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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

El supresor tumoral TSC1-2 controla la señalización de insulina-PI3K mediante la regulación de las proteínas IRS - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24335048

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo la pérdida del complejo TSC1-TSC2, regulador fisiológico del crecimiento celular, modifica la respuesta a la insulina y al IGF-1 en fibroblastos embrionarios murinos. Los autores observaron que la ausencia de TSC2 mantiene excesivamente activa la vía mTOR-S6K y reduce tanto la cantidad como la capacidad funcional de las proteínas IRS, indispensables para transferir la señal desde el receptor de insulina a la PI3K.Esta evidencia contribuye a la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: un mecanismo de retroalimentación fisiológica mediado por S6K1 puede volverse desfavorable cuando permanece persistentemente activo. Estudios independientes confirman el vínculo en células, modelos animales y voluntarios sanos expuestos experimentalmente a elevadas concentraciones de aminoácidos. Sin embargo, una investigación genética en ratones indica que el sitio único IRS-1 Ser302 no basta por sí solo para explicar la resistencia a la insulina. Por lo tanto, el modelo general está bien respaldado a nivel mecanístico, pero no todos los detalles moleculares son universalmente válidos en todos los tejidos.

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 el complejo TSC1-TSC2 participa únicamente en el control del crecimiento celular o si también es necesario para que la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) activen correctamente PI3K, una proteína que transmite señales metabólicas y de supervivencia al interior de la célula. La hipótesis era que la pérdida de TSC2 aumentaba de forma estable la actividad de S6K y, a través de este aumento, hacía menos eficaces a las proteínas IRS-1 e IRS-2, es decir, los adaptadores que conectan el receptor de insulina con PI3K.El estudio es pertinente para los apartados 4.8 y 14.10 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, porque documenta el segmento celular de la cadena: pérdida de control de TSC1-TSC2 exceso de señal mTOR-S6K reducción de la función de IRS menor activación de PI3K y AKT. No evalúa a personas con diabetes tipo 2 ni mide directamente la sensibilidad a la insulina de todo el organismo. En cambio, demuestra, en un modelo celular murino, que la hiperactivación persistente de esta vía puede obstaculizar el paso inicial de la señal insulínica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores compararon fibroblastos embrionarios de ratón (MEF, células obtenidas de embriones murinos) con TSC2 funcional y MEF carentes de TSC2. Además, reintrodujeron en las células sin TSC2 una copia normal del gen o una variante patológica, creando comparaciones genéticamente muy estrechas. Las células fueron privadas de suero y luego expuestas durante 10 minutos a insulina, IGF-1 o factor de crecimiento epidérmico (EGF).La respuesta de la vía insulínica se evaluó midiendo la actividad de PI3K, el lípido de señalización PIP3 y la fosforilación de AKT/PKB y GSK3. La fosforilación es una modificación química que puede activar o desactivar la función de una proteína. Para estudiar IRS-1 e IRS-2 se utilizaron microarrays, Northern blot, PCR cuantitativa, Western blot, inmunoprecipitación y ensayos de unión proteína-proteína. Los autores inhibieron mTOR con rapamicina a 20 nM, silenciaron S6K1 y S6K2 mediante ARN de interferencia pequeños y aumentaron artificialmente la expresión de IRS-1 o IRS-2.Para verificar los efectos funcionales, se llevaron a cabo ensayos de quimiotaxis, es decir, migración celular dirigida por una señal, y de supervivencia tras la sustracción del suero. Muchas mediciones se repitieron por triplicado; algunos experimentos reportan tres experimentos independientes. El número total de líneas celulares biológicamente independientes y el plan estadístico general no se informan de manera sistemática en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal fue que las células carentes de TSC2 respondían poco a la insulina y al IGF-1, aunque conservaban una respuesta marcada al EGF. En otras palabras, el defecto no era una incapacidad genérica de la célula para recibir señales de crecimiento: afectaba selectivamente a la conexión que normalmente pasa a través de IRS y PI3K. Tras la estimulación con IGF-1, los MEF carentes de TSC2 no aumentaban la actividad de PI3K ni el PIP3, mientras que la producción de PIP3 inducida por EGF permanecía similar a la de las células de control.Las células sin TSC2 mostraban una reducción del ARN mensajero y de la proteína IRS-1, sin una disminución detectada de IRS-2, del receptor de insulina o del receptor de IGF-1. La rapamicina durante unas 24 horas restablecía la abundancia de ARN mensajero de IRS-1; la adición de actinomicina D, que bloquea la transcripción de los genes, anulaba esta recuperación. El silenciamiento de S6K1 o de S6K2 aumentaba de nuevo el ARN de IRS-1, lo que sugiere que ambas quinasas contribuyen a la represión de su producción.Un efecto más rápido afectaba a la función de la proteína ya presente. En las células carentes de TSC2, IRS-1 e IRS-2 mostraban un perfil compatible con una mayor fosforilación. Tras una hora de rapamicina, antes de que aumentara sensiblemente la cantidad de IRS-1, mejoraban la fosforilación en tirosina de IRS-1 y su unión con la subunidad p85 de PI3K. Paralelamente, AKT recuperaba solo en parte la activación; tras 24 horas de rapamicina, la recuperación resultaba completa en el modelo experimental.Los experimentos bioquímicos han indicado que S6K puede fosforilar IRS-1 en el residuo Ser302 murino. La fosforilación de este sitio estaba aumentada en las células carentes de TSC2, disminuía con rapamicina y se reducía sobre todo tras el

silenciamiento de S6K1. In vitro, la fosforilación del dominio de IRS-1 que interactúa con el receptor de insulina reducía la unión con el receptor activado. Esto demuestra un posible mecanismo directo de reducción de la función de IRS-1, pero un ensayo in vitro no prueba por sí solo que el mismo sitio sea decisivo en todos los tejidos de un organismo.Por último, las células TSC2-negativas mostraban una menor migración hacia IGF-1 y obtenían escaso beneficio del IGF-1 durante la privación de suero. Un pretratamiento prolongado con rapamicina restablecía la migración inducida por IGF-1. Estos datos vinculan la reducida activación de PI3K-AKT con consecuencias celulares medibles, sin demostrar directamente una enfermedad metabólica en el ser humano.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, el estudio describe un freno automático de la señal insulínica. Cuando mTOR-S6K permanece muy activa, IRS-1 se vuelve menos disponible y menos capaz de acoplarse al receptor de insulina. Como consecuencia, PI3K produce menos PIP3 y AKT se activa con menor eficacia. Por lo tanto, el receptor puede estar presente y unirse a la insulina, pero el mensaje se transmite con menor eficiencia.El segmento directamente documentado es: hiperactivación inducida por la pérdida de TSC2 mayor actividad de S6K reducción de la transcripción de IRS-1 y fosforilación inhibitoria de IRS-1/IRS-2 menor señal IRS-PI3K-AKT. Esto corresponde al pasaje de los párrafos del libro que atribuye a S6K1 un control negativo tanto agudo, mediante fosforilación, como más prolongado, mediante la disminución de la disponibilidad de IRS.Sin embargo, el significado para la resistencia a la insulina debe delimitarse. TSC2 se eliminó genéticamente en fibroblastos embrionarios murinos, una condición experimental más extrema que la exposición crónica común a nutrientes en los seres humanos. Además, la rapamicina es útil para investigar la vía, pero no demuestra que la inhibición farmacológica crónica de mTORC1 mejore necesariamente el metabolismo humano: mTOR también interviene en otros procesos y los efectos pueden variar según el tejido y la duración del tratamiento.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación en humanos proviene de un estudio cruzado realizado en siete hombres sanos, sometidos en orden aleatorio a una infusión de aminoácidos o de solución salina durante un clamp de insulina. El aumento de los aminoácidos amplificó la activación muscular de S6K1 inducida por la insulina, de aproximadamente 1,9 a unas 3,7 veces respecto al valor basal. En el mismo contexto, aumentaron las fosforilaciones inhibitorias de IRS-1 y se redujo la actividad de PI3K asociada a IRS-1. La desaparición de glucosa de todo el organismo resultó ser aproximadamente un 33% menor durante la infusión de aminoácidos, 50 ± 4 frente a 75 ± 6 micromoles por kilogramo por minuto, lo que indica una menor respuesta insulínica. El dato confirma en humanos el vínculo nutriente S6K1 IRS-1/PI3K, pero la muestra pequeña y la exposición aguda no equivalen a la diabetes de tipo 2 crónica [1].Un segundo estudio celular independiente verificó específicamente la parte cuantitativa del modelo. En células de mamífero carentes de TSC1 o TSC2, o con Rheb expresado en exceso, la activación continua del eje Rheb-mTOR-S6K redujo IRS-1 e IRS-2. Por este motivo, la insulina y el IGF-1 ya no lograban activar AKT, mientras que una señal independiente de las proteínas IRS, activada por el PDGF, seguía siendo eficaz. Esto refuerza la interpretación de que el defecto se localiza sobre todo entre el receptor y PI3K, no en todos los componentes de la célula. Sigue siendo una confirmación mecanística obtenida en cultivos celulares, no una demostración clínica [2].Un modelo animal añadió coherencia fisiopatológica. Los ratones carentes de S6K1 resultaron estar protegidos frente a la obesidad relacionada con la edad y con la dieta rica en grasas, y mantuvieron una mayor sensibilidad a la insulina en comparación con los controles. En los ratones normales sometidos a una dieta rica en grasas, y en dos modelos genéticos de obesidad, aumentaron la actividad de S6K1 y la fosforilación de IRS-1 en los sitios Ser307 y Ser636/639; estos aumentos no aparecieron en los ratones carentes de S6K1. El trabajo sostiene, por tanto, que S6K1 contribuye causalmente a la retroalimentación negativa sobre IRS-1 en el ratón, pero las modificaciones metabólicas globales de los animales knockout impiden atribuir cada efecto a un único mecanismo celular [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una evidencia de contexto importante se refiere al residuo Ser302 de IRS-1, identificado en el estudio original como posible diana de S6K1. En ratones modificados genéticamente para que IRS-1 no pudiera ser fosforilada en Ser302, la homeostasis de la glucosa y la señalización insulínica muscular eran similares a las de los controles. Además, la deleción aguda de Tsc1 en el hígado reducía moderadamente la asociación IRS-1/PI3K y la fosforilación de AKT, pero no causaba intolerancia a la glucosa ni hiperinsulinemia. Por lo tanto, los autores concluyeron que, en el hígado murino, mTORC1-S6K puede influir en AKT también mediante mecanismos en gran medida independientes de IRS-1 Ser302 [4].Esta evidencia no desmiente el circuito general mTOR-S6K-IRS observado en el estudio original. Sin embargo, indica que Ser302 no es necesariamente el determinante único, o dominante, de la sensibilidad insulínica fisiológica. El feedback puede depender de la combinación de múltiples sitios de fosforilación, de la cantidad total de IRS-1 e IRS-2, del tejido examinado, de la duración de la activación de mTORC1 y de otras vías de señalización. Por lo tanto, no se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes respecto a la dirección general del feedback negativo; en cambio, existe una discordancia relevante sobre la centralidad universal del sitio único Ser302.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio celular objeto de la revisión de las pruebas de las publicaciones independientes que confirman o delimitan la misma narrativa.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y molecular	Fibroblastos embrionarios murinos con o sin TSC2	La pérdida de TSC2 aumenta la señal mTOR-S6K, reduce IRS-1 y compromete la activación insulínica de PI3K y AKT.	confirmación directa	moderada
[1]	Intervención metabólica cruzada en humanos	Siete hombres sanos sometidos a infusión de aminoácidos o solución salina	Los aminoácidos aumentan S6K1 y las fosforilaciones inhibitorias de IRS-1, reducen PI3K y reducen en un 33% la desaparición de glucosa.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y molecular	Células de mamífero carentes de TSC1 o TSC2 o con Rheb sobreexpresado	La activación constitutiva Rheb-mTOR-S6K reduce IRS-1 e IRS-2 y bloquea la activación de AKT por insulina e IGF-1.	confirmación directa	moderada

[3]	Animal genético	Ratones S6K1 knockout y modelos murinos de obesidad	La ausencia de S6K1 preserva la sensibilidad insulínica e impide el aumento de algunas fosforilaciones inhibitorias de IRS-1.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Animal genético y células primarias	Ratones knock-in IRS-1 Ser302A, hígado y hepatocitos murinos	El bloqueo de Ser302 no modifica la sensibilidad insulínica fisiológica; los efectos hepáticos de Tsc1 no dependen principalmente de este sitio.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado proporciona una demostración celular bien estructurada de que la hiperactivación de mTOR-S6K puede debilitar la señalización de la insulina al actuar sobre las proteínas IRS. El mecanismo comprende un efecto rápido sobre la función de IRS-1 y un efecto más lento sobre su disponibilidad.

Las evidencias independientes confirman la misma dirección del fenómeno en modelos celulares, animales y en un pequeño experimento metabólico en humanos. La conexión entre la activación persistente de S6K1, la función reducida de IRS-PI3K y una menor respuesta insulínica está, por tanto, bien respaldada. Sin embargo, sigue siendo necesario distinguir el circuito general de los sitios de fosforilación individuales y de las posibles diferencias entre el hígado, el músculo, el tejido adiposo y los contextos clínicos.

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] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[2] **Inappropriate Activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K Cassette Induces IRS1/2 Depletion, Insulin Resistance, and Cell Survival Deficiencies**
Shah et al., 2004
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.08.026

[3] **Serine 302 Phosphorylation of Mouse Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) Is Dispensable for Normal Insulin Signaling and Feedback Regulation by Hepatic S6 Kinase**
Copps et al., 2016
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M116.714915

[4] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866