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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Activación de TSC/Rheb/mTOR/S6K, resistencia a la insulina y depleción de IRS1/2

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si una activación constante de la vía TSC/Rheb/mTOR/S6K era suficiente para reducir la respuesta celular a la insulina. En los modelos celulares descritos en el resumen, la pérdida de TSC1 o TSC2, o bien el aumento artificial de Rheb, provocaron una reducción de las proteínas IRS1 e IRS2, necesarias para transmitir la señal desde el receptor de insulina a la PI3K. Como consecuencia, la insulina y el IGF-I ya no lograban activar adecuadamente la AKT, una proteína importante para las respuestas metabólicas y de supervivencia celular.La investigación contribuye a la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque documenta un segmento preciso de la cadena: la hiperactivación de mTOR/S6K puede agotar las reservas de IRS en la célula e interrumpir la conexión entre el receptor de insulina, la PI3K y la AKT. Evidencias independientes confirman este mecanismo de retroalimentación negativa en células, animales y, en algunos pasos, en el músculo humano. Sin embargo, sigue siendo necesario distinguir este mecanismo experimental de las consecuencias clínicas en la obesidad, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446333

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la activación persistente de la cascada formada por TSC, Rheb, mTOR y S6K era capaz por sí sola de hacer que las células fueran resistentes a la insulina. TSC1 y TSC2 forman un complejo que normalmente limita a Rheb, una proteína que favorece la activación de mTOR. mTOR, a su vez, activa a S6K, una quinasa (enzima que modifica otras proteínas añadiendo grupos fosfato) involucrada en el crecimiento y la síntesis proteica.La hipótesis de los autores era que la hiperactivación de esta vía no solo producía señales de crecimiento, sino que también activaba un freno interno a la transmisión de la señal insulínica. El punto central son IRS1 e IRS2, proteínas adaptadoras que reciben la señal del receptor de insulina y la transfieren a la PI3K (fosfoinositida 3-quinasa), de la cual depende también la activación de AKT.Esta es la razón de la pertinencia respecto a los párrafos 4.8, 14.10 y 15.9 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: la publicación documenta que la pérdida del control ejercido por TSC1/TSC2 puede reducir IRS1/2 y hacer ineficiente el tramo de la cascada comprendido entre el receptor insulínico y AKT. Por lo tanto, el estudio puede demostrar un mecanismo celular selectivo. Sin embargo, no puede establecer, por sí solo, cuánto explica este mecanismo la resistencia a la insulina en todo el organismo humano, ni demostrar un papel directo en la enfermedad de Alzheimer.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Solo está disponible el resumen de la publicación. Los autores compararon células con pérdida genética de TSC1 o TSC2 con modelos en los que Rheb se expresaba artificialmente. Asimismo, evaluaron la capacidad de las señales dependientes de IRS, es decir, insulina e IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo 1), para activar AKT; como comparación, utilizaron PDGF, un factor de crecimiento que puede activar AKT a través de vías no dependientes de IRS.El resumen indica que se midieron los niveles de IRS1 e IRS2, la activación de AKT y la respuesta antiapoptótica inducida por IGF-I o PDGF. La apoptosis es una forma regulada de muerte celular. El número de experimentos, las líneas celulares empleadas, los criterios de selección, los tiempos de exposición, las concentraciones de los tratamientos, los detalles de las técnicas de laboratorio, los análisis estadísticos y los valores numéricos no se incluyen en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que la pérdida de TSC1 o TSC2, o bien el aumento de la expresión de Rheb, fue suficiente para producir resistencia a la insulina a nivel celular. En términos sencillos, las células seguían poseyendo el receptor de insulina, pero transmitían su mensaje hacia el interior de forma mucho menos eficaz.Según el resumen, la activación constitutiva, es decir, continua y ya no regulada, del eje Rheb/mTOR/S6K redujo IRS1 e IRS2. Dado que estas proteínas se volvieron limitantes, disminuyó la transmisión de la señal desde el receptor de insulina a la PI3K. Aguas abajo de la PI3K, AKT resultó completamente refractaria a la activación inducida por insulina o IGF-I en las células carentes de TSC1 o TSC2. Por el contrario, AKT aún podía ser activada por PDGF, que no requiere IRS para transmitir su señal.Esta comparación es especialmente informativa: indica que AKT no estaba necesariamente ausente o inutilizable, sino que el defecto estaba localizado aguas arriba, en la conexión dependiente de IRS entre el receptor de insulina y la PI3K. Además, en las células sin TSC2, el programa antiapoptótico inducido por IGF-I estaba gravemente comprometido, mientras que el inducido por PDGF no lo estaba. El resumen no aporta valores absolutos, porcentajes, intervalos de confianza ni valores P; por lo tanto, dichos datos no figuran en el material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que una vía normalmente útil para coordinar la disponibilidad de nutrientes y el crecimiento puede, si se mantiene constantemente activa, debilitar la misma señal insulínica que contribuye a regularla. En una simplificación útil, mTOR/S6K funciona también como un freno: cuando el freno es transitorio contribuye al equilibrio; cuando permanece activado demasiado tiempo, limita la respuesta a la insulina.El segmento documentado por el estudio analizado es TSC1/TSC2 inactivo o Rheb aumentado hiperactivación de Rheb/mTOR/S6K reducción de IRS1/2 menor señal dependiente de IRS

hacia PI3K y AKT. Esto corresponde directamente al pasaje de los párrafos del libro relativo a la pérdida de las proteínas IRS y a la afectación selectiva de la activación de AKT por parte de la insulina.El material disponible no permite, sin embargo, verificar en detalle algunos elementos adicionales mencionados en el libro, tales como la recuperación de los niveles de IRS1/2 con rapamicina, la reducción de los ARNm de IRS o la sobreexpresión experimental de IRS1. Estos aspectos no deben atribuirse con certeza al estudio analizado basándose únicamente en el resumen disponible. Además, la demostración se refiere a modelos celulares: no equivale a la prueba de que toda forma de resistencia a la insulina humana esté influenciada principalmente por este único circuito.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación muy cercana al mecanismo descrito proviene de un estudio celular independiente sobre el complejo TSC1/TSC2. Los autores demostraron que TSC1/TSC2 favorece la señal insulínica hacia PI3K al reprimir un feedback negativo proveniente de mTOR/S6K hacia IRS1. En otras palabras, cuando falta el control de TSC1/TSC2, la señal de crecimiento puede reducir la disponibilidad o la funcionalidad del adaptador IRS y debilitar la comunicación entre el receptor de insulina y PI3K. El modelo es experimental y celular, pero confirma directamente el paso molecular central de la narración [1].Un segundo estudio identificó un sitio específico de IRS1, la serina 1101, que puede ser fosforilada directamente por S6K1. La fosforilación es una modificación química que puede cambiar la actividad de una proteína. En células y en ratones alimentados con una dieta rica en grasas, el aumento de la actividad de S6K1 se asociaba a una mayor fosforilación de IRS1 y a una menor funcionalidad de la señal insulínica. La parte más pertinente para la narración del libro es que, en seres humanos sometidos a infusión de aminoácidos, la activación de S6K1 se acompañaba de fosforilación de IRS1, reducción de la función de IRS1 e insulinorresistencia en el músculo esquelético. Este dato respalda en humanos el vínculo entre la abundancia de nutrientes, S6K1 y el debilitamiento de la señal insulínica, aunque sin demostrar la depleción cuantitativa de IRS1/2 observada en el estudio original [2].Un modelo animal de hiperinsulinemia crónica mostró que una exposición prolongada a niveles elevados de insulina puede asociarse a una mayor actividad de mTOR y p70 S6K, a fosforilación en serina de IRS1/2 y a una reducida señalización insulínica en el hígado y el músculo. En ese modelo, la rapamicina previno la insulinorresistencia inducida por la hiperinsulinemia en ambos tejidos. El resultado refuerza la plausibilidad causal del circuito mTOR/S6K–IRS, pero sigue siendo un dato obtenido en animales y con un fármaco que puede tener efectos más amplios que la simple inhibición de S6K1 [3].En conjunto, las evidencias independientes convergen en una secuencia biológicamente coherente: los nutrientes o las señales anabólicas persistentes pueden mantener activo mTOR/S6K1; S6K1 puede modificar IRS1 de manera inhibitoria; la menor eficiencia de IRS limita la transferencia de la señal hacia PI3K y AKT. La demostración de la pérdida cuantitativa de IRS1/2 es más robusta en los modelos celulares que en los estudios en humanos.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La parte más delicada de la narración se refiere a la interpretación de la rapamicina como un medio para restablecer de forma estable la sensibilidad a la insulina. En ratones tratados de forma crónica con rapamicina, un inhibidor de mTOR, se ha observado, por el contrario, una reducción de la tolerancia a la glucosa y de la acción de la insulina. Los autores atribuyeron este efecto principalmente al deterioro de mTORC2, un segundo complejo de mTOR necesario, entre otras cosas, para una supresión normal de la producción hepática de glucosa por parte de la insulina [4].Esta evidencia no contradice la retroalimentación negativa mTORC1/S6K1 hacia IRS descrita en el estudio original. Sin embargo, muestra que el efecto global de la inhibición farmacológica de mTOR depende de la duración del tratamiento, el tejido, la dosis y la implicación de mTORC2. En consecuencia, la recuperación de la señal IRS/PI3K/AKT observada en algunos modelos experimentales no puede transformarse automáticamente en una predicción clínica general. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto a la reducción de IRS1/2 inducida por la pérdida de TSC1/TSC2; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para evaluar la narración del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular	Células con pérdida de TSC1 o TSC2 o expresión aumentada de Rheb	La hiperactivación de Rheb/mTOR/S6K redujo IRS1/2 e hizo que AKT fuera refractaria a la insulina y al IGF-I, pero no al PDGF.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y molecular	Modelos experimentales con regulación de TSC1/TSC2, IRS y PI3K	TSC1/TSC2 limita la retroalimentación de mTOR/S6K hacia IRS y favorece la señal insulínica a PI3K.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular, animal y humano experimental	Células; ratones obesos o con dieta rica en grasas; músculo esquelético humano tras infusión de aminoácidos	La activación de S6K1 aumentó la fosforilación inhibitoria de IRS1 y redujo la función de IRS1; en humanos se asoció a insulinorresistencia muscular.	confirmación directa	moderada
[3]	Animal	Ratas con hiperinsulinemia crónica; hígado y músculo	La hiperinsulinemia aumentó la actividad de mTOR/S6K y la fosforilación de IRS1/2; la rapamicina previno la insulinorresistencia en el modelo.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Animal	Ratones tratados crónicamente con rapamicina	La rapamicina crónica comprometió la tolerancia a la glucosa y la acción insulínica a través de la pérdida de función de mTORC2.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda de forma directa un paso específico de la narrativa: una activación no regulada del eje TSC/Rheb/mTOR/S6K puede reducir IRS1 e IRS2 y comprometer la respuesta de AKT a la insulina y al IGF-I. Las evidencias independientes hacen que este circuito esté bastante bien respaldado a nivel mecanístico y muestran que la relación entre S6K1, IRS1 y la resistencia a la insulina también es detectable en el músculo humano en condiciones experimentales.La fuerza de la conclusión disminuye cuando se extiende el modelo a todas las formas de diabetes tipo 2, al organismo completo o a la enfermedad de Alzheimer. En particular, la respuesta a los fármacos que inhiben mTOR no es unívoca y depende de la duración de la exposición y de la implicación de mTORC2. Por tanto, el mecanismo está bien respaldado como componente de la fisiopatología de la resistencia a la insulina, pero requiere una validación clínica específica para cada contexto patológico.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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

[2] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

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

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