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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Alteración de la metilación del ARN y maladaptación hipertrófica a través de TORC1-S6K1

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó cómo la pérdida de FTO, una enzima que elimina una modificación específica del ARN llamada m6A, influye en la adaptación del corazón a una sobrecarga de presión. En ratones con pérdida de FTO en los cardiomiocitos y en células cardíacas humanas obtenidas a partir de células madre pluripotentes inducidas, la respuesta de crecimiento inicialmente compensatoria resultó reducida. En su lugar, aparecieron dilatación cardíaca, fibrosis, muerte celular y señales de una eliminación alterada de los componentes celulares dañados.La investigación contribuye al capítulo de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi dedicado al posible daño producido por una hiperactivación persistente del eje mTORC1-S6K1. El estudio vincula la pérdida de FTO con un aumento de la actividad de esta vía, una reducción de la autofagia y señales de apoptosis. Evidencias independientes respaldan la coherencia biológica de la cadena, incluidos datos en animales y una asociación observacional en humanos. Sin embargo, los mecanismos específicos FTO-PRAS40-TFEB y la eficacia terapéutica de la inhibición de la vía requieren confirmación clínica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24438255

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 reducción de FTO en los cardiomiocitos comprometía la fase inicial de adaptación del corazón a un aumento de la carga de trabajo. FTO es una desmetilasa de ARN, es decir, una enzima capaz de eliminar la señal química m6A del ARN mensajero. Esta modificación puede influir en cuánto se traduce un ARN en proteína, sin cambiar necesariamente la cantidad del propio ARN.La hipótesis de los autores era que la deficiencia de FTO alteraba la regulación del ARN y desplazaba al corazón de un crecimiento inicialmente compensatorio hacia un remodelado desfavorable. El punto pertinente al párrafo 4.7 del libro se refiere sobre todo al segmento: pérdida de FTO hiperactivación de mTORC1-S6K1 reducción de la autofagia y mayor muerte de los cardiomiocitos.El estudio puede demostrar que, en los modelos utilizados, la pérdida de FTO se acompaña de estas alteraciones y que la inhibición farmacológica de mTORC1-S6K1 atenúa algunos resultados celulares. Sin embargo, no puede demostrar que el mismo mecanismo cause insuficiencia cardíaca en las personas, ni que los inhibidores de la vía sean tratamientos eficaces o seguros para esta afección.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron ratones adultos de ocho semanas con eliminación selectiva de FTO en los cardiomiocitos, comparados con ratones control portadores del mismo componente Cre pero sin la eliminación del gen Fto. Los animales fueron sometidos a una constricción aórtica transversal, un procedimiento quirúrgico que aumenta la resistencia contra la cual el corazón debe bombear y reproduce una sobrecarga de presión. Los animales sham recibieron un procedimiento análogo sin el estrechamiento de la aorta.Una semana después de la intervención se realizaron ecocardiografías, análisis del peso del ventrículo izquierdo, histología para determinar el tamaño celular y la fibrosis, tinción TUNEL para identificar células con fragmentación del ADN compatible con apoptosis y análisis de proteínas. El número de muestras varió según el experimento: para los parámetros ecocardiográficos se reportaron de 3 a 11 animales por grupo; para algunos análisis histológicos se reportaron 3 o 4 animales por grupo.Para estudiar la regulación del ARN, los autores realizaron MeRIP-seq, una técnica que enriquece y secuencia los ARN que contienen m6A, en los ventrículos izquierdos de los ratones. Además, utilizaron cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas, en los cuales se redujo FTO mediante pequeños ARN interferentes. En estas células midieron marcadores de mTORC1-S6K1, autofagia y apoptosis, y emplearon rapamicina y PF-4708671 para inhibir mTORC1 y S6K1, respectivamente. El número de donantes de las células humanas y los criterios detallados de inclusión no se reportan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En términos prácticos, los ratones sin FTO en los cardiomiocitos no desarrollaron una respuesta estructural inicial adecuada a la sobrecarga de presión. Una semana después de la constricción aórtica, la fracción de eyección, es decir, el porcentaje de sangre expulsada por el ventrículo en cada contracción, era del 25 % en los ratones FTOcKO frente al 45 % en los controles sometidos al mismo procedimiento; la diferencia fue estadísticamente significativa con P<0,0001. El diámetro interno del ventrículo izquierdo era mayor en los ratones FTOcKO, 4,8 mm frente a 3,9 mm en los controles, también con P<0,0001.Este empeoramiento funcional iba acompañado de un aumento de la dilatación y de la fibrosis. A diferencia de los controles, los ratones FTOcKO no mostraron un aumento adecuado del grosor relativo de la pared ni un aumento de la sección transversal de los cardiomiocitos tras la sobrecarga. Por tanto, los autores interpretaron el cuadro como un remodelado dilatativo maladaptativo, no como una hipertrofia compensatoria.En las células cardíacas humanas, el silenciamiento de FTO reducía el tamaño celular basal y atenuaba el aumento de tamaño inducido por la endotelina-1, una señal que favorece la hipertrofia. Los análisis de ARN detectaron una mayor metilación m6A de los transcritos AKT1S1 y TFEB. AKT1S1 codifica PRAS40, una proteína que normalmente contribuye a frenar mTORC1; TFEB es un regulador de la formación de lisosomas y de la autofagia.De forma coherente con esta hipótesis, en las células con FTO reducido disminuían las proteínas PRAS40 y TFEB, mientras que aumentaban las señales de

activación de mTORC1-S6K1: fosforilación de S6K1, de la proteína ribosómica S6 y, en las células humanas, también de 4E-BP1. La fosforilación es una señal química que puede modificar la actividad de una proteína; en este contexto, indica una mayor actividad de la vía mTORC1.La pérdida de FTO aumentaba además los marcadores de apoptosis, incluyendo caspasa-3 y PARP escindidas, y el número de células TUNEL-positivas. En cuanto a la autofagia, los autores observaron un aumento de p62 y una reducción de LC3-II en condiciones basales, además de una menor formación de autofagosomas en la prueba tándem RFP-GFP-LC3. En conjunto, estos datos son compatibles con un flujo autofágico comprometido, es decir, con una menor capacidad de la célula para formar y eliminar correctamente las estructuras destinadas al reciclaje intracelular.Por último, en los cardiomiocitos humanos con FTO silenciado, la rapamicina y el PF-4708671 reducían las señales de la vía mTORC1-S6K1 y atenuaban la apoptosis. El inhibidor de S6K1 recuperaba también algunos marcadores de crecimiento y la respuesta a la endotelina-1. Estos resultados respaldan un papel funcional de la vía en el modelo celular, pero no establecen que el fármaco pueda corregir el remodelado cardíaco en el organismo humano.

5. INTERPRETACIÓN

El resultado central es que mTORC1-S6K1 no actúa simplemente como un interruptor del crecimiento. En condiciones fisiológicas, una activación controlada de esta vía ayuda a la célula cardíaca a producir proteínas y a adaptarse a una mayor carga de trabajo. En el estudio analizado, sin embargo, la pérdida de FTO se asoció a una activación excesiva y persistente de la rama mTORC1-S6K1, acompañada de una menor autofagia, atrofia celular y apoptosis.El detalle propuesto por los autores es el siguiente: el aumento de m6A en el transcrito AKT1S1 reduciría la cantidad de la proteína PRAS40, disminuyendo así un freno de mTORC1; en paralelo, la alteración del transcrito TFEB reduciría una proteína importante para la autofagia. La consecuencia sería un exceso de señal anabólica combinado con una menor capacidad para reciclar componentes celulares dañados.El segmento realmente documentado por la publicación es, por tanto, la relación experimental entre la pérdida de FTO, el aumento de los marcadores mTORC1-S6K1, las alteraciones de la autofagia y el daño de los cardiomiocitos. La secuencia completa FTO AKT1S1/PRAS40 mTORC1-S6K1 y FTO TFEB autofagia es biológicamente plausible y está respaldada por múltiples mediciones, pero parte de la relación causal sigue siendo inferencial: los autores no restablecieron selectivamente PRAS40 o TFEB para verificar si esto era suficiente para corregir todos los efectos observados.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente del papel cardioprotector de FTO proviene de un estudio que integró muestras humanas, modelos de cerdo y ratón, y cardiomiocitos primarios. En corazones con insuficiencia cardíaca y en cardiomiocitos expuestos a hipoxia, FTO estaba reducido y la metilación m6A aumentada. En animales con infarto, aumentar FTO en el corazón atenuó la reducción de la función contráctil y la fibrosis. Este estudio no examina directamente S6K1, pero confirma el paso previo de la narrativa: la reducción de FTO y la alteración de la metilación del ARN pueden contribuir a un peor funcionamiento cardíaco [1].Un segundo estudio, realizado en ratones tratados con isoproterenol y en cardiomiocitos neonatales de rata, examinó más directamente el vínculo entre mTORC1 y el daño celular. El aumento de mTORC1 se asoció con una reducción de los genes regulados por TFEB, un deterioro del flujo autofágico y necroptosis, una forma regulada de muerte celular. El pretratamiento con rapamicina atenuó la necrosis de los cardiomiocitos, la inflamación y las alteraciones del flujo autofágico. Esto confirma de manera mecanística la parte de la cadena según la cual la hiperactivación de mTORC1 puede reducir la autofagia y favorecer el daño cardíaco, aunque en un modelo de estimulación catecolaminérgica excesiva y no de pérdida de FTO [2].La relevancia en humanos se sugiere mediante un estudio observacional en 52 personas con miocardiopatía dilatada no isquémica y 10 controles con función ventricular normal. El área miocárdica positiva para la proteína S6 fosforilada, utilizada como indicador de la actividad de mTORC1, fue aproximadamente diez veces mayor en los pacientes que en los controles: 2,0±2,2% frente a 0,2±0,2%, P<0,01. Una señal más alta se asoció con una mayor

fibrosis miocárdica, con una correlación r=0,46 y P<0,01. La supervivencia libre de eventos a cinco años fue numéricamente menor en el grupo con actividad elevada, 52,9% frente a 81,6%, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, P=0,10. El trabajo no demuestra causalidad, pero hace biológica y clínicamente coherente la hipótesis de que una activación persistentemente elevada de mTORC1 está vinculada a un remodelado desfavorable [3].Estas evidencias no reproducen idénticamente la secuencia molecular del estudio original. Sin embargo, construyen una cadena convergente: FTO reducido y m6A aumentada pueden empeorar la función cardíaca; mTORC1 hiperactivo puede obstaculizar la autofagia y favorecer la muerte celular; en humanos, marcadores elevados del eje mTORC1-S6K1 están asociados con fibrosis en una miocardiopatía dilatada.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un elemento importante de contexto es que mTORC1 no es perjudicial en todas las condiciones. En ratones adultos con eliminación cardíaca de Raptor, un componente esencial de mTORC1, la pérdida de la vía produjo miocardiopatía dilatada y una alta mortalidad en un plazo de seis semanas. Tras una sobrecarga de presión, los animales no desarrollaban una fase de hipertrofia adaptativa y manifestaban, ya al cabo de una semana, una dilatación grave, menor fosforilación de S6K1 y 4E-BP1, mayor apoptosis y mayor autofagia [4].Este resultado no contradice directamente el estudio analizado, ya que se refiere a una fuerte reducción de mTORC1 en lugar de a su hiperactivación. Sin embargo, limita una interpretación simplista: tanto una actividad demasiado baja como una actividad excesiva o persistente de la vía pueden ser desfavorables. La dirección del efecto depende de la intensidad, la duración del estímulo, la fase de remodelación y el contexto metabólico. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre el eje específico FTO-PRAS40-TFEB; 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 verificar los pasos individuales de la

narración.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal y celular	Ratones FTOcKO sometidos a sobrecarga de presión; cardiomiocitos humanos derivados de iPSC	La pérdida de FTO aumenta las señales de mTORC1-S6K1, compromete la autofagia y aumenta la apoptosis; la inhibición de la vía atenúa algunos resultados celulares	confirmación directa	moderada
[1]	Animal, celular y muestras humanas	Corazones humanos con insuficiencia cardíaca, modelos de cerdo y ratón, cardiomiocitos primarios	La reducción de FTO y el aumento de m6A se asocian a una menor función contráctil; el aumento de FTO atenúa la disfunción y la fibrosis en el ratón	confirmación indirecta	moderada
[2]	Animal y celular	Ratones tratados con isoproterenol y cardiomiocitos neonatales de rata	La hiperactivación de mTORC1 se asocia a una menor autofagia y necroptosis; la rapamicina atenúa el daño	confirmación directa	moderada
[3]	Observacional	52 pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y 10 controles	Una actividad miocárdica de mTORC1 más elevada se asocia a una mayor fibrosis; pronóstico numéricamente peor pero no significativo	evidencia biológicamente coherente	baja
[4]	Animal	Ratones adultos con ablación cardíaca de Raptor sometidos a sobrecarga de presión	La marcada reducción de mTORC1 impide la hipertrofia adaptativa y acelera la dilatación y la insuficiencia cardíaca	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en sus modelos experimentales, que la pérdida de FTO puede desplazar al cardiomiocito de una adaptación de crecimiento hacia un cuadro de atrofia, apoptosis y autofagia comprometida. El punto más relevante para el libro es la hiperactivación de mTORC1-S6K1 como posible componente del daño, no como un simple indicador de crecimiento celular.Las evidencias independientes son coherentes con esta interpretación e indican que la activación persistente de mTORC1 puede favorecer defectos en la autofagia y la muerte de las células cardíacas. Sin embargo, el panorama depende del contexto: una inhibición grave de la misma vía puede, a su vez, comprometer la respuesta adaptativa del corazón. Por lo tanto, la narrativa está bien respaldada a nivel mecanístico, pero requiere validación en humanos antes de cualquier aplicación terapéutica.

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

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

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

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