



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ P70 S6 ΚΙΝΑΣΩΝ ΣΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ
ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ»**

ΙΩΑΝΝΑ ΜΑΝΩΛΗ

ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΙΩΑΝΝΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ , ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ
ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΜΕΛΟΣ

ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΜΕΛΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



POSTGRADUATE MASTER PROGRAM
“HUMAN GENETICS – GENETIC COUNSELING”

MASTER’S THESIS
«THE ROLE OF P70 S6 KINASE IN CELL FUNCTIONS AND DISEASES»

IOANNA MANOLI

LARISSA, 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1. p70S6 κινάσες.....	8
1.2. Δομή και περιοχές της p70S6K	8
1.3. Μοριακή ρύθμιση της p70S6K με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις	11
1.3.1. Φωσφορυλίωση	11
1.3.2. Αποφωσφορυλίωση.....	14
1.3.3. Ακετυλίωση και ουβικουϊτίνωση	14
1.3.4. Πρωτεολυτική διάσπαση.....	14
1.4. Μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις	14
1.4.1. Εναλλακτικό Μάτισμα.....	15
1.4.2. MicroRNAs.....	16
1.4.3. Μακρά μη κωδικά RNA.....	16
1.5. Μονοπάτια ενεργοποίησης της κινάσης p70S6K.....	16
1.5.1. Οδός σηματοδότησης ινσουλίνης/PI3K/Akt.....	17
1.5.2. Σηματοδότηση Ras/MAPK	18
1.5.3. Σηματοδότηση κυτοκίνης.....	18
1.5.4. Σηματοδότηση PLD (φωσφολιπάση D)	18
1.5.5. Θρεπτικά συστατικά	18
1.5.6. Ενέργεια και στρες	19
2. ΣΚΟΠΟΣ	21
3. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ	22
3.1. Κυτταρικές Λειτουργίες.....	22
3.1.1. Πρωτεϊνοσύνθεση.....	22
3.1.2. Κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός.....	27
3.1.3. Κυτταρική επιβίωση	28
3.1.4. Μεταβολισμός.....	29
3.1.5. Αυτοφαγία	29
3.2. Ασθένειες.....	31
3.2.1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II.....	31
3.2.2. Νόσος Alzheimer.....	32

3.2.3. Καρκίνος	36
3.3. Γενετικές παραλλαγές του γονιδίου της p70S6K και παθήσεις.....	41
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	47

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Γενετική του Ανθρώπου – Γενετική Συμβουλευτική» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα Παπαθανασίου Ιωάννα για την ανάθεση της παρούσας βιβλιογραφικής διπλωματικής εργασίας για ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα της επιστημονικής κοινότητας. Μου έδωσε την ευκαιρία να αποκτήσω γνώσεις πάνω σε ένα αντικείμενο μελέτης του τομέα της γενετικής το οποίο δεν γνώριζα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Τσέζου Ασπασία και την κα. Τραχανά Βαρβάρα για την συμμετοχή τους ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου που ήταν δίπλα μου αυτή την περίοδο και με στήριξαν για να φέρω εις πέρας την διπλωματική μου εργασία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κινάση p70S6 είναι μέρος της οικογένειας των ριβοσωμικών πρωτεϊνικών κινάσεων S6 (S6Ks) και ενεργοποιείται κυρίως μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR (mammalian target of rapamycin). Αποτελεί το μοναδικό υπόστρωμα του συμπλόκου mTOR και η ενεργοποίησή της έχει χαρακτηριστεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές λειτουργίες των κυττάρων όπως στην πρωτεϊνολύση, στην κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό, στον μεταβολισμό και στην αυτοφαγία. Στην πρωτεϊνολύση η p70S6K προάγει τη βιοσύνθεση πρωτεϊνών μέσω της φωσφορυλίωσης του ριβοσωμικού πρωτεϊνικού υποστρώματος S6. Αυτό ενισχύει τη μετάφραση των mRNAs που κωδικοποιούν ριβοσωμικές πρωτεΐνες και άλλους παράγοντες που είναι απαραίτητα για την πρωτεϊνική σύνθεση. Η ενεργοποίηση της p70S6K είναι απαραίτητη για την κυτταρική ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό. Αυξημένη έκφραση/ δράση της p70S6K έχει συσχετιστεί ότι συμβάλει στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων μεταξύ άλλων στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II, η νόσος του Alzheimer και ο καρκίνος. Η κατανόηση της p70S6K και των μηχανισμών μέσω των οποίων ρυθμίζεται είναι κρίσιμη για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενειών και την ανάπτυξη θεραπειών.

Λέξεις – κλειδιά: p70S6K, S6K1, κυτταρικές λειτουργίες, ασθένειες

ABSTRACT

p70S6 kinase is a ribosomal protein S6 kinase family (S6Ks) and is mainly activated through the mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway. It is the unique substrate of the mTOR complex playing a significant role in various biological functions of the cell, such as protein synthesis, cell growth and proliferation, metabolism, and autophagy. In protein synthesis, p70S6K promotes protein biosynthesis by phosphorylating the ribosomal protein substrate S6. This enhances the translation of mRNAs that encode ribosomal proteins and other factors essential for protein synthesis. Activation of p70S6K is necessary for cell growth and proliferation. Increased expression/action of p70S6K has been associated with the development of pathological conditions, including Type II Diabetes, Alzheimer's disease, and cancer. Understanding mechanisms-mediated by p70S6K is crucial for addressing human diseases related to p70S6K function and developing new therapeutic strategies.

Key words: p70S6K, S6K1, cellular functions, diseases

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

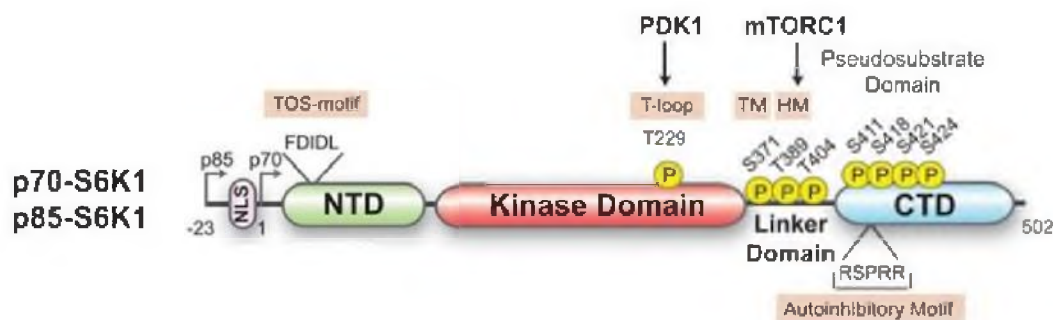
1.1. p70S6 κινάσες

Η ριβοσωμική πρωτεΐνη p70S6 είναι μια κινάση σερίνης/θρεονίνης, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο RPS6KB1 το οποίο εδράζει στο χρωμόσωμα 17q23. Ανήκει στην οικογένεια των AGC κινασών καθώς φέρει ομοιότητες ως προς την δομή και την λειτουργία της με άλλες κινάσες της ίδια οικογένειας, συμπεριλαμβανομένης της PDK1 και της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt). Στην βιβλιογραφία μπορεί να αναφερθεί και ως p70^{S6K}, S6K1 ή p70S6K. Αποτελεί ένα από τα εκτενώς μελετημένα υποστρώματα του συμπλόκου της ραπαμυκίνης 1, mTORC1 (Artemenko et al., 2022; Ferrari & Thomas, 1994; Zanchi & Lancha, 2008). Η κινάση p70S6 ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1980, όπου σε μια *in vitro* μελέτη σε κυτταρικές σειρές από ποντικούς, έδειξαν την ικανότητα της ως κινάση να φωσφορυλιώνει την ριβοσωμική πρωτεΐνη S6, η οποία αποτελεί μέρος του συμπλόκου του ριβοσώματος 40S, με αποτέλεσμα την θετική ή και την αρνητική ρύθμιση διαφόρων βιολογικών λειτουργιών (An Activated S6 Kinase in Extracts from Serum- and Epidermal Growth Factor-Stimulated Swiss 3T3 Cells - PubMed, n.d.; Artemenko et al., 2022; Jenö et al., 1988). Μέχρι σήμερα, έρευνες έχουν δείξει ότι η p70S6K έχει την ικανότητα να αλληλεπιδρά με μια τεράστια γκάμα πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε ποικίλες βιολογικές λειτουργίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός, η πρωτεϊνοσύνθεση, ο μεταβολισμός των κυττάρων αλλά και την συμμετοχή της σε κυτταρικές λειτουργίες που οδηγούν στον θάνατο των κυττάρων ως αποτέλεσμα της απορρύθμισης της, συμβάλλοντας έτσι σε διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων του διαβήτη, της παχυσαρκίας και διαφόρων μορφών καρκίνου (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014).

1.2. Δομή και περιοχές της p70S6K

Λόγω του εναλλακτικού ματίσματος και των διαφόρων θέσεων έναρξης της μετάφρασης, το ανθρώπινο γονίδιο *RBS6KB1* έχει βρεθεί ότι κωδικοποιεί δύο ισομορφές της πρωτεΐνης S6 και συγκεκριμένα την ισομορφή p70 και την ισομορφή p85. Η p85 είναι μεγαλύτερη από την p70 κατά 23 αμινοξέα (Εικόνα 1) και περιλαμβάνει μια αλληλουχία πυρηνικού εντοπισμού στην αμινοτελική περιοχή της. Η p70S6 κινάση εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα αλλά και στον πυρήνα των κυττάρων ενώ η p85 εντοπίζεται μόνο στον πυρήνα. Οι δύο ισομορφές εμπλέκονται

στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, για την οποία η δράση της p70S6K είναι πιο απαραίτητη (Kim et al., 2009). Σύμφωνα με τους Rosner & Hengstschläger, 2011 η κινάση p70S6 εντοπίζεται στον πυρήνα στο μέσο της φάσης G1 και εξαρτάται από την φωσφορυλίωση της από το mTOR. Επιπλέον, έρευνες δείχνουν ότι ο εντοπισμός της κινάσης στον πυρήνα ρυθμίζεται και από την σηματοδότηση αυξητικών παραγόντων (Rosner & Hengstschläger, 2011). Παρόλα αυτά, οι μηχανισμοί που διέπουν τη ρύθμιση του πυρηνικού και κυτταροπλασματικού εντοπισμού των δύο ισομορφών παραμένουν μη πλήρως κατανοητοί και ασαφείς (Tavares et al., 2015). Οι έρευνες μέχρι σήμερα υποδηλώνουν ότι οι κινάσες p85S6K και p70S6K ρυθμίζονται με παρόμοιο τρόπο (Εικόνα 1) (Bahrami-B et al., 2014; Coffey & Woodgett, 1994; Rosner & Hengstschläger, 2011).



Εικόνα 1: Δομή κινασών p70S6 και p85S6 (Magnuson et al., 2012).

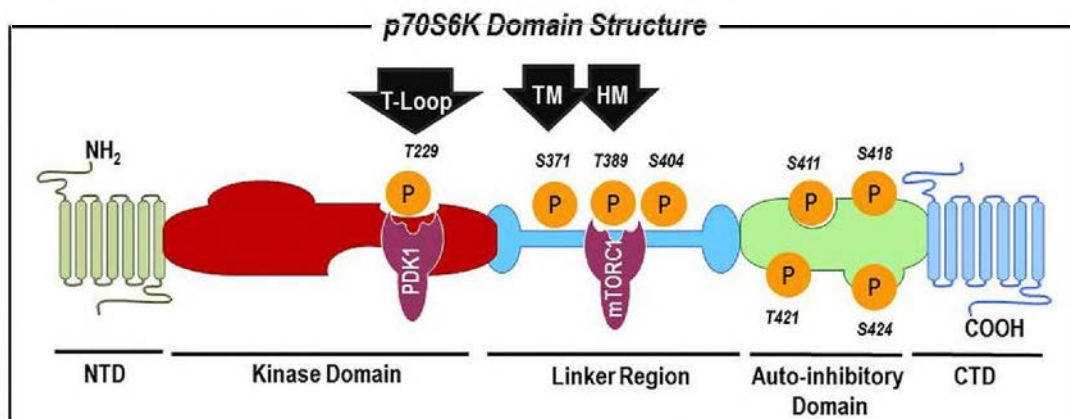
Η δομή της p70S6K μπορεί να χωριστεί σε πέντε σημαντικές λειτουργικές περιοχές (Εικόνα 2) (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014):

1. την αμινοτελική περιοχή,
2. την καταλυτική περιοχή που διατηρείται σε όλες τις κινάσες της οικογένειας AGC,
3. την περιοχή συνδέτη (linker region),
4. την πιθανή αυτοανασταλτική περιοχή (AID) και
5. την καρβοξυλική (C)-τερματική περιοχή

Πιο συγκεκριμένα, ο ρόλος της κάθε περιοχής είναι (Εικόνα 2) (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014):

- Καταλυτική περιοχή: Η καταλυτική περιοχή της p70S6K είναι υπεύθυνη για τη φωσφορυλίωση των υποστρωμάτων της. Αυτή η περιοχή έχει τυπική δομή πρωτεϊνών κινασών και περιλαμβάνει θέσεις σύνδεσης για το ATP και τα υποστρώματα.

- Ρυθμιστικές περιοχές: Η p70S6K έχει πολλαπλές ρυθμιστικές περιοχές που είναι κρίσιμες για την ενεργοποίησή της. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν:
 - Αυτόματη αναστολή: Η p70S6K περιέχει περιοχές που μπορούν να αλληλεπιδρούν με την καταλυτική περιοχή και να εμποδίζουν τη δράση της όταν δεν είναι φωσφορυλιωμένες.
 - Αλληλεπίδραση με mTORC1: Η ενεργοποίηση της p70S6K μέσω της οδού mTORC1 απαιτεί φωσφορυλίωση σε συγκεκριμένα κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης.
- Περιοχές φωσφορυλίωσης: Η p70S6K περιλαμβάνει πολλαπλά σημεία φωσφορυλίωσης, τα οποία είναι απαραίτητα για την πλήρη ενεργοποίησή της. Υπάρχουν τουλάχιστον οκτώ θέσεις φωσφορυλίωσης, συμπεριλαμβανομένου του Thr229 που βρίσκεται στην καταλυτική περιοχή, Ser371, Thr389 και Ser404 στην περιοχή συνδέτη (linker region) καθώς και Ser411, Ser418, Thr421 και Ser424. Πιο συγκεκριμένα, οι κυριότερες περιοχές φωσφορυλίωσης περιλαμβάνουν:
 - Thr389: κρίσιμη για την ενεργοποίηση της p70S6K και γίνεται από το mTORC1.
 - Ser371, Ser411, Ser424, και Ser421: σημαντικά για τη ρύθμιση της δράσης της p70S6K.
- Αλληλεπίδραση με άλλα μόρια: Η p70S6K έχει περιοχές που επιτρέπουν την αλληλεπίδραση με άλλα μόρια σηματοδότησης και πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη δράση της. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορούν να επηρεάσουν τη θέση, τη σταθερότητα καθώς και τη δράση της κίνησης.



Εικόνα 2: Δομή της κινάσης p70S6 και οι θέσεις φωσφορυλίωσης (Bahrami-B et al., 2014)

1.3. Μοριακή ρύθμιση της p70S6K με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις

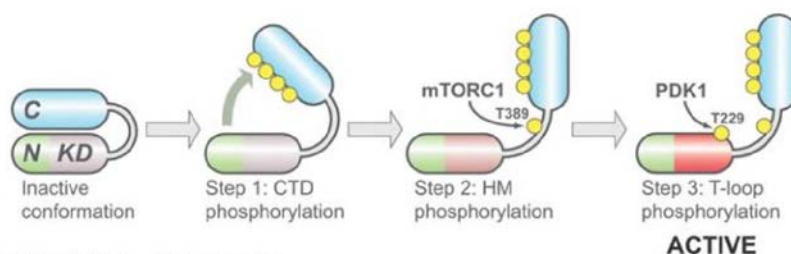
Έχει αποδειχθεί ότι η p70S6K μπορεί να ρυθμιστεί με διαφορετικούς μοριακούς μηχανισμούς. Σε αυτούς τους μοριακούς μηχανισμούς συμπεριλαμβάνονται η πρωτεϊνική φωσφορυλίωση, η αποφωσφορυλίωση, η ουβικουίτιωση και η ακετυλίωση. Η πρωτεολυτική διάσπαση έχει επίσης αποδειχθεί ότι αντιπροσωπεύει έναν πρόσθετο μοριακό μηχανισμό που μπορεί να τροποποιήσει τις λειτουργίες της κινάσης (Artemenko et al., 2022).

1.3.1. Φωσφορυλίωση

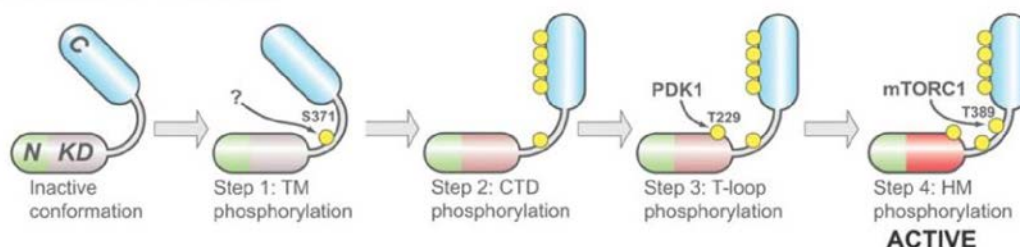
Σε μια προοδευτική μελέτη για την τότε εποχή της δεκαετίας του 90' για την δομή και την λειτουργία της p70S6K προτάθηκε ένα μοντέλο σταδιακής ενεργοποίησης της κινάσης p70S6K από πολλαπλές θέσεις φωσφορυλίωσης Ser/Thr μέσω πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ συγκεκριμένων περιοχών (Ferrari & Thomas, 1994). Οι πιο σημαντικές και κρίσιμες θέσεις φωσφορυλίωσης για τη δράση της κινάσης είναι οι Thr229, S371 και T389. Η ενεργοποίηση της κινάσης ξεκινάει με το μονοπάτι της ινσουλίνης όπου ενεργοποιεί το mTOR μέσω της οδού σηματοδότησης PI3K/PDK/AKT για να ενεργοποιήσει τη p70S6K. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι και άλλα μόρια του συγκεκριμένου μονοπατιού όπως PKCζ και PKCλ, οι πρωτεΐνες G της οικογένειας Rho (Cdc42 και Rac) μπορούν να συμβάλλουν στην ενεργοποίηση της κινάσης (Magnuson et al., 2012). Τις τελευταίες δεκαετίες, διάφορες έρευνες προτείνουν δύο μοντέλα σχετικά με την ενεργοποίηση της p70S6K: το συμβατικό και το εναλλακτικό μοντέλο, τα οποία διαφέρουν ως προς τη σειρά φωσφορυλίωσης (Εικόνα 3) (Bahrami-B et al., 2014). Σε αυτά τα μοντέλα, η φωσφορυλίωση σε πολλαπλές θέσεις του καρβοξυτελικού άκρου αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο γεγονός που διευκολύνει τη φωσφορυλίωση της θέσης HM (Thr389) με τη μεσολάβηση του συμπλόκου mTORC1 και τη μεσολαβούμενη από PDK1 φωσφορυλίωση της θέσης βρόχου T (Thr229) στον βρόχο. Λόγω της ισχυρής αλληλεπίδρασης μεταξύ των θέσεων HM και T-βρόχου, ήταν δύσκολο να προσδιοριστεί με σαφήνεια η χρονική σειρά των γεγονότων φωσφορυλίωσης Thr389 και Thr229 μεταξύ τους για αυτό και προτάθηκαν τα δύο αυτά μοντέλα (Magnuson et al., 2012). Η χρονική εμφάνιση φωσφορυλίωσης της θέσης TM παραμένει ελάχιστα κατανοητή, κυρίως επειδή αυτό το γεγονός φωσφορυλίωσης έχει λάβει σχετικά περιορισμένη προσοχή από τους ερευνητές. Μια άλλη μελέτη, ωστόσο, προτείνει ότι η φωσφορυλίωση της θέσης TM στο Ser371 από μια κινάση αντιπροσωπεύει ένα από τα πρώτα γνωστά συμβάντα φωσφορυλίωσης, με

παρόμοιο τρόπο με αυτόν της φωσφορυλίωσης της θέσης Akt TM Thr450 (Keshwani et al., 2011). Στο συμβατικό μοντέλο, οι θέσεις Thr421/Ser424 φωσφορυλιώνονται πριν από τη φωσφορυλίωση T389 από το σύμπλοκο ραπαμυκίνης 1 (mTORC1) και την επακόλουθη φωσφορυλίωση Thr229 από PDK1. Στο εναλλακτικό μοντέλο, η φωσφορυλίωση στο Ser371 από μια άγνωστη κινάση είναι το πρώτο βήμα πριν από την επακόλουθη φωσφορυλίωση των Thr389, T229 και Thr421/Ser424 (Εικόνα 3) (Magnuson et al., 2012).

A. Model 1: Conventional



B. Model 2: Alternate



Εικόνα 3: Πιθανά μοντέλα ενεργοποίησης της κινάσης μέσω φωσφορυλίωσης (Magnuson et al., 2012).

Φωσφορυλίωση του καρβοξυτελικού άκρου

Ένα πρώιμο βήμα στην ενεργοποίηση της p70S6K ως απόκριση σε αυξητικούς παράγοντες και μιτογόνα, περιλαμβάνει την έναρξη της φωσφορυλίωσης σε τέσσερις κατευθυνόμενες από προλίνη θέσεις που βρίσκονται στην καρβοξυτελική αυτοανασταλτική περιοχή, Ser411, Ser418, Ser421 και Ser424. Αν και η φωσφορυλίωση αυτών των τεσσάρων C-τερματικών θέσεων συμβάλλει στην ενεργοποίηση της p70S6k, δεν είναι αρκετή για την ενεργοποίηση της κινάσης (Magnuson et al., 2012).

Φωσφορυλίωση της HM περιοχής από το mTORC1

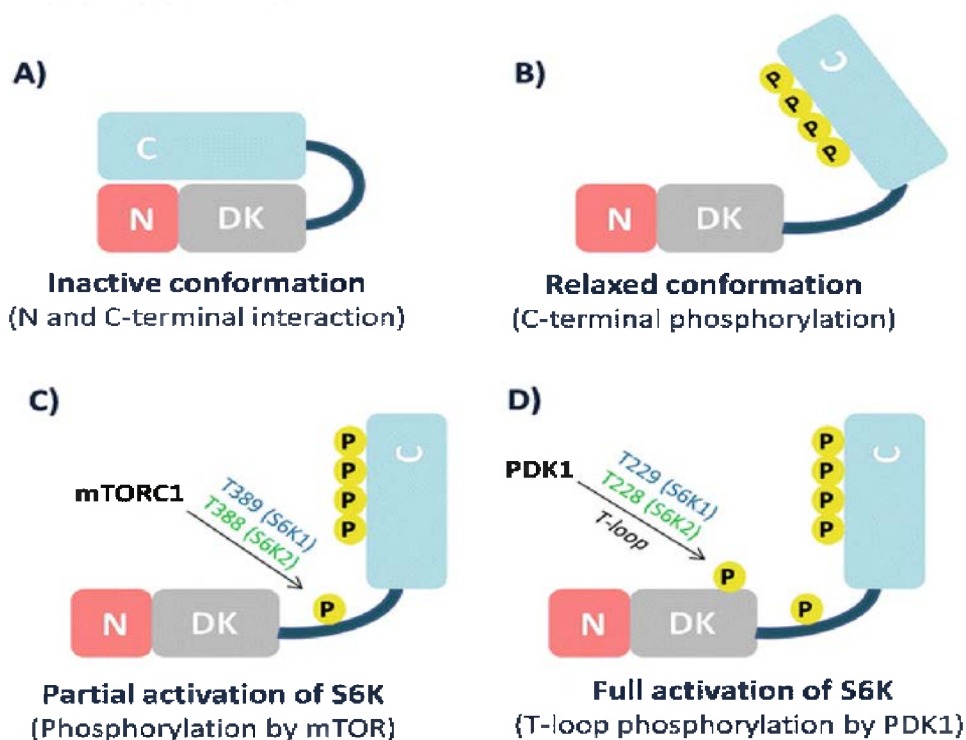
Το 1998-1999, το mTORC1 αποδείχθηκε ότι φωσφορυλιώνει απευθείας την πρωτεΐνη στη θέση HM Thr389 για να προάγει τη δράση της κινάσης p70S6 (Magnuson et al., 2012).

Φωσφορυλίωση της T-loop περιοχής από τη PDK1

Η μέγιστη ενεργοποίηση της κινάσης ως απόκριση σε αυξητικούς παράγοντες απαιτεί τη φωσφορυλίωση τόσο του Thr229 όσο και του Thr389. Τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μελέτες, αποδείχθηκε ότι η πρωτεΐνη PDK1 φωσφορυλιώνει άμεσα την p70S6 στη θέση του βρόχου T Thr229 ενεργοποιώντας την δράση της (Magnuson et al., 2012).

Φωσφορυλίωση TM περιοχής

Η ενεργοποίηση της κινάσης μέσω της φωσφορυλίωσης της TM θέσης στο κατάλοιπο Ser371 πραγματοποιείται από μια άλλη κινάση της οποίας η ρύθμιση, η λειτουργία και η ταυτότητα της παραμένουν ασαφή (Moser et al., 1997). Επιπλέον, σε *in vitro* μελέτες έχει δειχθεί ότι το mTOR συμβάλλει στην φωσφορυλίωση του Ser371 (Magnuson et al., 2012; Saitoh et al., 2002).



Εικόνα 4: Περιοχές φωσφορυλίωσης της p70S6 κινάσης για ενεργοποίηση της (από Encyclopedia of Signaling Molecules)

Ρύθμιση της p70S6 κινάσης από άλλους λιγότερο καλά καθορισμένους τρόπους λειτουργίας:

Αν και η φωσφορυλίωση αντιπροσωπεύει το καλύτερα κατανοητό μηχανισμό για την ρύθμιση της της κινάσης p70S6, έχουν προταθεί κι άλλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις συμπεριλαμβανομένων της αποφωσφορυλίωσης, της ακετυλίωσης, της ουβικουιτίνωσης και της πρωτεολυτικής διάσπασης (Artemenko et al., 2022; Magnuson et al., 2012).

1.3.2. Αποφωσφορυλίωση

Η κινάση p70S6 μπορεί να ρυθμιστεί και μέσω αποφωσφορυλίωσης όπου γίνεται η απενεργοποίηση την δράση της. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη φωσφορυλίωση, οι μηχανισμοί αποφωσφορυλίωσης του p70S6K χαρακτηρίζονται πολύ λιγότερο (Bahrami-B et al., 2014; Magnuson et al., 2012). Τα ένζυμα που καταλύουν την απομάκρυνση μιας φωσφορικής ομάδας από ένα μόριο ονομάζονται φωσφατάσες και εμπλέκονται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες. Οι φωσφατάσες που έχει αναφερθεί ότι αλληλεπιδρούν και αποφωσφορυλιώνουν την p70S6K είναι η πρωτεϊνική φωσφατάση 2A (PP2A) και η PHLPP (Ferrari & Thomas, 1994). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι το μονοπάτι σηματοδότησης PI3K όχι μόνο ενισχύει τη φωσφορυλίωση της p70S6K, αλλά επίσης αναστέλλει την αποφωσφορυλίωση της κινάσης (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014).

1.3.3. Ακετυλίωση και ουβικουϊτίνωση

Αν και σημαντικά λιγότερο κατανοητά σε σχέση με τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης, η ακετυλίωση και η ουβικουϊτίνωση αντιπροσωπεύουν επιπλέον μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που τροποποιούν τη λειτουργία της πρωτεΐνης. Δύο ένζυμα ακετυλοτρανσφεράσης, η p300/CBP (cAMP-response-element-binding protein-binding protein) και το PCAF (p300/CBP-σχετιζόμενος παράγοντας), αναφέρεται ότι αλληλεπιδρούν και ακετυλιώνουν την κινάση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (Deng et al., 2019). Αν και ο τρόπος ακετυλίωσης παραμένει ασαφής, η ακετυλίωση φαίνεται να λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από την φωσφορυλίωση της κινάσης ενώ άλλες μελέτες έδειξαν ότι η ουβικουϊτίνωση και η φωσφορυλίωση δεν είναι ανεξάρτητες (Artemenko et al., 2022; Magnuson et al., 2012).

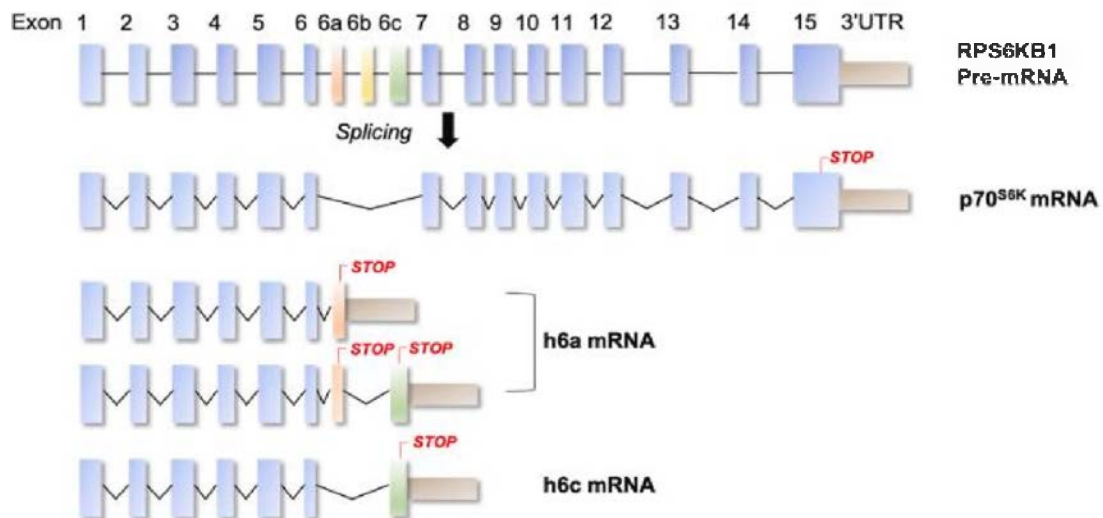
1.3.4. Πρωτεολυτική διάσπαση

Μια μελέτη των Dhar et al., 2009 αποδεικνύει ότι η κινάση p70S6K διασπάται από την κασπάση-3 στην θέση του αμινοξικού καταλοίπου Asp393, επάγοντας κυτταρική απόπτωση (Dhar et al., 2009).

1.4. Μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις

1.4.1. Εναλλακτικό Μάτισμα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί πιο πάνω, λόγω της διαφορετικής θέσεις έναρξης της μετάφρασης εντοπίζονται διαφορετικές ισομορφές της πρωτεΐνης S6. Αντίστοιχα, λόγω του εναλλακτικού ματίσματος, εντοπίζονται διαφορετικές ισομορφές της κινάσης p70S6. Στον άνθρωπο, οι πρωτεΐνες p85S6K, p70S6K και p60S6K (525, 502 και 471 αμινοξέα αντίστοιχα) μεταφράζονται από το ίδιο ώριμο mRNA, ενώ τα h6a και h6c (209 και 219 αμινοξέα αντίστοιχα) μεταφράζονται από τρία διαφορετικά μεταγράφα που προκύπτουν λόγω του εναλλακτικού ματίσματος (Εικόνα 5) (Artemenko et al., 2022). Το p85S6K είναι σχεδόν πανομοιότυπο με το p70S6K εκτός από το ότι διαθέτει 23 επιπλέον αμινοξέα στο N-άκρο του. Αυτή η σύντομη αλληλουχία αμινοξέων περιέχει ένα μοτίβο αργινίνης, το οποίο αποτελεί σήμα πυρηνικού εντοπισμού καθώς έχει και την ικανότητα να προάγει την δράση της p85S6K κινάσης στα καρκινικά κύτταρα για την ενίσχυση του καρκινικού περιβάλλοντος στα γειτονικά κύτταρα (J. Zhang et al., 2018). Η ισομορφή p60S6K δημιουργείται από μια εναλλακτική θέση έναρξης της μετάφρασης και συγκεκριμένα στην Meth54 του ώριμου μεταγράφου, απουσιάζοντας από αυτό το μοτίβο TOR (Kim et al., 2009). Στον άνθρωπο, το εναλλακτικό μάτισμα προσθέτει δύο εναλλακτικά εξόνια (που ονομάζονται 6a και 6c), μαζί ή χωριστά, μεταξύ των εξονίων 6 και 7, για να δημιουργήσει τρία ώριμα mRNA, h6a, h6a + c και h6c, από το p70S6K pre-mRNA. Η συμπερίληψη αυτών των εξονίων αλλάζει το πλαίσιο ανάγνωσης και δημιουργεί κωδικόνια τερματισμού και στα δύο εξόνια 6a και 6c. Ως αποτέλεσμα, παράγονται οι πρωτεΐνες h6a και h6c που υπολλείπονται της συντηρημένης περιοχής της κινάσης (Εικόνα 5) (Artemenko et al., 2022).



Εικόνα 5: Ισομορφές της κινάσης p70S6 που προκύπτουν μετά το εναλλακτικό μάτισμα (Artemenko et al., 2022).

1.4.2. MicroRNAs

Τα microRNAs (miRNAs) είναι μικρά μη κωδικά RNAs περίπου 20 νουκλεοτιδίων, τα οποία ελέγχουν διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η διαφοροποίηση και η απόπτωση. Μελέτες έχουν δείξει ότι αρκετά miRNAs μπορούν να καταστείλουν άμεσα την έκφραση της p70S6K. Μερικά από αυτά είναι το miR-181a στη σπερματογένεση (L. Wang et al., 2021), το miR-15/16 στα καρκινικά κύτταρα του μαστού (Janaki Ramaiah et al., 2014), το miR-506-3p στην αντίσταση των λιποκυττάρων στην ινσουλίνη (Zhong et al., 2021) και το miR-128 στον προστάτη (Tao et al., 2014). Έχουν επίσης αναφερθεί διάφορα miRNAs που μεταβάλλουν τη σηματοδότηση mTOR επηρεάζοντας την δράση της p70S6K (Y. Zhang et al., 2017). Ενώ τα περισσότερα miRNAs δρουν ως ογκοκατασταλτικά, μπορεί επίσης να είναι onco-miR να προάγει την ογκογένεση. Για παράδειγμα, το miR-122 αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την οδό σηματοδότησης PI3K/Akt μέσω της αυξημένης δράσης της κινάσης p70S6K (Lian et al., 2013).

1.4.3. Μακρά μη κωδικά RNA

Τα μακρά μη κωδικά RNA (lncRNAs) έχουν πάνω από 200 νουκλεοτίδια και μπορούν να επηρεάσουν τη σταθερότητα και τη μετάφραση των mRNAs. Ένας σημαντικός μηχανισμός μέσω του οποίου ένα lncRNA λειτουργεί για να αλλάξει την έκφραση ενός γονιδίου είναι η δέσμευση σε ένα miRNA, εμποδίζοντάς το να δεσμευτεί στο mRNA στόχο του. Έρευνες έχουν δείξει ότι διάφορα lncRNAs δεσμεύονται με διάφορα miRs ενώ παράλληλα στοχεύουν και άλλα μόρια της οδούς σηματοδότησης PI3K/Akt/mTOR επηρεάζοντας την δράση της p70S6K κατά τη διάρκεια κυτταρικών λειτουργιών όπως της αγγειογένεσης, της μετάστασης και της αντίστασης στα φάρμακα σε διάφορους καρκίνους (Aboudehen, 2020).

1.5. Μονοπάτια ενεργοποίησης της κινάσης p70S6K

Η ενεργοποίηση της κινάσης p70S6K μπορεί να γίνει με διάφορα εξωκυτταρικά σήματα όπως οι αυξητικοί παράγοντες, μέσω κυτοκινών, θρεπτικών ουσιών καθώς και προϊόντων οξυγονιδίων μέσω της ενεργοποίησης σηματοδοτικών μονοπατιών τα οποία θα ενεργοποιήσουν τον σύμπλεγμα

ραπαμυκίνης mTORC1/σύμπλεγμα πρωτεϊνών mTOR (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014). Τα σημαντικότερα μονοπάτια σηματοδότησης που έχειδειχθεί ότι συμμετέχουν στον έλεγχο της σηματοδότησης mTORC1 και στην ρύθμιση της δράσης της κινάσης είναι το PI3K/Akt, το AMPK και το RAS/MAPK μονοπάτι σηματοδότησης. Ακολούθως θα αναλυθούν τα εξωκυττάρια σήματα και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην ρύθμιση της κινάσης p70S6K (Εικόνα 6).

1.5.1. Οδός σηματοδότησης ινσουλίνης/PI3K/Akt

Η οδός σηματοδότησης ινσουλίνης/PI3K/Akt αντιπροσωπεύει την καλύτερα χαρακτηρισμένη οδό ενεργοποίησης του mTORC1 (Magnuson et al., 2012). Η δέσμευση της ινσουλίνης ή του αυξητικού παράγοντα IGF στον αντίστοιχο υποδοχέα της οδηγεί σε ενεργοποίηση της κινάσης PI3K η οποία με την σειρά της, φωσφορυλιώνει τις πρωτεΐνες IRS (υπόστρωμα υποδοχέα ινσουλίνης). Αυτό το γεγονός οδηγεί στην στρατολόγηση της πρωτεϊνικής κινάσης Akt στην πλασματική μεμβράνη και στην ενεργοποίηση της μέσω φωσφορυλίωσης, από τη κινάση PDK1, στη θέση του βρόχου T (Thr308) και ενεργοποίηση με τη μεσολάβηση mTORC2 στη θέση HM του (Ser473). Ακολούθως, η ενεργή Akt φωσφορυλιώνει το Tsc2 σε διάφορες θέσεις (Ser939 και Thr1462) καταστέλλοντας την ανασταλτική επίδραση του συμπλόκου Tsc1-Tsc2 στο mTORC1, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη σηματοδότηση mTORC1. Τα Tsc1 και Tsc2 λειτουργούν ως ογκοκατασταλτικά μόρια. Μετά την ενεργοποίηση από την ινσουλίνη, το mTOR εντός των mTORC1 και mTORC2 αυτοφωσφορυλιώνεται στο κατάλοιπο Ser2481. Με αυτόν τον τρόπο, ρυθμίζεται η ανεξέλεγκτη σηματοδότηση και ενεργοποιείται η δράση της κινάσης p70S6, προάγοντας διάφορες βιολογικές κυτταρικές λειτουργίες. Το τρέχον μοντέλο υποστηρίζει ότι η σηματοδότηση ινσουλίνης/PI3K οδηγεί σε αδρανοποίηση της λειτουργίας Tsc1/Tsc2 με τη μεσολάβηση Akt, η οποία με τη σειρά της προάγει την ενεργοποίηση του mTORC1 με τη μεσολάβηση Rheb-GTP. Ωστόσο, πολλές λεπτομέρειες που συνεπάγονται αυτό το μοντέλο παραμένουν ελλειπείς. Για παράδειγμα, παραμένει ασαφές πώς η φωσφορυλίωση του Tsc2 με τη μεσολάβηση Akt καταστέλλει τη λειτουργία Tsc1-Tsc2. Ο μηχανισμός με τον οποίο το μόριο Rheb προάγει τη σηματοδότηση mTORC1 παραμένει επίσης ελάχιστα κατανοητός και ο παράγοντας GEF (παράγοντας ανταλλαγής γουανίνης) που φέρει το Rheb με GTP παραμένει άγνωστος (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014; Magnuson et al., 2012).

1.5.2. Σηματοδότηση Ras/MAPK

Ανεξάρτητα από την οδό PI3K, το μονοπάτι σηματοδότησης Ras/MAPK ενεργοποιείται από μιτογόνα (ουσίες που προκαλούν μίτωση) ενεργοποιώντας έτσι τις πρωτεΐνες Ras και κινάσης μιτογόνου MAPK. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του mTORC1 καταστέλλοντας την δράση των TSC1-TSC2. Έτσι, τα σηματοδοτικά μονοπάτια PI3K και Ras/MAPK σηματοδοτούν με παράλληλο τρόπο τη ρύθμιση της λειτουργίας των TSC1-TSC2 ενεργοποιώντας το mTORC1 (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014; Magnuson et al., 2012).

1.5.3. Σηματοδότηση κυτοκίνης

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α, TNFα είναι μια πρωτεΐνη και κυτταροκίνη που παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Ενεργοποιείται από τον αναστολέα της κινάσης β, NF-κΒ (πυρηνικός παράγοντας-κΒ) όταν αλληλεπιδράσει μαζί του και φωσφορυλιώνουν το Tsc1 στα αμινοξικά κατάλοιπα Ser487 και Ser511, με αποτέλεσμα τη διάσπαση Tsc1-Tsc2, ενεργοποιώντας έτσι το mTORC1. Η συγκεκριμένη σηματοδοτική οδός υφίσταται περαιτέρω διερεύνηση (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014; Magnuson et al., 2012).

1.5.4. Σηματοδότηση PLD (φωσφολιπάση D)

Το PA (φωσφατιδικό οξύ), ένας δεύτερος αγγελιοφόρος λιπιδίου που παράγεται από την υδρόλυση της φωσφατιδυλοχολίνης μέσω της πρωτεΐνης PLD, δεσμεύει την περιοχή mTOR για να προάγει τη σηματοδότηση mTORC1 με έναν ευαίσθητο στη ραπαμυκίνη τρόπο (Magnuson et al., 2012).

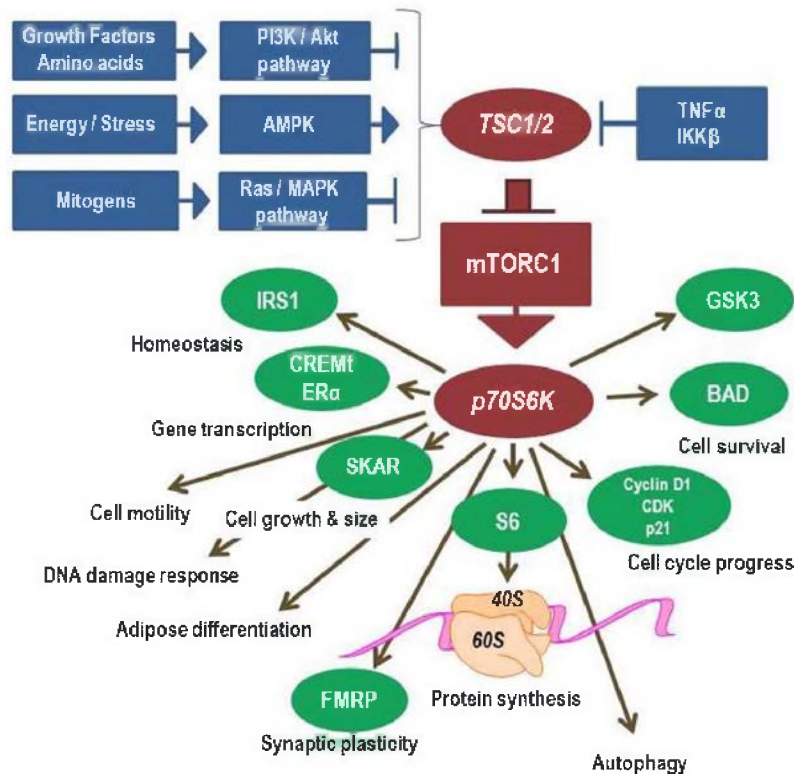
1.5.5. Θρεπτικά συστατικά

Εκτός από τη ρύθμιση από αυξητικούς παράγοντες, η δράση της p70S6K εξαρτάται και από τα επίπεδα των θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των αμινοξέων και της ενέργειας με τη μορφή ATP (Bahrami-B et al., 2014; Y. Zhang et al., 2017). Για τη λειτουργία του mTORC1 απαιτούνται επαρκή επίπεδα αμινοξέων. Έτσι, ακόμη και με την παρουσία άφθονων αυξητικών παραγόντων, η έλλειψη αμινοξέων, ιδιαίτερα της λευκίνης και ισολευκίνης, αναστέλλει γρήγορα τη σηματοδότηση του mTORC1. Αν και ο μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα ανιχνεύουν τα

επίπεδα αμινοξέων παραμένει μυστήριο, έχουν αναφερθεί αρκετοί βιοχημικοί μεσολαβητές που συνδέουν την αίσθηση αμινοξέων με το mTORC1 (Bahrami-B et al., 2014; Magnuson et al., 2012).

1.5.6. Ενέργεια και στρες

Ποικίλες μορφές κυτταρικού στρες ρυθμίζουν αρνητικά την σηματοδότηση του mTORC1, μεταξύ άλλων της απουσίας γλυκόζης, της υποξίας, του οξειδωτικού στρες και της βλάβης του DNA (Magnuson et al., 2012). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αναστολή της γλυκόλυσης καθώς και η υποξία όπου παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα ATP. Τα χαμηλά επίπεδα ATP ενεργοποιούν την κινάση AMPK, η οποία με την σειρά της φωσφορυλιώνει το Tsc2 στα αμινοξικά κατάλοιπα Thr1227 και Ser1345 αυξάνοντας την αναστολή του mTORC1. Έχουν περιγραφεί διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους αλληλεπιδρά η κινάση AMPK, ρυθμίζοντας αρνητικά την δράση του mTORC1 (Magnuson et al., 2012). Σε απόκριση στη βλάβη του DNA, η σταθεροποίηση και η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα p53 και του ογκοκατασταλτικού οδηγεί σε επαγωγή των σεστρινών 1 και 2, οι οποίες δεσμεύονται και ενεργοποιούν την AMPK μέσω ενός άγνωστου μηχανισμού αρνητικής ρύθμισης του mTORC1 (Budanov & Karin, 2008). Προφανώς διαφορετικά σήματα κυτταρικού στρες εμπλέκονται σε μια ποικιλία μοριακών μηχανισμών για να εξασφαλίσουν την αναστολή του mTORC1 σε δυσμενείς συνθήκες (Budanov & Karin, 2008; Magnuson et al., 2012).



Εικόνα 6: Σηματοδοτικά μονοπάτια και παράγοντες που ρυθμίζουν την δράση της κινάσης p70S6 (Bahrami-B et al., 2014)

1.6. Σημασία στην υγεία και την ασθένεια (Bahrami-B et al., 2014):

- Καρκίνος: Η υπερδραστηριότητα της οδού mTOR/p70S6K έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου λόγω της ανεξέλεγκτης κυτταρικής διαίρεσης και ανάπτυξης.
- Μεταβολικές ασθένειες: Ανωμαλίες στη σηματοδότηση της p70S6K μπορεί να συνδέονται με παθήσεις όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου II.
- Γήρανση: Η οδός mTOR έχει επίσης συσχετιστεί με τη γήρανση και την παράταση της ζωής. Η αναστολή της οδού αυτής έχει δείξει ενδείξεις παράτασης της ζωής σε μερικά μοντέλα οργανισμών.
- Νευροεκφυλιστικές παθήσεις: Αυξημένη έκφραση της p70S6K έχει συσχετιστεί με τον εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο.

Επομένως, η p70S6K αποτελεί μια σημαντική πρωτεΐνη για την κατανόηση της κυτταρικής βιολογίας και της παθολογίας διαφόρων ασθενειών.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της επιστημονικής βιβλιογραφίας για την διερεύνηση του ρόλου των p70S6 κινασών στις βιολογικές λειτουργίες των κυττάρων και συγκεκριμένα στην πρωτεϊνοσύνθεση, στην ανάπτυξη και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, στον μεταβολισμός και στην αυτοφαγία. Ακολούθως, διερευνήθηκε το αποτέλεσμα που έχει η απορρύθμιση της έκφρασης και της δράσης της κινάσης και το πώς συμβάλλει σε διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II, της νόσου του Alzheimer και του καρκίνου.

Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε μια σειρά από αναζητήσεις στην μηχανή αναζήτησης Pubmed, οι κυριότερες των οποίων είναι:

1. Αρχικά, με τις λέξεις-κλειδιά *p70s6 kinase* στο pubmed και με το φίλτρο “review”, πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση για γενικές γνώσεις όπου χρησιμοποιήθηκαν στην εισαγωγή της παρούσας διπλωματικής. Η αναζήτηση αυτή έδωσε 27 αποτελέσματα/άρθρα.
2. Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις – κλειδιά *p70s6k signaling* και *p70s6 kinase pathway* δίνοντας 22 και 16 αποτελέσματα αντίστοιχα.
3. Για τις κυτταρικές λειτουργίες, χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις – κλειδιά *p70s6k, regulation, metabolism, protein synthesis, autophagy* και το φίλτρο “review” δίνοντας 109,147, 146 και 752 αποτελέσματα αντίστοιχα.
4. Προχωρώντας στην συμβολή της p70S6K σε ασθένειες αναζητήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά *p70s6k, insulin, diabetes, AD disease* και *cancer* χωρίς την χρήση του φίλτρου “review”. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης ήταν 32, 22, 6 και 80 άρθρα αντίστοιχα.

3. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην εισαγωγή, οι κινάσες p70S6 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία των κυττάρων. Οι βασικές λειτουργίες στις οποίες εμπλέκεται η p70S6K είναι (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014):

1. **Πρωτεϊνοσύνθεση:** Η p70S6K φωσφορυλιώνει την πρωτεΐνη S6 του ριβοσώματος, οδηγώντας σε αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών.
2. **Κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός:** Μέσω της ενεργοποίησης του mTOR, η p70S6K συμμετέχει στον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού και επιβίωσης.
3. **Μεταβολισμός:** Συμβάλλει στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων.
4. **Αυτοφαγία:** Η p70S6K συμβάλλει αρνητικά ή θετικά στην αυτοφαγία, καταστέλλοντας την ή προωθώντας της μέσω διαφορετικών οδών ενεργοποίησης της.

3.1. Κυτταρικές Λειτουργίες

3.1.1. Πρωτεϊνοσύνθεση

Η κινάση p70S6 συμβάλλει σημαντικά στη ρύθμιση της πρωτεϊνοσύνθεσης στα κύτταρα. Τα σημαντικότερα γεγονότα στην σύνθεση των πρωτεϊνών περιλαμβάνουν (Asnaghi et al., 2004):

- 1) Την ενεργοποίηση του συμπλέγματος mTORC1: Η p70S6K ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα mTORC1, το οποίο ρυθμίζει τη κυτταρική αύξηση και τον μεταβολισμό ως απάντηση/απόκριση σε θρεπτικά συστατικά, αυξητικούς παράγοντες κα.
- 2) Την φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης S6 του ριβοσώματος (S6RP): Ένα από τα κύρια υποστρώματα της p70S6K είναι η πρωτεΐνη S6 της 40S ριβοσωμικής υπομονάδας. Η φωσφορυλίωση της S6RP αυξάνει την ικανότητα του ριβοσώματος να συνθέτει πρωτεΐνες, ενισχύοντας τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών.
- 3) Την ρύθμιση της μετάφρασης: Η p70S6K φωσφορυλιώνει και άλλους παράγοντες που εμπλέκονται στη μετάφραση του mRNA, ενισχύοντας τη συνολική απόδοση της πρωτεϊνοσύνθεσης.

- 4) Την φωσφορυλίωση του αυξητικού παράγοντα (eIF4B): Η p70S6K φωσφορυλιώνει τον παράγοντα eIF4B, έναν παράγοντα εκκίνησης της μετάφρασης που διευκολύνει την έναρξη της σύνθεσης πρωτεϊνών.
- 5) Την φωσφορυλίωση άλλων υποστρωμάτων: Η p70S6K μπορεί να φωσφορυλιώνει και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τη μετάφραση και τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών, επεκτείνοντας τον ρόλο της στη ρύθμιση αυτών των διαδικασιών.

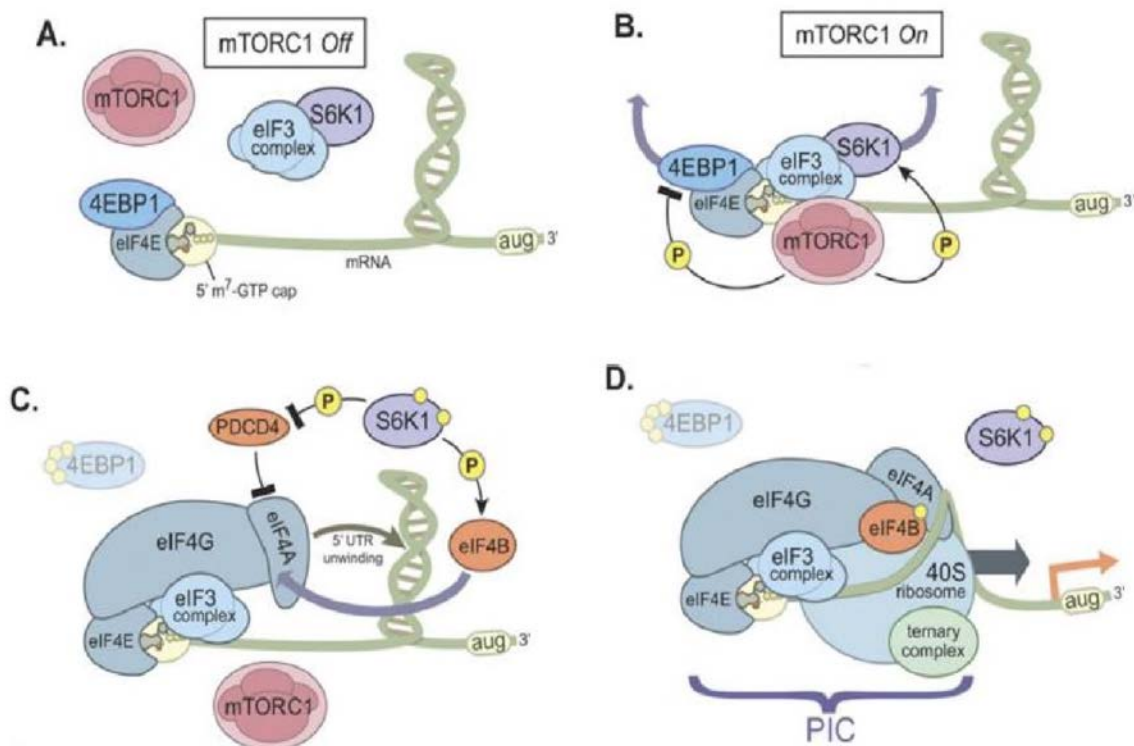
Σύμφωνα με τα όσα συζητήθηκαν προηγουμένως, τα μονοπάτια που ενεργοποιούνται και εμπλέκονται με την κινάση p70S6 είναι εξαιρετικά πολύπλοκα (Zanchi & Lancha, 2008). Το σηματοδοτικό μονοπάτι mTOR είναι υπεύθυνο κυρίως για την πρωτεϊνοσύνθεση, μέσω της φωσφορυλίωσης δύο κύριων ρυθμιστών, της p70S6K και της πρωτεΐνης 4EBP (eIF4E Binding Protein). Επιπλέον, το mTORC1 λειτουργεί ως κρίσιμος ρυθμιστής κατά την έναρξη της μετάφρασης καθώς και στο στάδιο περιορισμού του ρυθμού σύνθεσης των πρωτεϊνών στο οποίο τα ριβοσώματα στρατολογούνται στο mRNA (Magnuson et al., 2012). Αρχικά, ο πρώτος στόχος φωσφορυλίωσης της κινάσης p70S6 είναι η ριβοσωμική πρωτεΐνη S6 (S6RP) η οποία, αποτελεί συστατικό της ριβοσωμικής υπομονάδας 40S. Με την φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης S6, ξεκινάει ένας καταρράκτης αντιδράσεων, ρυθμίζοντας την μετάφραση των mRNAs που περιέχουν ολιγοπυριμιδινικούς τερματισμούς (5' TOP mRNA). Τα 5' TOP mRNAs αντιπροσωπεύουν το 20% του συνολικού κυτταρικού mRNA και είναι απαραίτητα συστατικά για τον μηχανισμό της μετάφρασης. Παράλληλα, η κινάση p70S6 ενεργοποιεί με φωσφορυλίωση υποστρώματα, που οδηγούν στην έναρξη της μετάφρασης του mRNA, όπως είναι ο eIF4B (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4B), ένας θετικός ρυθμιστής της 5' καλύπτρας του mRNA, ο οποίος δεσμεύεται στο σύμπλοκο eIF4F, ρόλος του οποίου είναι η έναρξη της μετάφρασης (Holz et al., 2005). Παράλληλα, η p70S6K ενεργοποιεί έμμεσα την eIF4B, μέσω της φωσφορυλίωσης και αποικοδόμησης του PDCD4, αναστολέα της eIF4B, με αποτέλεσμα την αύξηση της αποδοτικότητας της μετάφρασης των mRNAs, καθώς το eIF4B αλληλεπιδρά με τον παράγοντα POLDIP3 (Polymerase delta-interacting protein), ένα στοιχείο του συμπλόκου σύνδεσης εξονίων (Holz et al., 2005). Το 4EBP αναστέλλει τη μετάφραση, με το να προσδένεται στο eIF4E αποτρέποντας, με αυτόν τον τρόπο, την δημιουργία του eIF4F συμπλόκου. Μέσω της φωσφορυλίωσης του 4EBP από το mTORC1, το 4EBP αποσυνδέεται από το eIF4E, επιτρέποντας την μετάφραση του mRNA, η έναρξη της οποίας εξαρτάται από την 5' καλύπτρα (Holz et al.,

2005). Για τουλάχιστον μια δεκαετία μετά την ανακάλυψη της κινάσης, η S6RP διατηρήθηκε ως το ένα και μοναδικό υπόστρωμά του. Από τότε, έχουν αναγνωριστεί αρκετά υποστρώματα S6K1 που ελέγχουν την παραγωγή πρωτεΐνης (Magnuson et al., 2012). Ωστόσο, η λεπτομερής κατανόηση της λειτουργικής σημασίας της φωσφορυλίωσης που προκαλείται από την κινάση για πολλά από αυτά τα υποστρώματα παραμένει περιορισμένη. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλά υποστρώματα της χρησιμεύουν επίσης ως υποστρώματα του παράγοντα RSK (Ribosomal S6 Kinase) ο οποίος ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνικών κινάσων σερίνης/θρεονίνης, συμμετέχοντας μεταξύ άλλων και στην πρωτεϊνοσύνθεση, όπως και η κινάση p70S6. Η κινάση RSK εμπλέκεται στο σηματοδοτικό μονοπάτι MAPK, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι τα δύο σηματοδοτικά μονοπάτια mTORC1 και MAPK συγκλίνουν και συμβάλλουν στην ρύθμιση της πρωτεϊνοσύνθεσης (Magnuson et al., 2012; X. Wang et al., 2001).

Πιο αναλυτικά, η πρωτεϊνοσύνθεση αντιπροσωπεύει μια κύρια κυτταρική διαδικασία που ελέγχεται από το σύμπλοκο mTORC1, η οποία ρυθμίζεται συντονισμένα από τους άξονες mTORC1– p70S6K και mTORC1–4EBP1 (Εικόνα 7). Ο άξονας mTORC1– 4EBP1 ελέγχει κρίσιμα, καλά καθορισμένα βήματα για την έναρξη της μετάφρασης, συναρμολογώντας το σύμπλεγμα eIF4F στο 5' άκρο των μεταγραφών mRNAs και συγκεκριμένα στο σημείο m7-GTP (7-μεθυλογουανოსίνη). Ο ρόλος του άξονα mTORC1– p70S6K στον μεταφραστικό έλεγχο είναι λιγότερο γνωστός, ωστόσο έχει προταθεί ότι σε απουσία ερεθισμάτων που ενεργοποιούν το mTORC1 (δηλαδή αυξητικών παραγόντων/μιτογόνων, αμινοξέων και ενέργειας), το υποφωσφορυλιωμένο μόριο 4EBP1 συνδέεται και καταστέλλει τον παράγοντα eIF4E, ο οποίος αλληλεπιδρά άμεσα με το 5' άκρο του mRNA (Asnaghi et al., 2004; Beugnet et al., 2003; Holz et al., 2005; Magnuson et al., 2012). Επιπλέον, μια υποομάδα της ανενεργού p70S6K συνδέεται με το ικρίωμα πολλαπλών υπομονάδων eIF3 (Holz et al., 2005) (Εικόνα 7A). Σε απόκριση σε ερεθίσματα που ενεργοποιούν το mTORC1, το mTORC1 συνδέεται με τον παράγοντα eIF3, το οποίο φωσφορυλιώνει την p70S6K στο αμινοξικό κατάλοιπο Thr389 καθώς επίσης, φωσφορυλιώνει και τον παράγοντα 4EBP1 σε διάφορες θέσεις (π.χ. Thr37, Thr46, Thr70 και Ser65). Η φωσφορυλίωση του 4EBP1 με τη μεσολάβηση mTORC1 επάγει τη διάσπαση του 4EBP1 από το eIF4E και τη διάσπαση της p70S6K από το eIF3 (Εικόνα 7B). Καθώς ο μεταγραφικός παράγοντας 4EBP1 και ο eIF4G (ένα συστατικό του συμπλόκου eIF4E) συνδέουν το eIF4E, η διάσπαση και απομάκρυνση του 4EBP1 επιτρέπει τη σύνδεση του eIF4G στο eIF4E. Μόλις συνδεθεί με το eIF4E, το eIF4G στρατολογεί το eIF4A, μια ελικάση κρίσιμη για το

ξετύλιγμα της ανασταλτικής δευτερογενούς δομής στην 5-αμετάφραστη περιοχή του mRNA. Αποτέλεσμα των πιο πάνω είναι ο σχηματισμός του eIF4F, ενός συμπλόκου που αποτελείται από eIF4E, eIF4G και eIF4A, στο 5' άκρο του mRNA (Εικόνα 7C). Στην συνέχεια, το σύμπλοκο eIF4F στρατολογεί το ριβόσωμα 40S και το τριμερές σύμπλοκο (αποτελούμενο από eIF2, Met-tRNA και GTP) στο 5' άκρο του mRNA για να σχηματίσει το σύμπλοκο προ-έναρξης της μετάφρασης 48S (Εικόνα 7D). Με τη μεσολάβηση mTORC1, η φωσφορυλιωμένη κινάση p70S6K, φωσφορυλιώνει αρκετά υποστρώματα έτσι ώστε να γίνει η έναρξη της μετάφρασης καθώς και άλλα βήματα που οδηγούν την παραγωγή πρωτεΐνης, συμπεριλαμβανομένων των S6RP, PDCD4, SKAR, eEF2K και eIF4B (Εικόνα 7C) (Dorrello et al., 2006; Holz et al., 2005; Richardson et al., 2004; Shahbazian et al., 2006). Επιπλέον, Η μεσολαβούμενη από p70S6K και RSK φωσφορυλίωση του eIF4B στο κατάλοιπο Ser422, επάγει τη στρατολόγηση του eIF4B σε eIF4A και eIF3 (Shahbazian et al., 2006) (Εικόνες 7C και 7D). Ο ρόλος του παράγοντα eIF4B είναι να ενισχύσει τη δράση της ελικάσης eIF4A, ανακουφίζοντας έτσι την ανασταλτική δευτερογενή δομή στην 5-αμετάφραστη περιοχή. Η προκαλούμενη από p70S6K φωσφορυλίωση του αναστολέα του παράγοντα eIF4A, PDCD4 στο κατάλοιπο Ser67, ενισχύει περαιτέρω τη δράση της ελικάσης eIF4A. Η φωσφορυλίωση του PDCD4, ενός ογκοκατασταλτικού παράγοντα, προάγει την αναγνώρισή του από τη λιγάση ουβικουιτίνης SCFβ - TRCP και επομένως την αποικοδόμησή του από το πρωτεάσωμα (Dorrello et al., 2006). Η SKAR, μια πυρηνική πρωτεΐνη δέσμευσης mRNA, συνδυάζει τη μεταγραφή με το μάτισμα του mRNA και την μετατόπιση στον πυρήνα αλληλεπιδρώντας με το σύμπλεγμα εξονίων, το οποίο συνδέεται με τα mRNAs (Richardson et al., 2004). Κατά την ενεργοποίηση της SKAR, μέσω ενός αυξητικού παράγοντα, η p70S6K δεσμεύεται και φωσφορυλιώνει την SKAR στα κατάλοιπα Ser383/Ser385 για να ενισχύσει τη μεταφραστική αποτελεσματικότητα του πρόσφατα ματισμένου mRNA (Richardson et al., 2004). Η κινάση p70S6K επίσης φωσφορυλιώνει και αδρανοποιεί το eEF2K, το οποίο φωσφορυλιώνει και αδρανοποιεί το eEF2. Έτσι, η κινάση p70S6K ενισχύει τη δράση του eEF2, μιας πρωτεΐνης που καταλύει τη μετατόπιση (μετατόπιση κωδικονίων) κατά την επιμήκυνση της μετάφρασης (X. Wang et al., 2001).

Η σημασία της p70S6K στην πρωτεϊνοσύνθεση την καθιστά κρίσιμο στόχο για την έρευνα σε διάφορες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου και των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπου οι διαταραχές στην κυτταρική αύξηση και την πρωτεϊνοσύνθεση παίζουν κεντρικό ρόλο (Asnaghi et al., 2004; Fenton & Gout, 2011).



Εικόνα 7: Στάδια έναρξης της μετάφρασης μετά την ενεργοποίηση της κινάσης p70S6 (Magnuson et al., 2012). (A) Απουσία ερεθισμάτων που ενεργοποιούν το mTORC1 (δηλαδή αυξητικών παραγόντων/μιτογόνων, αμινοξέων και ενέργειας), το υποφωσφορυλιωμένο 4EBP1 συνδέεται με το eIF4E στο πώμα mRNA 5' για να καταστέλλει τη συναρμολόγηση του συμπλόκου προ-έναρξης. (B) Σε απόκριση σε ερεθίσματα που ενεργοποιούν το mTORC1, το mTORC1 αλληλεπιδρά με το eIF3, που εντοπίζεται στο 5' άκρο, φωσφορυλιώνοντας τις 4EBP1 και S6K1, προκαλώντας απελευθέρωση των 4EBP1 από eIF4E και απελευθέρωση των S6K1 από eIF3. (C) Η διάσπαση του 4EBP1 επιτρέπει στον eIF4G να προσδεθεί στο eIF4E, ξεκινώντας έτσι τη συναρμολόγηση του συμπλέγματος eIF4F (eIF4E, eIF4G και eIF4A). Μετά την απελευθέρωση, η S6K1 φωσφορυλιώνει το eIF4B, το οποίο επάγει τη δέσμευση του eIF4B στο eIF4A, ένα γεγονός που ενισχύει τη δραστηριότητα της ελικάσης eIF4A. Η S6K επίσης φωσφορυλιώνει και αδρανοποιεί το PDCD4, το οποίο λειτουργεί ως αναστολέας του eIF4A. (D) Η συναρμολόγηση αυτών των παραγόντων επιτρέπει τη δέσμευση του ριβοσώματος 40S και του τριμερούς συμπλόκου (eIF2, Met-tRNA και GTP) στο 5' άκρο του mRNA και έτσι, σχηματίζεται το σύμπλοκο προ-έναρξης (PIC) για να ξεκινήσει η μετάφραση.

3.1.2. Κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός

Οι αυξημένοι ρυθμοί της βιοσύνθεσης των πρωτεϊνών έχειδειχθεί ότι οδηγούν σε κυτταρική ανάπτυξη (αύξηση της κυτταρικής μάζας και αύξηση μεγέθους), γεγονός που οδηγεί τα κύτταρα να προχωρήσουν στον κύκλο της κυτταρικής διαίρεσης και να πολλαπλασιαστούν (αύξηση αριθμού) (Gäbele et al., 2005). Πράγματι, το σύμπλοκο mTORC1 προάγει την κυτταρική ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω φωσφορυλίωσης της p70S6K και του 4EBP1 (Magnuson et al., 2012). Όπως έχει περιγραφεί, η πρωτεϊνοσύνθεση στα ευκαρυωτικά κύτταρα είναι μια εξαιρετικά ρυθμιζόμενη διαδικασία, η οποία παίζει κρίσιμο ρόλο στη διαφοροποίηση, την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική ανάπτυξη και την απόπτωση (Fenton & Gout, 2011). Υπάρχει μια σαφής διάκριση μεταξύ της κυτταρικής ανάπτυξης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Και οι δύο αυτές διαδικασίες είναι υπεύθυνες για τη σωστή ανάπτυξη ενός οργανισμού, αλλά ρυθμίζονται με διαφορετικούς τρόπους. Στην πραγματικότητα ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, ο οποίος προκαλεί αύξηση του αριθμού των κυττάρων, ρυθμίζεται από κινήσεις που εξαρτώνται από κυκλίνες, ενώ αντίθετα η κυτταρική ανάπτυξη, η οποία σχετίζεται περισσότερο με την πρωτεϊνοσύνθεση που οδηγεί σε αύξηση του μεγέθους των κυττάρων, ρυθμίζεται κυρίως από την κίνηση mTOR (Asnaghi et al., 2004; Fenton & Gout, 2011). Η κυτταρική ανάπτυξη είναι άμεσα συνδεδεμένη με την πρωτεϊνοσύνθεση, η οποία έχει αναλυθεί πιο πάνω.

Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός σχετίζεται με την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Η p70S6K εντοπίζεται στο μέσο της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου, γεγονός που υποδηλώνει την σημασία της στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου στην φάση S. Ένα άλλο σημαντικό μόριο της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου αποτελεί η κυκλίνη D1, η οποία αποτελεί ένα σημαντικό μόριο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και έχει κρίσιμο ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό. Επίσης, ρυθμίζει την ταχύτητα με την οποία τα κύτταρα προχωρούν στη φάση S, επηρεάζοντας έτσι τον ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η υπερέκφραση της κυκλίνης D1 μπορεί να οδηγήσει σε μη ελεγχόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, κάτι που συχνά παρατηρείται σε καρκινικά κύτταρα (Vignot et al., 2005). Επιπλέον, η p70S6K μπορεί ακόμη να προάγει τη μετάβαση της φάσης G1 στην φάση S αυξάνοντας τη μετάφραση της κυκλίνης D1 και της πρωτεΐνης p21 που είναι κρίσιμες για τον σχηματισμό του κυκλινεξαρτώμενου συμπλόκου κίνησης το οποίο είναι απαραίτητο στην φάση G1 και την επακόλουθη είσοδο στη φάση S του κυτταρικού κύκλου (Bahrami-B et al., 2014).

Ρόλος της κυκλίνης D1 και p70S6K στην κυτταρική ανάπτυξη (Hidalgo & Rowinsky, 2000; Vignot et al., 2005):

1. Ρύθμιση Κυτταρικού Κύκλου: Η κυκλίνη D1, μέσω της ενεργοποίησης των CDKs (CDK4/6), προάγει τη μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Αυτή η διαδικασία είναι απαραίτητη για την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό. Η p70S6K, από την άλλη πλευρά, ενεργοποιείται μέσω της οδού mTOR και παίζει ρόλο στην πρωτεϊνική σύνθεση και στην ανάπτυξη του κυττάρου .
2. Συνεργιστική Δράση: Η p70S6K υποστηρίζει την αύξηση του κυττάρου μέσω της ρύθμισης της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Η αύξηση αυτή είναι κρίσιμη για να μπορέσει το κύτταρο να προχωρήσει στην επόμενη φάση του κυτταρικού κύκλου, για την οποία η κυκλίνη D1 είναι απαραίτητη. Με αυτόν τον τρόπο, η p70S6K ενισχύει το περιβάλλον που είναι απαραίτητο για τη δράση της κυκλίνης D1.
3. Σηματοδοτική Οδός mTOR και Κυκλίνη D1: Η οδός mTOR, η οποία ενεργοποιεί την p70S6K, μπορεί επίσης να επηρεάσει την έκφραση και τη δραστηριότητα της κυκλίνης D1. Η ενεργοποίηση του mTORC1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκφραση της κυκλίνης D1, ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

3.1.3. Κυτταρική επιβίωση

Η πρωτεΐνη Bcl-2 είναι μια προ-αποπτωτική πρωτεΐνη και αποτελεί αναστολέα της p70S6K ρυθμίζοντας έτσι την επιβίωση του κυττάρου. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι μέσω της p70S6K, το mTOR εμποδίζει την ενεργοποίηση των βασικών παραγόντων της αποπτωτικής οδού. Οι παράγοντες αυτοί είναι η πρωτεΐνη Bcl-2, το κυτόχρωμα-C και κασπάσες. Η δράση της πρωτεΐνης Bcl-2 μπορεί να απενεργοποιηθεί μέσω φωσφορυλίωσης της από την p70S6K. Επιπλέον, η υπερέκφραση της p70S6K μπορεί να αποτρέψει έμμεσα την απόπτωση μέσω φωσφορυλίωσης του παράγοντα Mdm2, η οποία είναι μια λιγάση ουβικιτίνης του ογκογονιδίου p53. Το γονίδιο p53 έχει αναγνωριστεί ως ο βασικός ρυθμιστής της απόπτωσης όπου δρα καταστέλλοντας την ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης mTOR/p70S6K (Bahrami-B et al., 2014; Fenton & Gout, 2011).

3.1.4. Μεταβολισμός

Μελέτες έχουν δείξει ότι η p70S6K εμπλέκεται στην ρύθμιση της μεταβολικής δραστηριότητας των κυττάρων και μπορεί να διαταράξει την ισορροπία μεταξύ της αποθήκευσης της ενέργειας και της καύσης της από τα κύτταρα. Στις μεταβολικές διεργασίες του κυττάρου σημαντικό μέρος αποτελεί η ινσουλίνη. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα και έχει ισχυρές αναβολικές ιδιότητες, διευκολύνοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών και λιπιδίων. Ένας από τους κύριους μηχανισμούς μέσω των οποίων η ινσουλίνη επιτελεί αυτές τις λειτουργίες είναι μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR (Owen et al., 2012). Όπως έχει ειπωθεί πιο πάνω, το μονοπάτι mTOR ενεργοποιείται από εξωκυττάρια σήματα μεταξύ αυτών είναι και η ινσουλίνη. Η ενεργοποίηση της ινσουλίνης οδηγεί σε μια αλληλουχία γεγονότων που ενεργοποιεί την mTOR, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί την p70S6K με αποτέλεσμα την κυτταρική ανάπτυξη και τον κυτταρικό μεταβολισμό. Η υπερέκφραση της p70S6K έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγώντας σε διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, συμβάλλοντας έτσι σε ασθένειες όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου II (Fenton & Gout, 2011).

Επιπλέον, η p70S6K μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω της επίδρασης της στις λειτουργίες/διαδικασίες της βιοσύνθεσης των λιπιδίων, της οξείδωσης και της σύνθεσης των λιπαρών οξέων, της σύνθεσης και της συσσώρευσης λιπιδίων στα κύτταρα (Artemenko et al., 2022). Σημαντικός παράγοντας στην βιοσύνθεση των λιπιδίων αποτελεί ο λιπογενής μεταγραφικός παράγοντας SREBP ο οποίος, βρίσκεται στο ήπαρ και ενεργοποιείται από την ινσουλίνη. Η ενεργοποίηση του έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR, την ενεργοποίηση της κινάσης p70S6 η οποία με την σειρά της φωσφορυλιώνει τον παράγοντα SREBP με αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης λιπιδίων και τριγλυκεριδίων καθώς και της λιπόλυσης. Η αύξηση λιπιδίων και τριγλυκεριδίων συνδέονται με την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη τα οποία είναι χαρακτηριστικά του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II (Bahrami-B et al., 2014; Dong et al., 2020; Owen et al., 2012).

3.1.5. Αυτοφαγία

Η αυτοφαγία είναι μια κυτταρική λειτουργία όπου το κύτταρο αποσυναρμολογεί και ανακυκλώνει τα δικά του κυτταρικά οργάνδια για να επιβιώσει υπό συνθήκες στρες ή έλλειψης θρεπτικών ουσιών. Η κινάση p70S6 επηρεάζει την αυτοφαγία μέσω της οδού σηματοδότησης mTOR καθώς

αποτελεί ένα μόριο ελέγχου της σηματοδότησης της αυτοφαγίας (Klionsky et al., 2005; Ogier-Denis & Codogno, 2003). Μελέτες έχουν δείξει ότι η p70S6k εμπλέκεται στην αυτοφαγία λόγω του σημαντικού ρόλου που έχει στην διαδικασία της πρωτεϊνοσύνθεσης γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει αλληλένδετη σχέση της αυτοφαγίας και της πρωτεϊνοσύνθεσης (Ogier-Denis & Codogno, 2003).

Ρυθμιστικός ρόλος της p70S6K στην αυτοφαγία (Klionsky et al., 2005; Ogier-Denis & Codogno, 2003):

1. Ενεργοποίηση της p70S6K: Όταν η p70S6K ενεργοποιείται από mTORC1, προάγεται η πρωτεϊνική σύνθεση και αναστέλλεται η αυτοφαγία. Αυτό γίνεται γιατί το κύτταρο θεωρεί ότι υπάρχουν αρκετά θρεπτικά συστατικά, και έτσι δεν χρειάζεται να ανακυκλώσει τις υπάρχουσες πρωτεΐνες.
2. Αναστολή της αυτοφαγίας: Όταν η p70S6K είναι ενεργή μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR, καταστέλλεται η αυτοφαγία, καθώς ενεργοποιούνται μηχανισμοί που οδηγούν στην κυτταρική ανάπτυξη (πρωτεϊνοσύνθεση) και αναστέλλονται οι μηχανισμοί της αυτοφαγίας.
3. Αναστολή της p70S6K: Σε περιπτώσεις στρες ή έλλειψης θρεπτικών συστατικών, το σύμπλοκο mTOR καταστέλλεται, με αποτέλεσμα να μειώνεται η δράση της p70S6K και επιτρέπει στο κύτταρο την έναρξη της αυτοφαγίας. Αυτό επιτρέπει στο κύτταρο να επιβιώσει χρησιμοποιώντας τα δικά του αποθέματα.
4. Η αυτοφαγία ρυθμίζεται και από άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια μεταξύ αυτών και το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/PKB στο οποίο συμμετέχει η πρωτεΐνη PKD1, η οποία φωσφορυλιώνει την κινάση p70S6K καθιστώντας την ενεργή, με αποτέλεσμα να ενεργοποιεί την αυτοφαγία.

Η ισορροπία μεταξύ της δραστηριότητας της p70S6K και της αυτοφαγίας είναι κρίσιμη για την κυτταρική ομοιόσταση. Αν αυτή η ισορροπία διαταραχθεί, μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες ασθένειες, όπως ο καρκίνος, όπου η αυξημένη δραστηριότητα της p70S6K μπορεί να συμβάλλει στην ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη ή σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπου η ανεπαρκής

αυτοφαγία μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση τοξικών πρωτεϊνών (Klionsky et al., 2005; Ogier-Denis & Codogno, 2003).

3.2. Ασθένειες

Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για την σημαντικότητα της κινάσης p70S6K στην παθολογία ενός ευρέος φάσματος ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, του διαβήτη, της παχυσαρκίας, της υπερτροφίας των οργάνων και των νευρολογικών διαταραχών. Αυτές οι παθολογικές καταστάσεις συνδέονται κυρίως με το οδό σηματοδότησης mTORC1/p70S6K όπου επηρεάζονται κυτταρικές λειτουργίες όπως η σύνθεση των πρωτεϊνών και λιπιδίων, η ανάπτυξη των κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και ο κυτταρικός μεταβολισμός (Bahrami-B et al., 2014).

3.2.1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Η αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω παχυσαρκίας παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔ2), ο οποίος ευθύνεται για πάνω από το 85% του διαβήτη παγκοσμίως (Asano et al., 2007a). Ο ΣΔ2 είναι ουσιαστικά ένα σύνολο διαταραχών που καταλήγουν στην υπεργλυκαιμία (Habib, 2011; Velagapudi et al., 2011). Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα της αντίστασης της ινσουλίνης, συσσωρεύονται υψηλά επίπεδα γλυκόζης και αμινοξέων στο αίμα, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η σηματοδότηση mTOR/p70S6K εμπλέκεται στην παθογένεση του διαβήτη τύπου II κυρίως στα πρώιμα στάδια (Magnuson et al., 2012). Πιο αναλυτικά, η ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού mTORC1 και της κινάσης p70S6 εμπλέκεται με το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης PI3K/Akt. Η ενεργοποίηση της κινάσης PI3 καθώς και η κινάση Akt είναι απαραίτητες για τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων (που προκαλείται από την ινσουλίνη). Όταν η PI3K βρεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις μέσα στο κύτταρο ενεργοποιεί αρκετές κινάσες σερίνης/θρεονίνης μεταξύ άλλων την Akt και την κινάση p70S6. Η ενεργοποίηση της p70S6K από την υπερσυσσωρευμένη PI3K μέσω φωσφορυλίωσης, έχει ως αποτέλεσμα η p70S6K να φωσφορυλιώνει τις πρωτεΐνες IRS, οι οποίες είναι τα κύρια υποστρώματα των υποδοχέων ινσουλίνης και έτσι, να προκαλείται διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης (Asano et al., 2007a). Επιπλέον, η υπερβολική ενεργοποίηση του μονοπατιού mTORC1/p70S6K μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μονοπατιού σηματοδότησης της

ινσουλίνης PI3K, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και ακολούθως να συμβάλλει στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου II. Η αναστολή του μονοπατιού mTOR/p70S6K αποτελεί ένα ερευνητικό πεδίο για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για τον διαβήτη. Φάρμακα που στοχεύουν το mTOR, όπως η ραπαμυκίνη, έχουν δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα στη βελτίωση της αντίστασης της ινσουλίνης και στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (Asano et al., 2007a; Dong et al., 2020; Tavares et al., 2015).

3.2.2. Νόσος Alzheimer

Η νόσος του Alzheimer είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από απώλεια μνήμης, διαταραχές στη σκέψη και γνωστικές δυσλειτουργίες. Υπάρχει αυξανόμενη έρευνα που υποδηλώνει ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι mTOR, στο οποίο συμμετέχει η κινάση p70S6, μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση του Αλτσχάιμερ (Pei et al., 2006). Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες όσον αφορά την συσχέτιση της παθοφυσιολογίας μεταξύ του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II (ΣΔ2) και της νόσου του Alzheimer (AD) καθώς έχουν βρεθεί ότι ο ΣΔ2 έχει ισχυρό ρόλο στην ανάπτυξη της AD, αν και ο πλήρης μηχανισμός δεν είναι ακόμη γνωστός (Rad et al., 2018).

Συσχέτιση ΣΔ2 και AD (Rad et al., 2018):

1. Αντίσταση στην Ινσουλίνη: Η ινσουλίνη δεν ρυθμίζει μόνο τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, αλλά παίζει και ρόλο στην εγκεφαλική λειτουργία. Στον διαβήτη τύπου II, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να μειώσει την ευαισθησία των εγκεφαλικών κυττάρων στην ινσουλίνη, επηρεάζοντας αρνητικά τη μνήμη και τη μάθηση, διαδικασίες που συνδέονται με τη νόσο Alzheimer.
2. Υπεργλυκαιμία και Οξειδωτικό Στρες: Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα που συνδέονται με τον διαβήτη τύπου II μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών και οξειδωτικό στρες, γεγονός που μπορεί να βλάψει τους νευρώνες και να προάγει τη νευροεκφυλιστική διαδικασία που παρατηρείται στη νόσο Alzheimer.
3. Φλεγμονή: Ο διαβήτης τύπου II σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή, η οποία μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη και πρόοδο της νόσου Alzheimer. Η φλεγμονή επηρεάζει αρνητικά τις λειτουργίες των εγκεφαλικών κυττάρων και προάγει τον σχηματισμό αμυλοειδών πλακών και νευροϊνιδιακών πλεγμάτων, τα οποία είναι χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer.

4. Αμυλοειδές και Ινσουλίνη: Υπάρχουν ενδείξεις ότι η περίσσεια ινσουλίνης μπορεί να επηρεάσει την αποικοδόμηση του αμυλοειδούς βήτα, μιας πρωτεΐνης που συσσωρεύεται στον εγκέφαλο των ατόμων με Alzheimer, συμβάλλοντας στην παθολογία της νόσου.

Σημαντικά γεγονότα κατά την AD (An et al., 2003; Pei et al., 2006; Rad et al., 2018):

1. Υπερενεργοποίηση του μονοπατιού mTOR: Η υπερενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού έχει συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή και συσσώρευση του β-αμυλοειδούς (Αβ), μιας πρωτεΐνης που σχηματίζει τις αμυλοειδείς πλάκες, ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου του Αλτσχάιμερ.
2. Αναστολή της αυτοφαγίας: Το μονοπάτι της mTOR και ειδικά η p70S6 κινάση, αναστέλλουν την αυτοφαγία, μια διαδικασία που βοηθά στην απομάκρυνση των κατεστραμμένων πρωτεϊνών και οργανιδίων από τα κύτταρα. Η αναστολή της αυτοφαγίας μπορεί να συμβάλλει στη συσσώρευση τοξικών πρωτεϊνών στον εγκέφαλο, προάγοντας τον εκφυλισμό των νευρώνων.
3. Συναπτική δυσλειτουργία: Η p70S6 κινάση έχει συνδεθεί με τη ρύθμιση της σύνθεσης πρωτεϊνών στις συνάψεις, και η δυσλειτουργία της μπορεί να επηρεάσει την συναπτική πλαστικότητα, η οποία είναι κρίσιμη για τη μνήμη και τη μάθηση.

Πιο αναλυτικά, ο σχηματισμός αμυλοειδών πλακών (APs) και νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων (NFTs) είναι δύο κεντρικά χαρακτηριστικά στην AD. Τα APs είναι πυκνά σύνθετα της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (Αβ) που συσσωρεύεται γύρω από τα νευρικά κύτταρα. Οι NFTs είναι ενδοκυττάρια συσσωματώματα σε μορφή ινών που περιέχουν υπερφωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες tau που υπάρχουν σε ορισμένα υπολείμματα της Αβ πρωτεΐνης τα οποία συσσωρεύονται μέσα στα εγκεφαλικά κύτταρα (Rad et al., 2018). Οι πρωτεΐνες tau είναι πρωτεΐνες που σταθεροποιούν τα μικροσωληνάρια στα κύτταρα και βρίσκονται κυρίως στους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Ρόλος και λειτουργία των Tau πρωτεϊνών (Muralidar et al., 2020):

- Σταθεροποίηση μικροσωληνίσκων: Οι Tau πρωτεΐνες συνδέονται με τους μικροσωληνίσκους, προάγοντας τη σταθερότητά τους και την ικανότητά τους να διατηρούν το σχήμα των κυττάρων.
- Ρύθμιση μικροσωληνίσκων: Οι Tau πρωτεΐνες μπορούν επίσης να ρυθμίζουν τη συναρμολόγηση και αποσυναρμολόγηση των μικροσωληνίσκων, κάτι που είναι σημαντικό για τη σωστή λειτουργία των νευρώνων.
- Νόσος του Alzheimer: Σε παθολογικές καταστάσεις, οι Tau πρωτεΐνες μπορεί να υποστούν υπερφωσφορυλίωση, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό νευροϊνιδιακών πλεγμάτων (neurofibrillary tangles) μέσα στους νευρώνες. Αυτά τα πλέγματα παρεμποδίζουν τη λειτουργία των νευρώνων και τελικά οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο.

Ακολούθως, η δράση της ινσουλίνης στον εγκέφαλο διεγείρει τη ρύθμιση πολλαπλών μοριακών μηχανισμών και κυτταρικών λειτουργιών όπως το μεταβολισμό της χοληστερόλης, την ενεργειακή δαπάνη, την ομοιοστάση της γλυκόζης, τη συμπεριφορά σίτισης, την δημιουργία συνάψεων, την νευροτροφία, τους νευροδιαβιβαστές, τη γνώση, τη μνήμη, την φλεγμονή, την απόπτωση και την αναπαραγωγή. Επιπλέον, η ινσουλίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου, Αβ καθώς και την υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau. Στην AD, η εξωκυτταρική συσσώρευση πρωτεΐνης Αβ, η ενδοκυτταρική συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau στα NFTs και η απώλεια νευρώνων συμβαίνουν στον φλοιό και τον υπόκαμπο. Ως εκ τούτου, η διαταραχή των μηχανισμών της ινσουλίνης σε διαβητικές καταστάσεις, όπως η υπερινσουλιναιμία και η υπεργλυκαιμία, διακόπτει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης που εμπλέκεται στην κάθαρση των πλακών Αβ και της παθολογίας των NFTs (Habib, 2011; Velagapudi et al., 2011). Αυτό οδηγεί στον επιταχυνόμενο σχηματισμό νευροτοξικών πρωτεϊνών Αβ και NFTs μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου και της P70S6K που συμβάλλουν στην αιτιολογία της AD (Pei et al., 2006). Η εξέλιξη της νόσου της AD επηρεάζεται από το ΣΔ2 λόγω του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης. Είναι ενδιαφέρον ότι τα NFTs και τα APs οδηγούν σε εξασθένηση πολλών κρίσιμων γεγονότων, όπως η συναπτογένεση, η νευροτροφία και η απόπτωση, που ρυθμίζονται από τον μεταβολισμό της ινσουλίνης, της χοληστερόλης και της γλυκόζης. Η διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών μέσω των λειτουργιών της ινσουλίνης στον εγκέφαλο συμβάλλει στην αντίληψη της εξέλιξης του ΣΔ2 σε AD (Rad et al., 2018).

Σημαντικό ρόλο έχει και η κινάση AMPK η οποία ρυθμίζει την πρόσληψη τροφή στον υποθάλαμο του εγκεφάλου. Σε αντίθεση με τη σίτιση, η νηστεία αυξάνει τη δράση της AMPK στον υποθάλαμο. Αναστολή της AMPK έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της ακετυλο CoA καρβοξυλάσης (ACC), του συμπλόκου mTOR και τη φωσφορυλίωση της p70S6K. Στον ΣΔ2, η υπερέκφραση των mTOR και p70S6K αυξάνουν την παραγωγή λεπτίνης που έχει άμεσες επιπτώσεις στην πρόσληψη τροφής. Η δυσλειτουργία της διατροφικής συμπεριφοράς στον ΣΔ2 ρυθμίζει τη λειτουργικότητα του εγκεφάλου που οδηγεί σε διεργασία νευροεκφυλισμού όπως η AD μέσω υπερπαραγωγής APP, Αβ, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται Αβ και να σχηματίζονται NFTs (Pei et al., 2006; Rad et al., 2018). Παράλληλα, η απορρύθμιση των σηματοδοτικών μοτοπατιών P13K και MAPK και η συσσώρευση πρωτεΐνης Αβ μπορούν να ενεργοποιήσουν την p70S6K σε νευρώνες με NFT συμβάλλοντας στην εξέλιξη της AD (Rad et al., 2018). Επιπλέον, οι πρωτεΐνες tau είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη φωσφατάση της p70S6K, την PP2A η οποία ρυθμίζει την δράση της p70S6K και έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται στον εκφυλισμό των νευρώνων στον εγκέφαλο κατά την AD (An et al., 2003; Pei et al., 2006). Επίσης, η ανώμαλη ενεργοποίηση της p70S6K μπορεί εν μέρει, να συμβάλλει και στην παραγωγή της πρωτεΐνης tau σε εκφυλισμένους νευρώνες οδηγώντας σε συσσώρευση της πρωτεΐνης tau (Pei et al., 2006). Η ανώμαλη αυτή ενεργοποίηση του p70S6K στους εγκεφάλους AD πιθανόν να οφείλεται σε ανώμαλη δράση της PP2A και στις οδούς σηματοδότησης PI3K και MAPK (Pei et al., 2006).

Σε μοριακό επίπεδο, η φωσφορυλίωση της ριβοσωμικής υπομονάδα S6 στις θέσεις S235 και S236 από την p70S6K οδηγεί σε συσσώρευση πρωτεϊνών tau λόγω της μετάφρασης (5' TOP mRNA) και συμβάλλει στον αυξανόμενο σχηματισμό NFTs (An et al., 2003). Πιο συγκεκριμένα, ο επίτοπος T421/S424 της p70S6K σχετίζεται με την απευθείας φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau στις θέσεις S214, S262 και T212 (Rad et al., 2018).

Η p70S6K φαίνεται να συσσωρεύεται στους νευρώνες σε κοκκιώδεις μορφές που θυμίζουν δομές λυσοσώματος, πριν την ανάπτυξη της νόσου. Η ενεργοποίηση της p70S6K με την φωσφορυλίωση της στις θέσεις T421/S424 μπορεί να προκληθεί και από εξωκυττάρια ερεθίσματα όπως μιτογόνα μέσω της οδούς σηματοδότησης MAPK και έπειτα, να φωσφορυλιώνεται από μια κινάση διαφορετική από την PDK1 μέσω της οδούς σηματοδότησης PI3K υποδηλώνοντας ότι τα τα μονοπάτια MAPK και PI3K μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου. Τέλος, της AD επηρεάζεται από πολλούς άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία, το τραύμα στο κεφάλι, το φύλο, η εκπαίδευση και οι περιβαλλοντικές εκθέσεις (An et al., 2003).

3.2.3. Καρκίνος

Η p70S6K είναι στενά συνδεδεμένη με την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου. Ως σημαντικός ρυθμιστής της πρωτεϊνικής σύνθεσης και του κυτταρικού μεταβολισμού, η p70S6K, όταν υπερεκφράζεται ή υπερενεργοποιείται, μπορεί να συμβάλλει στην καρκινογένεση και την πρόοδο του καρκίνου μέσω πολλών μηχανισμών (Artemenko et al., 2022).

Ρόλος της p70S6K στον καρκίνο(Artemenko et al., 2022):

1. Προώθηση κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού:
 - Η p70S6K ενεργοποιείται από την οδό mTORC1, η οποία είναι συχνά υπερενεργή σε καρκινικά κύτταρα. Αυτή η ενεργοποίηση οδηγεί σε αυξημένη πρωτεϊνική σύνθεση και κυτταρική ανάπτυξη.
 - Η p70S6K προάγει τη βιοσύνθεση των ριβοσωμάτων και την παραγωγή πρωτεϊνών, κάτι που είναι απαραίτητο για την ταχεία κυτταρική διαίρεση, χαρακτηριστικό γνώρισμα των καρκινικών κυττάρων.
2. Αντοχή στην απόπτωση/κυτταρικό θάνατο:
 - Η ενεργοποίηση της p70S6K μπορεί να βοηθήσει τα καρκινικά κύτταρα να αποφύγουν την απόπτωση, επιτρέποντάς τους να επιβιώσουν ακόμη και σε δυσμενείς συνθήκες.
 - Η αναστολή της αυτοφαγίας μέσω της p70S6K μπορεί επίσης να συμβάλει στη διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας σε καρκινικά κύτταρα, προστατεύοντας τα από την αυτοκαταστροφή.
3. Μετάσταση:
 - Η p70S6K εμπλέκεται στην ρύθμιση της μετανάστευσης και της διήθησης των καρκινικών κυττάρων, συμβάλλοντας έτσι στην μετάσταση.
 - Μηχανισμοί που σχετίζονται με την αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού και την κινητικότητα των κυττάρων μπορούν να ρυθμιστούν από την p70S6K, ενισχύοντας την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να εξαπλώνονται σε άλλους ιστούς.
4. Αντίσταση σε θεραπείες:

Η υπερέκφραση της p70S6K έχει συνδεθεί με αντίσταση σε θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η p70S6K μπορεί να ενισχύσει μηχανισμούς επιβίωσης και να μειώσει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών που στοχεύουν στην πρόκληση κυτταρικού θανάτου.

Η αυξημένη έκφραση και δράση της p70S6K έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με διάφορους τύπους καρκίνους λόγω του σημαντικού ρόλου που έχει σε κυτταρικές λειτουργίες, οι οποίες συζητήθηκαν πιο πάνω (Artemenko et al., 2022). Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τους διάφορους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους η p70S6K ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, καθιστώντας το ικανό για χρήση ως βιοδείκτη για την πρόγνωση του καρκίνου ή για ανταπόκριση σε θεραπείες (Magnuson et al., 2012). Η αυξημένη έκφραση της p70S6K δείχνει κακή πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο (Artemenko et al., 2022; Vignot et al., 2005). Επιπλέον, η αυξημένη ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού Akt/mTOR/p70S6K έχει συσχετιστεί και με την αντίσταση σε διαφορετικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα (Εικόνα 8) (Artemenko et al., 2022).

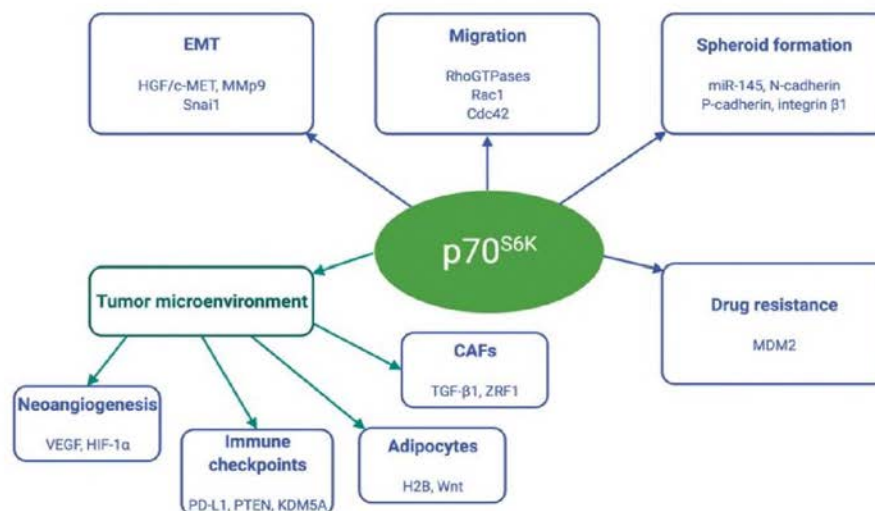
Σημαντικά γεγονότα στον καρκίνο (Binnewies et al., 2018; Magnuson et al., 2012; Ogier-Denis & Codogno, 2003; Tavares et al., 2015):

1. Αύξηση κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού: Η υπερενεργοποίηση της p70S6K συνδέεται με την αυξημένη κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό, χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την καρκινογένεση. Η αυξημένη ενεργότητα του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR/p70S6K έχει παρατηρηθεί σε πολλούς τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη και του πνεύμονα.
2. Αντίσταση στην Απόπτωση: Η p70S6K εμπλέκεται στη ρύθμιση της αντίστασης των καρκινικών κυττάρων στην απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), επιτρέποντας την επιβίωση και τη διατήρηση των καρκινικών κυττάρων.
3. Μεταβολικές Αλλαγές: Η ενεργοποίηση της p70S6K μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων, ενισχύοντας τη γλυκόλυση και τη σύνθεση λιπιδίων, παρέχοντας έτσι τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την γρήγορη ανάπτυξη του καρκίνου.

Ένα άλλο σημαντικό γεγονός της καρκινογένεσης στο οποίο εμπλέκεται η p70S6K είναι η ανάπτυξη του μικροπεριβάλλοντος των καρκινικών κυττάρων. Το μικροπεριβάλλον του όγκου (TME) περιγράφει τις πολύπλοκες, αντιδραστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του εξωκυτταρικού χώρου που διαμορφώνεται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, ανοσοκύτταρα, λιποκύτταρα και ινοβλάστες (Binnewies et al., 2018). Αν και υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που δείχνουν την άμεση σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης του p70S6K και του TME, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η σηματοδότηση PI3K/Akt/mTOR και η ενεργοποίηση της p70S6K συμβάλλουν στην διαμόρφωση του καρκινικού περιβάλλοντος είτε μέσω του ρόλου της p70S6K στις κυτταρικές λειτουργίες είτε με την δράση της p70S6K σε άλλα κύτταρα που υπάρχουν στο μικροπεριβάλλον των καρκινικών κυττάρων όπως τα λιποκύτταρα, οι ινοβλάστες και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (Artemenko et al., 2022; Binnewies et al., 2018). Τα λιποκύτταρα που σχετίζονται με τον καρκίνο έχειδειχθεί ότι εκτελούν διάφορες λειτουργίες, όπως η αποθήκευση της ενέργειας και η έκκριση ανοσοτροποποιητικών μεταβολιτών και αδιποκινών, καταδεικνύοντας μια θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας και της εξέλιξης του καρκίνου (Wu et al., 2021). Οι ινοβλάστες που σχετίζονται με τον καρκίνο (CAFs) είναι ένας από τους πιο άφθονους κυτταρικούς τύπους στο TME και η παρουσία τους έχει συνδεθεί με κακή κλινική εξέλιξη του όγκου (Chandler et al., 2019).

Μια ακόμη κρίσιμη διαδικασία για την παροχή θρεπτικών συστατικών για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου αποτελεί η αγγειογένεση (Bian et al., 2010). Ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων διεγείρεται κυρίως από τον αυξητικό παράγοντα VEGF και τις υποξικές καταστάσεις. Η αυξημένη έκφραση της p70S6K έχει συσχετιστεί με αυξημένη δράση του VEGF οδηγώντας σε αυξημένη αγγειογένεση (Artemenko et al., 2022; Bian et al., 2010).

Η p70S6 κινάση λοιπόν, παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, καθιστώντας την έναν σημαντικό στόχο για την ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών θεραπειών (Artemenko et al., 2022; Li et al., 2014).



Εικόνα 8: Ρόλος της p70S6K στον καρκίνο μέσω της αρνητικής της δράσης (Artemenko et al., 2022).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η p70S6K αποτελεί ένα ελκυστικό φαρμακολογικό στόχο όχι μόνο για καρκίνους, αλλά και για άλλες κοινές διαταραχές όπως η νόσος του Alzheimer και του Σακχαρώδη διαβήτη. Δεδομένης της σημαντικής της λειτουργίας στην καρκινογένεση, η p70S6K αποτελεί στόχο για αναπτυσσόμενες θεραπείες που στοχεύουν το μονοπάτι mTOR. Αναστολείς του mTOR, όπως η ραπαμυκίνη και τα ανάλογά της, χρησιμοποιούνται για να μειώσουν την ενεργοποίηση του p70S6K και να περιορίσουν την ανάπτυξη του καρκίνου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση της p70S6K ανεξάρτητα από το σηματοδοτικό μονοπάτι mTOR υπογραμμίζει την αναγκαιότητα ανάπτυξης εκλεκτικών αναστολέων p70S6K. Μέχρι σήμερα, οι διαθέσιμοι αναστολείς mTOR είναι η ραπαμυκίνη και τα ανάλογα της (everolimus, temsirolimus) (Artemenko et al., 2022; Magnuson et al., 2012).

Υπάρχουν δύο ειδών αναστολέων της p70S6K: μικρομόρια τα οποία είναι εκλεκτοί αναστολείς της p70S6K και αναστολείς του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K/Akt/mTOR. Ο πρώτος αναστολέας της p70S6K που δημιουργήθηκε χωρίς όμως να έχει περάσει σε κλινικές δοκιμές είναι ο PF-4708671, ο οποίος στοχεύει στην αποφυγή της φωσφορυλίωσης του υποστρώματος της κινάσης, δηλαδή της ριβωσομικής πρωτεΐνης S6 χωρίς όμως να επηρεάζει την δράση άλλων

κινασών μεταξύ των οποίων της Akt. Ακολούθως, αναπτύχθηκε ο αναστολέας LY2584702 ο οποίος αν και έχει δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές, δεν έδωσε θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των όγκων (Hollebecque et al., 2014). Μέχρι σήμερα, έχουν προταθεί αρκετοί άλλοι πολλά υποσχόμενοι μικρομοριακοί αναστολείς της p70S6K αλλά ακόμη δεν έχουν καταφέρει να περάσουν σε κλινικές δοκιμές παρά τα εντυπωσιακά προκλινικά αποτελέσματα στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (Artemenko et al., 2022). Όσον αφορά τους αναστολείς του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K/Akt/mTOR, το XL418, ένας διπλός αναστολέας p70S6K και Akt δίνοντας υποσχόμενα αποτελέσματα σε προκλινικό επίπεδο. Ομοίως, Ο LY2780301, ένας διπλός αναστολέας p70S6K και Akt σε κλινικές δοκιμές φάσης 1β δείχνουν θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου (Angevin et al., 2017).

Inhibitor	Target
PF-4708671	p70 ^{S6K}
LY2584702	p70 ^{S6K}
DG2	p70 ^{S6K}
AT7867	p70 ^{S6K}
XL418	p70 ^{S6K} , Akt
LY2780301	p70 ^{S6K} , Akt
M2698	p70 ^{S6K} , Akt
Everolimus	mTOR
Temsirolimus	FKBP12/ mTOR

Εικόνα 9: Παραδείγματα μικρομοριακών αναστολέων της p70S6K (Artemenko et al., 2022).

Ο σημαντικότερος αναστολέας mTOR που έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα, είναι η ραπαμυκίνη, η οποία αρχικά περιγράφηκε ως αντιμυκητιακός παράγοντας που παράγεται από το *Streptomyces hygroscopicus* έχοντας μεγάλο φάσμα εφαρμογών τις τελευταίες δεκαετίες. Η ραπαμυκίνη στοχεύει σε δύο σηματοδοτικά μονοπάτια με στόχο την αναστολή της μετάφρασης ειδικών mRNAs που είναι απαραίτητα για την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου από την φάση G1 στη S. Η ραπαμυκίνη αναστέλλει την δράση του mTORC1, επηρεάζοντας την δράση της p70S6K και την δράση του παράγοντα 4EBP1, οδηγώντας σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου στην φάση G1 (Li et al., 2014). Επιπλέον, η ραπαμυκίνη στοχεύει και άλλες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου όπως η πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (pRb) και κυκλίνης D1 (Hidalgo & Rowinsky, 2000).

Ως αναστολές του συμπλόκου mTOR, η ραπαμυκίνη έχει δείξει ισχυρά ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμές, είτε σε συνδυαστική θεραπεία είτε μόνη της. Ωστόσο, η μικρή διαλυτότητα και το ανεπιθύμητο φαρμακοκινητικό προφίλ της δεν ευνοούν και έτσι, έχουν αναπτυχθεί ανάλογα της (Li et al., 2014). Ένα από αυτά είναι το Everolimus το οποίο έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία του HER2-αρνητικού καρκίνου του μαστού (X. Wang et al., 2017). Έχουν αναπτυχθεί αρκετά ανάλογα της ραπαμυκίνης τα οποία βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο και ακόμη γίνεται προσπάθεια για την ανάπτυξη συνδυαστικών θεραπειών με αντικαρκινικών φαρμάκων και ανάλογα της ραπαμυκίνης (Li et al., 2014). Επιπρόσθετα, έχουν αναπτυχθεί θεραπείες που βασίζονται στο RNA και έχουν αναδειχθεί ως μία από τις πολλά υποσχόμενες προσεγγίσεις για τη στόχευση διαφόρων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (Artemenko et al., 2022). Όπως έχει περιγραφεί στην εισαγωγή, η p70S6K μπορεί να ρυθμιστεί από διάφορα μη κωδικά RNA, συμπεριλαμβανομένων των miRNA και lncRNA. Παρά την έλλειψη θεραπευτικών ουσιών που βασίζονται σε microRNAs που σχετίζονται με το μονοπάτι p70S6K σε οποιαδήποτε φάση της ανάπτυξης φαρμάκων, ορισμένοι αναστολείς που βασίζονται σε microRNAs βρίσκονται σε φάση κλινικής δοκιμής. Δεδομένου ότι το RNA είναι ένα ασταθές και δυνητικά ανοσογονικό μόριο, μία από τις κύριες προκλήσεις θα ήταν η εύρεση ενός κατάλληλου φορέα για αποτελεσματική στόχευση του στον όγκο (Artemenko et al., 2022 (Bahrami-B et al., 2014).

3.3. Γενετικές παραλλαγές του γονιδίου της p70S6K και παθήσεις

Οι γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *RPS6KB1* έχουν συνδεθεί με διάφορες ασθένειες, ιδιαίτερα με καρκίνους, λόγω της συμμετοχής του γονιδίου στο μονοπάτι mTOR, που είναι κρίσιμο για σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, μεταξύ άλλων την κυτταρική αύξηση και τον μεταβολισμό. Σε αντίθεση με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο της p70S6K στην κυτταρική βιολογία, υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με το πώς οι γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *RPS6KB1* αλλάζουν τη λειτουργία της κινάσης. Σύμφωνα με την βάση δεδομένων Exome Aggregation Consortium (ExAC), υπάρχουν περισσότερες από 60 γενετικές παραλλαγές μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNVs) που παρατηρήθηκαν (αντινοσηματικές παραλλαγές) στο γονίδιο *RPS6KB1* στον ανθρώπινο πληθυσμό, δύο παραλλαγές απώλειας λειτουργίας και έξι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων. Αυτές οι παραλλαγές μπορεί να είναι κοινές (1 στα 10.000) έως και εξαιρετικά σπάνιες (1 στα 100.000), οι οποίες δεδομένου του παγκόσμιου ανθρώπινου

πληθυσμού, παρουσιάζονται ως μη σημαντικές ως προς τον αριθμό ανθρώπων που φέρουν παραλλαγές της πρωτεΐνης p70S6K (Venkatasubramani et al., 2020). Αν και δεν έχει αναφερθεί διαταραχή που να οφείλεται αποκλειστικά σε γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *RPS6KB1* στον άνθρωπο, έχουν εντοπιστεί γενετικές παραλλαγές μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNVs) που έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν την εξέλιξη μιας νόσου και την ανταπόκριση σε μια θεραπεία. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές από αυτές τις παραλλαγές μπορεί να είναι σπάνιες ή να έχουν παρατηρηθεί μόνο σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (Venkatasubramani et al., 2020).

Οι πιο κοινές διαταραχές που συνδέονται με τις γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *RPS6KB1* είναι:

1. Καρκίνος:

Έχει διαπιστωθεί ότι σε αρκετούς τύπους καρκίνων το γονίδιο *RPS6KB1* υπερεκφράζεται. Για παράδειγμα στον καρκίνο του μαστού η υπερέκφραση του γονιδίου συμβάλλει στον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό ενώ στον καρκίνο του πνεύμονα και του προστάτη, το γονίδιο προάγει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης των μηχανισμών σύνθεσης πρωτεϊνών και κυτταρικής διαίρεσης.

2. Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος:

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ορισμένες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, μερικοί πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις του *RPS6KB1* μπορεί να επηρεάσουν τη ρύθμιση των νευρικών κυττάρων.

3. Σύνδρομα που σχετίζονται με υπερέκφραση της πρωτεΐνης p70S6K (S6K1):

Ορισμένες σπάνιες γενετικές διαταραχές που περιλαμβάνουν διαταραχές στην πρωτεϊνοσύνθεση και την κυτταρική ανάπτυξη μπορεί να σχετίζονται με μεταλλάξεις σε γονίδια του μονοπατιού mTOR, περιλαμβανομένου του *RPS6KB1*.

Οι περισσότεροι μελετημένοι πολυμορφισμοί (SNPs) στο γονίδιο *RPS6KB1* έχουν εξεταστεί για τη σχέση τους με μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου 2, καθώς και για τον ρόλο τους σε ορισμένες μορφές καρκίνου. Ωστόσο, η βιβλιογραφία για συγκεκριμένους

πολυμορφισμούς του γονιδίου *RPS6KB1* είναι περιορισμένη. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο *RPS6KB1* μπορεί να μην οδηγούν απευθείας σε νόσο, αλλά επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση και την πρωτεϊνική δραστηριότητα, μεταβάλλοντας έτσι την ευαισθησία ενός ατόμου σε παθήσεις όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης και η παχυσαρκία.

Μερικοί από τους πιο μελετημένους πολυμορφισμούς είναι (Kalyana-Sundaram et al., 2012; Zhao et al., 2020):

1. rs1059702

Έχει συσχετιστεί με την προδιάθεση για παχυσαρκία και μεταβολικές διαταραχές. Οι αλλαγές στην πρωτεΐνη p70S6K που προκαλούνται από αυτόν τον πολυμορφισμό μπορεί να επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων.

2. rs808854

Συνδέεται με τον κίνδυνο για καρκίνο, ιδιαίτερα τον καρκίνο του μαστού. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός επηρεάζει την έκφραση της πρωτεΐνης και, μέσω του μονοπατιού mTOR, μπορεί να προάγει την κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό.

3. rs2710102

Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει μελετηθεί σχετικά με άτομα που παρουσιάζουν ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, προάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και συμβάλλοντας στην ανάπτυξη Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II.

4. rs7189138

Έχει συσχετιστεί με τον καρκίνο του ήπατος και άλλες μορφές καρκίνου. Φαίνεται να επηρεάζει την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p70S6K που κωδικοποιείται από το γονίδιο σε καρκινικά κύτταρα, προωθώντας την ανάπτυξη όγκων.

5. rs1292038

Συσχετίζεται με τη διαφοροποίηση στην ανταπόκριση σε φαρμακευτικές θεραπείες που στοχεύουν το μονοπάτι mTOR, το οποίο ρυθμίζεται από το *RPS6KB1*.

Παραδείγματα Γενετικών παραλλαγών και παθήσεων

A) Καρκίνος του παχέος εντέρου

Ποικίλες μελέτες έχουν δείξει τον κρίσιμο ρόλο του γονιδίου *RPS6KB1* στον καρκίνο του παχέος εντέρου και συγκεκριμένα μία γενετική παραλλαγή του γονιδίου. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου rs1051424 όπου γίνεται αλλαγή της βάσης αδερίνης (A) σε γουανίνη (G) είναι ο πιο κοινά μελετημένος για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Η γενετική αυτή παραλλαγή οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του γονιδίου *RPS6KB1*, μεταβάλλοντας το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/Akt/mTOR, συμβάλλοντας μαζί με άλλους πολυμορφισμούς άλλων γονιδίων στην συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο πολυμορφισμός rs1051424 G μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός δείκτης για την βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών (Yang et al., 2017).

B) Νευρολογικές Ασθένειες

Η p70S6K εμπλέκεται στην αιτιολογία πολύπλοκων νευρολογικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων του αυτισμού, της κατάθλιψης και της άνοιας. Το αμινοτελικό άκρο της αλληλουχίας του γονιδίου *RPS6KB1* είναι σημαντικό γιατί λαμβάνει τα σήματα ενεργοποίησης της κινάσης και απουσία του έχει ως αποτέλεσμα μια μικρή σε μέγεθος κινάση με μικρή δραστηριότητα. Μεταλλάξεις στην αμινοτελική περιοχή έχουν συσχετιστεί με νευρολογικές ασθένειες. Χαρακτηριστικές παραλλαγές αποτελούν ένα κοινό SNV και ένα εξαιρετικά σπάνιου αμινοτερματικού SNV στο *RPS6KB1*, Asp14Asn (D14N) και Glu44Gln (E44Q) αντίστοιχα. Και οι δύο παραλλαγές προκαλούν το σχηματισμό ενός πολικού αμινοξέος (Venkatasubramani et al., 2020).

C) Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ)

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι η πιο διαδεδομένη φλεγμονώδης διαταραχή του νευρικού συστήματος, περιλαμβάνει την απομυελίνωση των νευρικών χορδών μέσω της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων και στις περισσότερες περιπτώσεις, οδηγεί σε νευροεκφυλισμό και μόνιμη αναπηρία. Έρευνες έχουν δείξει την παρουσία ενός πολυμορφισμού του γονιδίου *RPS6KB1* στην πάθηση. Συγκεκριμένα, το SNP rs180515 βρίσκεται στο 3'UTR της αλληλουχίας του γονιδίου *RPS6KB1* και αντικαθιστά μία βάση αδερίνης A με γουανίνη G. Το μονοπάτι σηματοδότησης mTOR δρα με διάφορους τρόπους στην παθογένεση της ΣΚΠ. Σε μελέτη του πολυμορφισμού αυτού σε πληθυσμό του Ιράν,δείχθηκε η ισχυρή συσχέτιση του

πολυμορφισμού με την πάθηση. Αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η συχνότητα του αλληλόμορφου G ήταν στατιστικά υψηλότερη στην ομάδα ασθενών σε σύγκριση με τους ελέγχους, καθιστώντας αυτήν την παραλλαγή ως ένα παράγοντα κινδύνου για ΣΚΠ. Επιπλέον, συμπέραναν ότι σε αυτόν τον πληθυσμό, ομόζυγα άτομα με γονότυπο AA παρουσίαζαν προστατευτική δράση έναντι της νόσου ενώ η παρουσία του αλληλομόρφου G σχετίζεται με την προδιάθεση για ΣΚΠ (Abdollah Zadeh et al., 2017; Lill et al., 2013).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρωτεΐνη p70S6K είναι μια κινάση σερίνης/θρεονίνης όπου πολλές μελέτες έχουν δείξει την σπουδαιότητα της σε ποικίλες κυτταρικές λειτουργίες, κυρίως στην σύνθεση των πρωτεϊνών, στην ανάπτυξη και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, στον μεταβολισμό και στην αυτοφαγία καθώς και την συμβολή της σε διάφορες ασθένειες όπως σε μεταβολικές παθήσεις, σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις και σε διάφορους τύπους καρκίνου (Artemenko et al., 2022; Bahrami-B et al., 2014).

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, έγινε μια αναφορά αυτών των κυτταρικών λειτουργιών στις οποίες συμβάλλει η δράση της p70S6K κυρίως μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR καθώς και το πώς επηρεάζει η απορρύθμιση της οδηγώντας σε ασθένειες.

Η κινάση p70S6K συμβάλλει σημαντικά στην πρωτεϊνοσύνθεση μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού mTORC1, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη (αύξηση μεγέθους) και επιβίωση των κυττάρων. Η σημασία της p70S6K στην πρωτεϊνοσύνθεση την καθιστά κρίσιμο στόχο για την έρευνα σε διάφορες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου και των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπου οι διαταραχές στην κυτταρική αύξηση και την πρωτεϊνοσύνθεση παίζουν κεντρικό ρόλο (Asnaghi et al., 2004). Ο ρόλος της στον ΣΔ2 επικεντρώνεται στα πρώιμα στάδια της νόσου, όπου η υπερβολική δραστηριότητα της οδηγεί σε συσσώρευση υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης-p70S6K δεν ρυθμίζει μόνο τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, αλλά παίζει ρόλο και στην λειτουργία του εγκεφάλου (Zhong et al., 2021). Στην νόσο του Alzheimer, η p70S6K έχει διπλό ρόλο: συμβάλλει στην παραγωγή/σύνθεση των πρωτεϊνών tau και ταυτόχρονα φωσφορυλιώνει τις πρωτεΐνες tau, απενεργοποιώντας τις, δηλώνοντας ότι η κατανομή και η ισορροπία των επιπέδων των φωσφορυλιωμένων κινασών p70S6 στον ανθρώπινο εγκέφαλο συμπίπτει με την εξέλιξη της νόσου. Δεδομένης της σύνδεσης μεταξύ της p70S6 κινάσης και της νόσου του Αλτσχάιμερ, η

έρευνα μέχρι σήμερα επικεντρώνεται σε δύο κύριες προσεγγίσεις: σε αναστολείς του μονοπατιού mTOR/p70S6K και σε μοριακούς δείκτες καθώς η p70S6K και άλλα μόρια του μονοπατιού mTOR μελετώνται ως πιθανοί βιοδείκτες για την έγκαιρη διάγνωση και την πρόγνωση της AD (An et al., 2003; Muralidar et al., 2020). Επιπλέον, μέχρι σήμερα δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην δράση της κινάσης σε διάφορους τύπου καρκίνου καθώς παρατηρείτε υπερέκφραση της, η οποία συνδέεται με γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *RPS6KB1*. Λόγω των πιο πάνω, η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί στην διερεύνηση του ρόλου της κινάσης ως προγνωστικός βιοδείκτης για ασθένειες αλλά και ως βιοδείκτης για ανταπόκριση σε ανοσοκατασταλτικά και αντικαρκινικά φάρμακα σε θεραπείες καρκίνων καθώς και ως στόχος για αντιμετώπιση του καρκίνου (Artemenko et al., 2022).

Συμπερασματικά, η p70S6K διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε ποικίλες βιολογικές λειτουργίες των κυττάρων που αφορούν την επιβίωση τους και η ενεργοποίηση ή/και υπερέκφρασή της εμπλέκεται σε μοριακούς μηχανισμούς που σχετίζονται με ασθένειες. Παρόλο που έχει χαρακτηριστεί η σπουδαιότητα της ως κινάση, είναι σημαντικό να γίνει περαιτέρω διερεύνηση των σηματοδοτικών μονοπατιών και μοριακών μηχανισμών που εμπλέκεται σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις καθώς και το πώς οι γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *RPS6KB1* επηρεάζουν την λειτουργία της έτσι ώστε, να αναπτυχθούν κατάλληλα και ολοκληρωμένα μοντέλα πρόγνωσης και διάγνωσης ασθενειών καθώς και στρατηγικές αντιμετώπισης τους χρησιμοποιώντας της κινάση ως θεραπευτικό στόχο.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdollah Zadeh, R., Jalilian, N., Sahraian, M. A., Kasraian, Z., & Noori-Daloii, M. R. (2017). Polymorphisms of RPS6KB1 and CD86 associates with susceptibility to multiple sclerosis in Iranian population. *Neurological Research*, 39(3), 217–222. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1278108>
- Aboudehen, K. (2020). Regulation of mTOR signaling by long non-coding RNA. *Biochimica et Biophysica Acta. Gene Regulatory Mechanisms*, 1863(4). <https://doi.org/10.1016/J.BBAGRM.2019.194449>
- An activated S6 kinase in extracts from serum- and epidermal growth factor-stimulated Swiss 3T3 cells - PubMed.* (n.d.). Retrieved July 29, 2024, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6325456/>
- An, W. L., Cowburn, R. F., Li, L., Braak, H., Alafuzoff, I., Iqbal, K., Iqbal, I. G., Winblad, B., & Pei, J. J. (2003). Up-regulation of phosphorylated/activated p70 S6 kinase and its relationship to neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *The American Journal of Pathology*, 163(2), 591–607. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63687-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63687-5)
- Angevin, E., Cassier, P. A., Italiano, A., Gonçalves, A., Gazzah, A., Terret, C., Toulmonde, M., Gravis, G., Varga, A., Parlavecchio, C., Paci, A., Poinsignon, V., Soria, J. C., Drubay, D., & Hollebecque, A. (2017). Safety, tolerability and antitumour activity of LY2780301 (p70S6K/AKT inhibitor) in combination with gemcitabine in molecularly selected patients with advanced or metastatic cancer: a phase IB dose escalation study. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1996)*, 83, 194–202. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2017.06.036>
- Artemenko, M., Zhong, S. S. W., To, S. K. Y., & Wong, A. S. T. (2022). p70 S6 kinase as a therapeutic target in cancers: More than just an mTOR effector. *Cancer Letters*, 535, 215593. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2022.215593>
- Asano, T., Fujishiro, M., Kushiya, A., Nakatsu, Y., Yoneda, M., Kamata, H., & Sakoda, H. (2007). Role of phosphatidylinositol 3-kinase activation on insulin action and its alteration in diabetic conditions. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30(9), 1610–1616. <https://doi.org/10.1248/BPB.30.1610>

- Asnaghi, L., Bruno, P., Priulla, M., & Nicolin, A. (2004). mTOR: A protein kinase switching between life and death. *Pharmacological Research*, 50(6), 545–549. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.03.007>
- Bahrami-B, F., Ataie-Kachoie, P., Pourgholami, M. H., & Morris, D. L. (2014). p70 Ribosomal protein S6 kinase (Rps6kb1): an update. *Journal of Clinical Pathology*, 67(12), 1019–1025. <https://doi.org/10.1136/JCLINPATH-2014-202560>
- Beugnet, A., Tee, A. R., Taylor, P. M., & Proud, C. G. (2003). Regulation of targets of mTOR (mammalian target of rapamycin) signalling by intracellular amino acid availability. *Biochemical Journal*, 372(2), 555–566. <https://doi.org/10.1042/BJ20021266>
- Bian, C. X., Shi, Z., Meng, Q., Jiang, Y., Liu, L. Z., & Jiang, B. H. (2010). P70S6K 1 regulation of angiogenesis through VEGF and HIF-1alpha expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 398(3), 395–399. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2010.06.080>
- Binnewies, M., Roberts, E. W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D. F., Merad, M., Coussens, L. M., Gabrilovich, D. I., Ostrand-Rosenberg, S., Hedrick, C. C., Vonderheide, R. H., Pittet, M. J., Jain, R. K., Zou, W., Howcroft, T. K., Woodhouse, E. C., Weinberg, R. A., & Krummel, M. F. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine*, 24(5), 541–550. <https://doi.org/10.1038/S41591-018-0014-X>
- Budanov, A. V., & Karin, M. (2008). p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell*, 134(3), 451–460. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2008.06.028>
- Chandler, C., Liu, T., Buckanovich, R., & Coffman, L. G. (2019). The double edge sword of fibrosis in cancer. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 209, 55–67. <https://doi.org/10.1016/J.TRSL.2019.02.006>
- Coffer, P. J., & Woodgett, J. R. (1994). Differential subcellular localization of two isoforms of p70 S6 protein kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 198(2), 780–786. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1112>
- Deng, L., Qian, G., Zhang, S., Zheng, H., Fan, S., Lesinski, G. B., Owonikoko, T. K., Ramalingam, S. S., & Sun, S. Y. (2019). Inhibition of mTOR complex 1/p70 S6 kinase signaling elevates PD-L1

- levels in human cancer cells through enhancing protein stabilization accompanied with enhanced β -TrCP degradation. *Oncogene*, 38(35), 6270–6282. <https://doi.org/10.1038/S41388-019-0877-4>
- Dhar, R., Persaud, S. D., Mireles, J. R., & Basu, A. (2009). Proteolytic cleavage of p70 ribosomal S6 kinase by caspase-3 during DNA damage-induced apoptosis. *Biochemistry*, 48(7), 1474–1480. <https://doi.org/10.1021/BI801840S>
- Dong, Q., Majumdar, G., O'Meally, R. N., Cole, R. N., Elam, M. B., & Raghow, R. (2020). Insulin-induced de novo lipid synthesis occurs mainly via mTOR-dependent regulation of proteostasis of SREBP-1c. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 463(1–2), 13–31. <https://doi.org/10.1007/S11010-019-03625-5>
- Dorrello, N. V., Peschiaroli, A., Guardavaccaro, D., Colburn, N. H., Sherman, N. E., & Pagano, M. (2006). S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science (New York, N.Y.)*, 314(5798), 467–471. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1130276>
- Fenton, T. R., & Gout, I. T. (2011). Functions and regulation of the 70kDa ribosomal S6 kinases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 43(1), 47–59. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2010.09.018>
- Ferrari, S., & Thomas, G. (1994). S6 phosphorylation and the p70s6k/p85s6k. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 29(6), 385–413. <https://doi.org/10.3109/10409239409083485>
- Gäbele, E., Reif, S., Tsukada, S., Bataller, R., Yata, Y., Morris, T., Schrum, L. W., Brenner, D. A., & Rippe, R. A. (2005). The role of p70S6K in hepatic stellate cell collagen gene expression and cell proliferation. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(14), 13374–13382. <https://doi.org/10.1074/JBC.M409444200>
- Habib, S. L. (2011). Tuberin and mTOR, a key apoptotic pathway in diabetes. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 10(14), 2237–2238. <https://doi.org/10.4161/CC.10.14.15849>
- Hidalgo, M., & Rowinsky, E. K. (2000). The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene*, 19(56), 6680–6686. <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1204091>

- Hollebecque, A., Houédé, N., Cohen, E. E. W., Massard, C., Italiano, A., Westwood, P., Bumgardner, W., Miller, J., Brail, L. H., Benhadji, K. A., & Soria, J. C. (2014). A phase Ib trial of LY2584702 tosylate, a p70 S6 inhibitor, in combination with erlotinib or everolimus in patients with solid tumours. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 50(5), 876–884. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2013.12.006>
- Holz, M. K., Ballif, B. A., Gygi, S. P., & Blenis, J. (2005). mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell*, 123(4), 569–580. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2005.10.024>
- Janaki Ramaiah, M., Lavanya, A., Honarpisheh, M., Zarea, M., Bhadra, U., & Bhadra, M. P. (2014). MiR-15/16 complex targets p70S6 kinase 1 and controls cell proliferation in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Gene*, 552(2), 255–264. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2014.09.052>
- Jenö, P., Ballou, L. M., Novak-Hofer, I., & Thomas, G. (1988). Identification and characterization of a mitogen-activated S6 kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(2), 406–410. <https://doi.org/10.1073/PNAS.85.2.406>
- Kalyana-Sundaram, S., Shankar, S., DeRoo, S., Iyer, M. K., Palanisamy, N., Chinnaiyan, A. M., & Kumar-Sinha, C. (2012). Gene fusions associated with recurrent amplicons represent a class of passenger aberrations in breast cancer. *Necplasia (New York, N.Y.)*, 14(8), 702–708. <https://doi.org/10.1593/NEO.12914>
- Keshwani, M. M., Von Daake, S., Newton, A. C., Harris, T. K., & Taylor, S. S. (2011). Hydrophobic motif phosphorylation is not required for activation loop phosphorylation of p70 ribosomal protein S6 kinase 1 (S6K1). *The Journal of Biological Chemistry*, 286(26), 23552–23558. <https://doi.org/10.1074/JBC.M111.258004>
- Kim, D., Akcakanat, A., Singh, G., Sharma, C., & Meric-Bernstam, F. (2009). Regulation and localization of ribosomal protein S6 kinase 1 isoforms. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 27(1), 12–21. <https://doi.org/10.1080/08977190802556986>
- Klionsky, D. J., Meijer, A. J., & Codogno, P. (2005). Autophagy and p70S6 kinase. *Autophagy*, 1(1). <https://doi.org/10.4161/AUTO.1.1.1536>

- Li, J., Kim, S. G., & Blenis, J. (2014). Rapamycin: one drug, many effects. *Cell Metabolism*, 19(3), 373–379. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2014.01.001>
- Lian, J. H., Wang, W. H., Wang, J. Q., Zhang, Y. H., & Li, Y. (2013). MicroRNA-122 promotes proliferation, invasion and migration of renal cell carcinoma cells through the PI3K/Akt signaling pathway. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 14(9), 5017–5021. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.9.5017>
- Lill, C. M., Schjeide, B. M. M., Graetz, C., Ban, M., Alcina, A., Ortiz, M. A., Pérez, J., Damotte, V., Booth, D., Lopez De Lapuente, A., Broer, L., Schilling, M., Akkad, D. A., Aktas, O., Alloza, I., Antigüedad, A., Arroyo, R., Blaschke, P., Buttmann, M., ... Zipp, F. (2013). MANBA, CXCR5, SOX8, RPS6KB1 and ZBTB46 are genetic risk loci for multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 6), 1778–1782. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWT101>
- Magnuson, B., Ekim, B., & Fingar, D. C. (2012). Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. *The Biochemical Journal*, 441(1), 1–21. <https://doi.org/10.1042/BJ20110892>
- Moser, B. A., Dennis, P. B., Pullen, N., Pearson, R. B., Williamson, N. A., Wettenhall, R. E. H., Kozma, S. C., & Thomas, G. (1997). Dual requirement for a newly identified phosphorylation site in p70s6k. *Molecular and Cellular Biology*, 17(9), 5648–5655. <https://doi.org/10.1128/MCB.17.9.5648>
- Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., Thirumalai, D., & Palaniappan, B. (2020). Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 1599–1617. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.07.327>
- Ogier-Denis, E., & Codogno, P. (2003). Autophagy: A barrier or an adaptive response to cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 1603(2), 113–128. [https://doi.org/10.1016/S0304-419X\(03\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0304-419X(03)00004-0)
- Owen, J. L., Zhang, Y., Bae, S. H., Farooqi, M. S., Liang, G., Hammer, R. E., Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2012). Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,

109(40), 16184–16189. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1213343109/-/DCSUPPLEMENTAL/PNAS.201213343SI.PDF>

Pei, J. J., An, W. L., Zhou, X. W., Nishimura, T., Norberg, J., Benedikz, E., Götz, J., & Winblad, B. (2006). P70 S6 kinase mediates tau phosphorylation and synthesis. *FEBS Letters*, 580(1), 107–114. <https://doi.org/10.1016/J.FEBSLET.2005.11.059>

Rad, S. K., Arya, A., Karimian, H., Madhavan, P., Rizwan, F., Koshy, S., & Prabhu, G. (2018). Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 3999–4021. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S173970>

Richardson, C. J., Bröenstrup, M., Fingar, D. C., Jülich, K., Ballif, B. A., Gygi, S., & Blenis, J. (2004). SKAR is a specific target of S6 kinase 1 in cell growth control. *Current Biology: CB*, 14(17), 1540–1549. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2004.08.061>

Rosner, M., & Hengstschräger, M. (2011). Nucleocytoplasmic localization of p70 S6K1, but not of its isoforms p85 and p31, is regulated by TSC2/mTOR. *Oncogene*, 30(44), 4509–4522. <https://doi.org/10.1038/ONC.2011.165>

Saitoh, M., Pullen, N., Brennan, P., Cantrell, D., Dennis, P. B., & Thomas, G. (2002). Regulation of an activated S6 kinase 1 variant reveals a novel mammalian target of rapamycin phosphorylation site. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(22), 20104–20112. <https://doi.org/10.1074/JBC.M201745200>

Shahbazian, D., Roux, P. P., Mieulet, V., Cohen, M. S., Raught, B., Taunton, J., Hershey, J. W. B., Blenis, J., Pende, M., & Sonenberg, N. (2006). The mTOR/PI3K and MAPK pathways converge on eIF4B to control its phosphorylation and activity. *The EMBO Journal*, 25(12), 2781–2791. <https://doi.org/10.1038/SJ.EMBOJ.7601166>

Tao, T., Li, G., Dong, Q., Liu, D., Liu, C., Han, D., Huang, Y., Chen, S., Xu, B., & Chen, M. (2014). Loss of SNAIL inhibits cellular growth and metabolism through the miR-128-mediated RPS6KB1/HIF-1 α /PKM2 signaling pathway in prostate cancer cells. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 35(9), 8543–8550. <https://doi.org/10.1007/S13277-014-2057-Z>

- Tavares, M. R., Pavan, I. C. B., Amaral, C. L., Meneguello, L., Luchessi, A. D., & Simabuco, F. M. (2015). The S6K protein family in health and disease. *Life Sciences*, 131, 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2015.03.001>
- Velagapudi, C., Bhandari, B. S., Abboud-Werner, S., Simone, S., Abboud, H. E., & Habib, S. L. (2011). The tuberlin/mTOR pathway promotes apoptosis of tubular epithelial cells in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 22(2), 262–273. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010040352>
- Venkatasubramani, J. P., Subramanyam, P., Pal, R., Reddy, B. K., Srinivasan, D. J., Chattarji, S., Iossifov, I., Klann, E., & Bhattacharya, A. (2020). N-terminal variant Asp14Asn of the human p70 S6 Kinase 1 enhances translational signaling causing different effects in developing and mature neuronal cells. *Neurobiology of Learning and Memory*, 171. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2020.107203>
- Vignot, S., Faivre, S., Aguirre, D., & Raymond, E. (2005). mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 16(4), 525–537. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDI113>
- Wang, L., Sun, J., Han, J., Ma, Z., Pan, M., & Du, Z. (2021). MiR-181a Promotes Spermatogenesis by Targeting the S6K1 Pathway. *International Journal of Stem Cells*, 14(3), 341–350. <https://doi.org/10.15283/IJSC21001>
- Wang, X., Li, W., Williams, M., Terada, N., Alessi, D. R., & Proud, C. G. (2001). Regulation of elongation factor 2 kinase by p90(RSK1) and p70 S6 kinase. *The EMBO Journal*, 20(16), 4370–4379. <https://doi.org/10.1093/EMBOJ/20.16.4370>
- Wang, X., Yao, J., Wang, J., Zhang, Q., Brady, S. W., Arun, B., Seewaldt, V. L., & Yu, D. (2017). Targeting Aberrant p70S6K Activation for Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer Prevention. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 10(11), 641–650. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0106>
- Wu, Q., Li, B., Li, J., Sun, S., Yuan, J., & Sun, S. (2021). Cancer-associated adipocytes as immunomodulators in cancer. *Biomarker Research*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S40364-020-00257-6>

- Yang, Y. P., Ting, W. C., Chen, L. M., Lu, T. L., & Bao, B. Y. (2017). Polymorphisms in MicroRNA Binding Sites Predict Colorectal Cancer Survival. *International Journal of Medical Sciences*, 14(1), 53–57. <https://doi.org/10.7150/IJMS.17027>
- Zanchi, N. E., & Lancha, A. H. (2008). Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis. *European Journal of Applied Physiology*, 102(3), 253–263. <https://doi.org/10.1007/S00421-007-0588-3>
- Zhang, J., Guo, J., Qin, X., Wang, B., Zhang, L., Wang, Y., Gan, W., Pandofi, P. P., Chen, W., & Wei, W. (2018). The p85 isoform of the kinase S6K1 functions as a secreted oncoprotein to facilitate cell migration and tumor growth. *Science Signaling*, 11(523). <https://doi.org/10.1126/SCISIGNAL.AAO1052>
- Zhang, Y., Huang, B., Wang, H. Y., Chang, A., & Zheng, X. F. S. (2017). Emerging Role of MicroRNAs in mTOR Signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 74(14), 2613–2625. <https://doi.org/10.1007/S00018-017-2485-1>
- Zhao, P., Li, Q., Liang, R., & He, X. (2020). Interleukin-1 receptor-associated kinase gene polymorphisms contribute to rheumatoid arthritis risk: A meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 23(12), 1619–1626. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13946>
- Zhong, F. Y., Li, J., Wang, Y. M., Chen, Y., Song, J., Yang, Z., Zhang, L., Tian, T., Hu, Y. F., & Qin, Z. Y. (2021). MicroRNA-506 modulates insulin resistance in human adipocytes by targeting S6K1 and altering the IRS1/PI3K/AKT insulin signaling pathway. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 53(6), 679–692. <https://doi.org/10.1007/S10863-021-09923-2>