e cellule HeLa, una linea cellulare derivata da carcinoma cervicale. Gli autori hanno confrontato condizioni con siero, che fornisce fattori di crescita alle cellule, e condizioni di deprivazione di siero. Hanno inoltre impiegato rapamicina, un farmaco che inibisce selettivamente una parte della segnalazione di mTORC1.Le variabili principali riportate nell'abstract erano la fosforilazione di S6K1 in Thr389, la sua distribuzione fra citoplasma e nucleo, la sua interazione con CREB e l'attività di un promotore CRE tramite un test alla luciferasi. Questo test usa un segnale luminoso per stimare quanto un promotore sia attivo. È stato anche ridotto sperimentalmente il livello di S6K1, mediante knockdown, per valutare l'effetto sull'espressione di c-JUN. Nelle cellule HeLa sono state identificate 891 regioni promotrici alle quali S6K1 si legava direttamente.La numerosità degli esperimenti biologici indipendenti, i criteri di selezione delle linee cellulari, le concentrazioni e la durata dei trattamenti, i dettagli delle tecniche di frazionamento cellulare, i test statistici, i valori di significatività e le misure quantitative non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale indica che S6K1 non era confinata in modo statico nel citoplasma. Nelle cellule cervicali tumorali, la sua presenza nel nucleo dipendeva dal siero. Quando il siero veniva rimosso oppure le cellule venivano trattate con rapamicina, diminuiva la fosforilazione di S6K1 in Thr389 e S6K1 veniva trattenuta nel citoplasma. In termini semplici, i segnali di crescita e la via mTOR erano associati sia all'attivazione di S6K1 sia alla sua possibilità di raggiungere il nucleo.Gli autori hanno inoltre rilevato un'interazione fra S6K1 endogena, cioè prodotta naturalmente dalle cellule, e CREB. S6K1 aumentava l'attività di un promotore contenente elementi CRE, brevi sequenze di DNA riconosciute da CREB. Quando S6K1 veniva ridotta con knockdown, l'espressione di c-JUN diminuiva. La direzione dell'effetto è quindi chiara: meno S6K1 nelle cellule corrispondeva a una minore espressione di c-JUN nel modello sperimentale.Il lavoro ha anche riferito che il legame di CREB e S6K1 al promotore di c-JUN cambiava dopo la ristimolazione con siero ed era associato a marcatori epigenetici attivi. L'epigenetica comprende modifiche che influenzano l'accessibilità dei geni senza cambiare la sequenza del DNA. Infine, nelle cellule HeLa sono state individuate 891 regioni promotrici direttamente legate da S6K1. L'abstract non riporta l'elenco completo dei geni, l'intensità dei legami, le variazioni quantitative, né valori P.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico dei risultati è che S6K1 potrebbe ampliare la funzione del segnale mTORC1. Invece di limitarsi a modificare proteine nel citoplasma e a favorire la produzione di nuove proteine, una quota attivata di S6K1 potrebbe contribuire nel nucleo a rendere alcuni geni più o meno utilizzabili dalla cellula.Il segmento documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è: segnali di crescita e attività mTORC1 associati alla fosforilazione di S6K1 in

Thr389 maggiore localizzazione nucleare di S6K1 associazione con CREB, attività di promotori CRE e regolazione di c-JUN. Questo è coerente con la frase del libro secondo cui S6K1 può partecipare direttamente alla regolazione dell'espressione genica dopo essere stata fosforilata.Occorre però distinguere osservazione e interpretazione. L'osservazione riguarda la distribuzione cellulare di S6K1, l'interazione con CREB, la variazione dell'attività del promotore e la riduzione di c-JUN dopo knockdown. L'ipotesi degli autori è che S6K1 possa agire sul DNA attraverso meccanismi epigenetici o reclutando fattori di trascrizione. Lo studio non dimostra che S6K1 regoli direttamente tutti gli 891 promotori identificati, né dimostra che questa attività nucleare sia necessaria per la fisiologia umana o per una specifica malattia.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma riguarda il passaggio a monte della narrazione: l'esistenza di attività mTORC1 nel nucleo. Zhou e colleghi hanno studiato cellule NIH3T3, fibroblasti murini usati frequentemente nei modelli di segnalazione cellulare, con biosensori fluorescenti localizzati nel nucleo e con una forma di S6K1 trattenuta sperimentalmente nel nucleo. La stimolazione con PDGF, un fattore di crescita, ha aumentato la fosforilazione della S6K1 nucleare di 34 ± 4 volte; rapamicina e Torin1 hanno inibito questa risposta. Gli autori hanno inoltre osservato una risposta nucleare a segnali insulinici nelle cellule adipose 3T3L1. Il lavoro non dimostra la traslocazione spontanea di S6K1 o la sua interazione con CREB, ma conferma direttamente che il compartimento nucleare può ospitare una segnalazione mTORC1 capace di fosforilare S6K1 [1].Una seconda linea indipendente sostiene il collegamento fra asse mTOR-S6K1 e regolazione trascrizionale. Hannan e colleghi hanno studiato la trascrizione dei geni ribosomiali in cellule murine e in estratti nucleari. L'inibizione di mTOR con rapamicina ha ridotto la trascrizione dell'RNA ribosomiale, mentre S6K1 attiva, ma non una forma inattiva dell'enzima, ha ripristinato l'attività trascrizionale in estratti provenienti da cellule trattate con rapamicina. Il bersaglio finale esaminato era UBF, un fattore che aiuta ad avviare la trascrizione dei geni per l'RNA ribosomiale. Il risultato non riguarda CREB o c-JUN, ma conferma che S6K1 può contribuire a un programma trascrizionale regolato da mTOR [2].Una terza evidenza amplia il quadro in un organismo vivente. Chauvin e colleghi hanno confrontato il fegato di topi normali e di topi privi di entrambe le chinasi S6K1 e S6K2 dopo l'alimentazione. L'assenza delle chinasi era associata a un difetto del programma trascrizionale della biogenesi dei ribosomi, cioè della produzione dei componenti necessari a costruire ribosomi. Oltre il 75% dei fattori di questo programma risultava controllato dalle S6K. Anche mutazioni che impedivano la fosforilazione della proteina ribosomiale S6 riducevano l'attività di questi promotori. Questa evidenza non prova una specifica funzione nucleare di S6K1 nelle cellule cervicali, ma è biologicamente coerente con l'idea che l'attività delle S6 chinasi influenzi l'espressione di gruppi di geni legati alla crescita [3].Nel complesso, le ricerche indipendenti confermano tre livelli della narrazione: mTORC1 può essere attivo nel nucleo; l'attività di S6K può contribuire a processi trascrizionali; l'assenza di S6K altera programmi genetici in vivo. Nessuna di esse replica in modo autonomo e completo la sequenza S6K1-CR EB-c-JUNosservata nello studio analizzato. Per questo la conferma della formulazione generale del libro è più solida della conferma del meccanismo specifico proposto dagli autori.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'evidenza direttamente pertinente invita alla prudenza. Iadevaia e colleghi hanno studiato cellule HeLa e, pur rilevando mTORC1 e il suo componente Raptor nel nucleo e nel nucleolo, non sono riusciti a rilevare S6K1 nel nucleo o nel nucleolo con le metodiche di frazionamento e immunoblotting utilizzate. Gli stessi autori hanno osservato che questo dato contrastava con lavori precedenti che riportavano S6K1 nucleare dopo fosforilazione in Thr389, proponendo come possibili spiegazioni la diversa linea cellulare o livelli nucleari troppo bassi per essere misurati [4].Questo risultato non elimina la corrispondenza scientifica fra lo studio analizzato e il paragrafo del libro. Mostra però che la localizzazione nucleare di S6K1 non è necessariamente identica in tutte le cellule, in tutte le condizioni di crescita o con tutti i metodi sperimentali. La funzione nucleare di S6K1 appare quindi dipendente dal contesto biologico e dalla sensibilità delle tecniche impiegate. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sulla specifica interazione

S6K1-CREB o sulla riduzione di c-JUN dopo knockdown; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti utilizzate per valutare la stessa narrazione del paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e molecolare	Cellule di tumore cervicale umano e cellule HeLa	Siero e attività mTOR associate a fosforilazione, localizzazione nucleare di S6K1 e regolazione di promotori CRE.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare con biosensori e manipolazioni mirate	Fibroblasti NIH3T3 e adipociti 3T3L1	Fattori di crescita e insulina aumentano l'attività nucleare di mTORC1; mTORC1 fosforila S6K1 localizzata nel nucleo.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e biochimico	Cellule murine NIH3T3 e FM3A, estratti nucleari	L'inibizione di mTOR riduce la trascrizione ribosomiale; S6K1 attiva ripristina l'attività trascrizionale in estratti trattati con rapamicina.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale e trascrittomico	Fegato di topi con delezione di S6K1 e S6K2	L'assenza delle S6 chinasi riduce il programma trascrizionale della biogenesi dei ribosomi dopo l'alimentazione.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Cellulare	Cellule HeLa	mTORC1 è rilevato nel nucleo e nucleolo, mentre S6K1 nucleare non è rilevata con le metodiche adottate.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato supporta in modo diretto, nel proprio modello cellulare, l'idea che S6K1 attivata possa localizzarsi nel nucleo e associarsi a meccanismi di regolazione genica. La letteratura indipendente conferma che mTORC1 possiede attività nucleari e che le chinasi S6 contribuiscono a programmi trascrizionali della crescita. La prova specifica riguardante CREB e c-JUN richiede però ulteriori validazioni indipendenti. La narrazione del libro risulta quindi sostenuta a livello meccanicistico, senza poter essere estesa automaticamente alla fisiologia o alla malattia nell'uomo.

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] **Location-specific inhibition of Akt reveals regulation of mTORC1 activity in the nucleus**
Zhou et al., 2020
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-19937-w

[2] **mTOR-Dependent Regulation of Ribosomal Gene Transcription Requires S6K1 and Is Mediated by Phosphorylation of the Carboxy-Terminal Activation Domain of the Nucleolar Transcription Factor UBF†**
Hannan et al., 2003
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.23.23.8862-8877.2003

[3] **Ribosomal protein S6 kinase activity controls the ribosome biogenesis transcriptional program**
Chauvin et al., 2014
Oncogene
DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2012.606

[4] **mTOR signaling regulates the processing of pre-rRNA in human cells**
Iadevaia et al., 2012
Nucleic Acids Research
DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkr1040