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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Bifurcación de la vía de señalización de la insulina en el hígado de rata: mTORC1 es necesario para estimular la lipogénesis, pero no para inhibir la gluconeogénesis - Revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo la insulina separa dos funciones importantes en el hígado: la reducción de la producción de glucosa y la activación de la síntesis de grasas. En hepatocitos de rata, la insulina aumentó notablemente el ARN mensajero de SREBP-1c, un factor de transcripción que activa genes implicados en la producción de ácidos grasos, y redujo el de PEPCK, un gen de la gluconeogénesis. La inhibición de mTORC1 bloqueó el aumento de SREBP-1c sin impedir la reducción de PEPCK.Este resultado contribuye al pasaje de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi dedicado a la activación insulínica de SREBP-1c y al papel selectivo de mTORC1 en la lipogénesis. Estudios independientes en hepatocitos, ratones y otros modelos celulares confirman que mTORC1 es necesario para una parte relevante de la activación de SREBP-1c y de la lipogénesis. Sin embargo, las evidencias genéticas indican que una activación persistente de mTORC1, por sí sola, no es suficiente para reproducir el programa lipogénico. La confirmación se refiere, por tanto, sobre todo al nivel mecanístico y preclínico, no a los resultados clínicos en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 21, 2026
Updated: November 21, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24423343

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 insulina utiliza la misma vía molecular para controlar tanto la producción de glucosa como la producción de grasas en el hígado. Los autores evaluaron la hipótesis de una bifurcación en la señalización de la insulina: un tramo inicial común, seguido de ramas diferentes para la gluconeogénesis y para la lipogénesis.El punto central para el apartado 5.3 es el siguiente: la insulina activa SREBP-1c, es decir, una proteína que entra en el núcleo y aumenta la actividad de los genes necesarios para la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos. El estudio verificó si esta respuesta dependía de PI3K y AKT, dos proteínas que transmiten la señal de la insulina, y de mTORC1, un complejo proteico que coordina el crecimiento y la disponibilidad de nutrientes.La publicación es pertinente para "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque documenta directamente el segmento insulina PI3K/AKT mTORC1 aumento de SREBP-1c. Sin embargo, no puede demostrar por sí sola que la hiperinsulinemia crónica en el ser humano cause inflamación, esteatosis hepática u otras enfermedades metabólicas: el estudio utiliza células y roedores y evalúa principalmente señales moleculares a corto plazo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es solo el resumen. Los autores expusieron hepatocitos de rata, es decir, células hepáticas cultivadas en laboratorio, a insulina y midieron el ARN mensajero de SREBP-1c y de PEPCK. El ARN mensajero es la molécula que transporta las instrucciones para producir una proteína: por lo tanto, su variación señala un cambio en la activación del gen.Para separar los diferentes pasos de la señalización, se utilizaron inhibidores farmacológicos de PI3K, AKT y mTORC1. La rapamicina, empleada a concentraciones inferiores a un nanomolar, se utilizó como inhibidor de mTORC1. También se empleó un inhibidor de la S6 quinasa, una proteína situada corriente abajo de mTORC1.Los autores verificaron luego el fenómeno en el hígado de ratas y ratones sometidos a un protocolo de ayuno seguido de realimentación, condición que provoca un aumento de la insulina. El número de animales, las características detalladas de los cultivos celulares, los tiempos precisos de las exposiciones, los criterios de inclusión y exclusión, los criterios de valoración secundarios y los análisis estadísticos no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los hepatocitos de rata, la insulina aumentó 25 veces el ARN mensajero de SREBP-1c. En términos prácticos, la señal de insulina activó fuertemente el programa genético que favorece la síntesis de lípidos. En las mismas células, la insulina redujo en un 95 % el ARN mensajero de PEPCK, una enzima importante para la gluconeogénesis, es decir, la producción hepática de glucosa.Los inhibidores de PI3K y AKT bloquearon tanto el aumento de SREBP-1c como la reducción de PEPCK. Esto indica que PI3K y AKT son necesarios para ambas respuestas estudiadas. Por el contrario, la rapamicina bloqueó selectivamente la inducción de SREBP-1c por parte de la insulina, pero no modificó la reducción de PEPCK. El resultado sugiere, por tanto, que después de AKT, la señal se separa: mTORC1 es necesario para la rama lipogénica, pero no para la rama que suprime la PEPCK.Se observó un efecto selectivo análogo de la rapamicina en el hígado de ratas y ratones tras el ayuno y la realimentación. El inhibidor de la quinasa S6 no bloqueó el aumento de SREBP-1c inducido por la insulina. Esto sugiere que el paso de mTORC1 a SREBP-1c no depende necesariamente de la quinasa S6 en este control transcripcional específico. El material disponible no incluye valores de P, intervalos de confianza ni datos numéricos completos de los experimentos.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que la insulina no actúa como un único interruptor metabólico. En las células hepáticas, puede mantener activo el programa que favorece la síntesis de grasas incluso cuando otro de sus efectos, el control de la producción de glucosa, sigue una regulación diferente. Esto ayuda a comprender el concepto de resistencia a la insulina selectiva observado en modelos animales: algunas señales de la insulina pueden verse atenuadas, mientras que las lipogénicas pueden conservarse.El segmento documentado por la publicación es insulina PI3K/AKT mTORC1 inducción transcripcional de

SREBP-1c. La demostración experimental es sólida dentro de los modelos utilizados, ya que la rapamicina redujo la inducción de SREBP-1c sin eliminar la represión de PEPCK. Sin embargo, un inhibidor farmacológico no identifica por sí solo todos los objetivos moleculares implicados y no demuestra que mTORC1 sea el único regulador de SREBP-1c.Con respecto a la narrativa de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio respalda precisamente la idea de que la lipogénesis representa una rama funcionalmente distinguible de la señalización insulínica y que mTORC1 es indispensable para la inducción insulínica de SREBP-1c en el hígado de roedores. No demuestra directamente el paso posterior hacia mediadores lipídicos inflamatorios ni los efectos de una estimulación insulínica crónica en humanos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una verificación independiente particularmente pertinente se obtuvo en hepatocitos murinos primarios y en ratones. Yecies y sus colegas observaron que la rapamicina reducía el aumento inducido por la insulina de Srebp1c y Fasn, un gen esencial para la síntesis de ácidos grasos, aunque aumentaba algunas señales ascendentes de AKT. Tras el ayuno y la realimentación, la rapamicina también redujo la activación de SREBP-1 en el hígado. Estos datos confirman directamente que mTORC1 es necesario para la inducción normal por insulina de SREBP-1c y de la lipogénesis hepática en los roedores [1].El mismo estudio también precisó una limitación importante de la cadena lineal. En ratones con eliminación hepática de Tsc1, una modificación genética que mantiene mTORC1 constitutivamente activo, SREBP-1c y la lipogénesis no resultaban adecuadamente activados. Los autores propusieron que AKT contribuye también a través de la reducción de Insig2a, un regulador que obstaculiza la activación de SREBP-1c. Por lo tanto, mTORC1 parece ser necesario, pero no suficiente por sí solo [1].Owen y sus colegas profundizaron en un segundo nivel de regulación, es decir, la maduración proteolítica de SREBP-1c. Esta maduración permite que la forma activa de la proteína llegue al núcleo. En hepatocitos transgénicos de rata, la insulina requirió mTORC1 y la quinasa S6 para aumentar el procesamiento de SREBP-1c. Esto confirma que mTORC1 puede controlar no solo la cantidad de ARN mensajero de SREBP-1c, sino también la disponibilidad de la proteína activa; el mecanismo, sin embargo, afecta a un nivel diferente al transcripcional examinado en el estudio original [2].En un modelo celular no hepático y en la mosca de la fruta, Porstmann y sus colegas mostraron que la activación de AKT requiere mTORC1 para sustentar la lipogénesis dependiente de SREBP. El silenciamiento de SREBP redujo la lipogénesis inducida por AKT y atenuó el aumento del tamaño celular. Este resultado no demuestra un efecto en el hígado humano, pero refuerza la coherencia biológica de la secuencia AKT mTORC1 SREBP síntesis lipídica [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Las evidencias no contradicen el hecho de que mTORC1 sea necesario para la inducción aguda de SREBP-1c por parte de la insulina en los modelos estudiados. Sin embargo, muestran que la relación no es lineal y depende del contexto. Kenerson y sus colegas eliminaron Tsc1 específicamente en los hepatocitos de ratón, lo que produjo una activación persistente de mTORC1. Contrariamente a la hipótesis de que más mTORC1 determina automáticamente más grasa en el hígado, estos animales mostraron una menor tendencia a la acumulación lipídica inducida por la dieta y una leve reducción de la expresión hepática de SREBP-1c en ayunas [4].Este resultado es biológicamente coherente con la existencia de circuitos de retroalimentación: una señal de mTORC1 mantenida artificialmente activa puede reducir AKT y alterar otros factores indispensables para SREBP-1c. La evidencia discordante limita, por tanto, la interpretación de que la activación de mTORC1 sea, por sí sola, suficiente para producir lipogénesis o esteatosis. No elimina la correspondencia científica entre el estudio original y el párrafo del libro, que se refiere, en cambio, a la necesidad de mTORC1 en la respuesta aguda a la insulina.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio objeto de la Revisión de las pruebas de las publicaciones independientes que confirman o delimitan el pasaje de la narración.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y animal	Hepatocitos de rata; hígado de ratas y ratones	La rapamicina bloquea la inducción insulínica de SREBP-1c, pero no la represión de PEPCK.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal y celular	Hepatocitos murinos primarios y ratones con alteraciones hepáticas de Tsc1	mTORC1 es necesario para la inducción insulínica de SREBP-1c, pero su activación aislada no es suficiente.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y animal	Hepatocitos transgénicos de rata	mTORC1 y S6 quinasa son necesarios para el procesamiento insulínico de SREBP-1c.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular y animal	Células cultivadas y Drosophila	mTORC1 y SREBP respaldan la lipogénesis y el crecimiento dependientes de AKT.	evidencia biológicamente coherente	baja
[4]	Animal	Ratones con deleción hepática de Tsc1 y dieta rica en grasas	La activación persistente de mTORC1 no aumenta automáticamente SREBP-1c o la acumulación lipídica hepática.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma clara que, en el hígado de roedor, la señal de la insulina se divide después de PI3K y AKT: mTORC1 es necesario para el aumento de SREBP-1c y para el programa lipogénico, pero no para la represión de PEPCK. Esta conclusión está confirmada por experimentos independientes en células y animales.Las pruebas son sólidas a nivel mecanístico, pero deben interpretarse en su contexto. SREBP-1c también depende de vías paralelas y de circuitos de retroalimentación; por lo tanto, la activación de mTORC1 no es suficiente por sí sola para explicar la acumulación de grasas en el hígado. La conexión con la hiperinsulinemia crónica y con los resultados clínicos en humanos requiere validaciones adicionales.

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] **Akt Stimulates Hepatic SREBP1c and Lipogenesis through Parallel mTORC1-Dependent and Independent Pathways**
Yecies et al., 2011
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.002

[2] **Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase**
Owen et al., 2012
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1213343109

[3] **SREBP Activity Is Regulated by mTORC1 and Contributes to Akt-Dependent Cell Growth**
Porstmann et al., 2008
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.007

[4] **Tuberous Sclerosis Complex-1 Deficiency Attenuates Diet-Induced Hepatic Lipid Accumulation**
Kenerson et al., 2011
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018075