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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La actividad de SREBP está regulada por mTORC1 y contribuye al crecimiento celular dependiente de Akt - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la producción de nuevos lípidos es necesaria para que la señal de AKT, una proteína que transmite señales de crecimiento, aumente la masa celular. En células epiteliales humanas modificadas y en Drosophila, la activación de AKT aumentó la entrada de nutrientes, la síntesis de lípidos y el tamaño celular; estos efectos disminuyeron o se bloquearon cuando se inhibieron mTORC1 o SREBP, un factor de transcripción que activa genes de la lipogénesis.En el apartado 5.3 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la tesis según la cual la lipogénesis no es un efecto accesorio de la señal insulínico-anabólica, sino uno de sus componentes funcionales. Estudios independientes en hepatocitos de rata, roedores y modelos celulares confirman que la insulina, PI3K/AKT, mTORC1 y SREBP están vinculados a la respuesta lipogénica. Sin embargo, un modelo murino muestra que mTORC1 es necesario pero, en el hígado, no siempre es suficiente por sí solo: se requiere también una señal paralela dependiente de AKT. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística y preclínica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24462163

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 crecimiento inducido por AKT requería únicamente la síntesis proteica o también la producción de lípidos. Los autores plantearon la hipótesis de que mTORC1, un complejo proteico que integra señales de nutrientes y crecimiento, activa SREBP y, por tanto, los genes necesarios para construir ácidos grasos y otros lípidos de membrana.Esta cuestión es pertinente al pasaje de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, que describe la lipogénesis como un componente estructural del programa anabólico insulínico. El estudio no examinó a personas con hiperinsulinemia crónica, ni midió la inflamación o los resultados clínicos. Documenta, en cambio, un segmento de la cadena biológica: activación de AKT actividad de mTORC1 y SREBP aumento de la síntesis lipídica aumento de la masa celular.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los experimentos principales utilizaron células epiteliales pigmentadas de la retina humana inmortalizadas, dotadas de una forma de AKT1 activable con 4-hidroxitamoxifeno. Las células se cultivaron en condiciones de bajo contenido en lipoproteínas para reducir el aporte externo de lípidos. También se emplearon células U2OS, una línea celular humana de osteosarcoma, células Kc167 de Drosophila y moscas transgénicas.Los autores midieron el volumen celular con un contador Coulter y citometría de flujo, el consumo de nutrientes y algunos metabolitos mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, la síntesis de lípidos mediante la incorporación de glucosa, piruvato o acetato radiomarcados, y la expresión de proteínas y ARN con inmunotransferencia (immunoblot) y PCR cuantitativa. Para bloquear mTORC1 utilizaron rapamicina; para reducir SREBP, mTOR, raptor o rictor utilizaron interferencia de ARN, una técnica que disminuye selectivamente la expresión de un gen.En las moscas se analizaron el área alar, el tamaño de las células y el crecimiento de los compartimentos del ala tras la reducción de dSREBP, la versión de SREBP de Drosophila. Los experimentos celulares se repitieron al menos tres veces para las mediciones de tamaño; para algunos análisis metabólicos, al menos seis veces. Para las alas, normalmente se analizaron al menos 20 individuos por genotipo. Los autores utilizaron pruebas t de dos colas; los valores P puntuales, los criterios de inclusión y exclusión y los tamaños muestrales completos para cada experimento no se detallan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, la activación artificial de AKT aumentó la masa de las células, pero el resultado requería la capacidad de producir lípidos. En las células epiteliales humanas, AKT aumentó el volumen celular medio en un 20-30 %. La rapamicina anuló este aumento y redujo notablemente el incremento del contenido proteico inducido por AKT.AKT casi duplicó la absorción de glucosa y la producción de lactato, signos de un metabolismo más activo; la rapamicina bloqueó ambos efectos. La activación de AKT también aumentó la incorporación de glucosa en los lípidos de nueva síntesis. Este aumento también fue bloqueado completamente por la rapamicina. La inhibición de la enzima ACLY, necesaria para proporcionar materiales de partida para la síntesis de ácidos grasos, atenuó el aumento de volumen celular dependiente de AKT.El paso central para el párrafo del libro se refiere a SREBP. En las dos horas siguientes a la activación de AKT, aumentó en el núcleo la forma madura de SREBP1, es decir, la forma capaz de activar los genes. Posteriormente, aumentaron el ARN y la proteína FASN, una enzima esencial para sintetizar ácidos grasos. La rapamicina impidió la acumulación nuclear de SREBP1 y el aumento de FASN y ACLY. El silenciamiento de mTOR o raptor, componente específico de mTORC1, bloqueó la inducción de SREBP1, FASN y ACLY; el silenciamiento de rictor, asociado a mTORC2, no produjo el mismo efecto.Al reducir conjuntamente SREBP1 y SREBP2, la síntesis lipídica inducida por AKT se bloqueó y el aumento del tamaño celular disminuyó de forma dependiente de la dosis de ARN de interferencia pequeños. En la Drosophila, la reducción de dSREBP disminuyó el tamaño de las células y de zonas específicas del ala. Además, la reducción de dSREBP atenuó el aumento del área alar, del 15-20 %, provocado por la expresión de la PI3K de la mosca. Estos resultados indican que SREBP es funcionalmente necesario para una parte relevante del

crecimiento inducido por la vía PI3K/AKT en los modelos estudiados.

5. INTERPRETACIÓN

Las células que crecen deben producir no solo proteínas, sino también membranas. De hecho, los lípidos son componentes esenciales de las membranas celulares; sin una producción adecuada de estos, la expansión de la masa celular es limitada. El estudio muestra que, en los modelos utilizados, AKT no aumenta eficazmente el crecimiento celular si se interrumpe la rama mTORC1-SREBP de la lipogénesis.El segmento documentado es, por tanto: AKT activado mTORC1 activo mayor presencia nuclear de SREBP y mayor expresión de genes lipogénicos mayor síntesis lipídica mayor tamaño celular. El resultado es coherente con la formulación de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, ya que sostiene que la lipogénesis puede ser un componente funcional del programa anabólico. Sin embargo, la activación de AKT en estas células fue experimental y no equivale a la exposición crónica a la insulina en un organismo humano.El trabajo no demuestra que cada aumento de la lipogénesis por insulina produzca necesariamente expansión celular en todos los tejidos. Tampoco demuestra que este mecanismo sea, por sí solo, responsable de las consecuencias inflamatorias atribuidas a la hiperinsulinemia. En cambio, muestra un mecanismo causal en células y moscas, con intervenciones directas sobre mTORC1 y SREBP.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación especialmente pertinente se refiere a la conexión entre la insulina, PI3K/AKT, mTORC1 y SREBP-1c en el hígado. En hepatocitos primarios de rata, la insulina aumentó 25 veces el ARN mensajero de SREBP-1c y redujo en un 95 % el de PEPCK, un gen de la producción hepática de glucosa. Los inhibidores de PI3K y AKT bloquearon ambos efectos. Por el contrario, la rapamicina bloqueó el aumento de SREBP-1c inducido por la insulina sin impedir la reducción de PEPCK. El mismo efecto selectivo de la rapamicina se observó en el hígado de ratas y ratones tras el ayuno y la realimentación. Este estudio confirma directamente la vía insulina PI3K/AKT mTORC1 SREBP-1c/lipogénesis, pero sigue siendo una evidencia animal y celular [1].Un segundo trabajo independiente estudió células murinas carentes de TSC1 o TSC2, genes que normalmente frenan a mTORC1. En estas células, mTORC1 estaba activo incluso sin factores de crecimiento y aumentó la expresión de genes de la síntesis de lípidos y esteroles. Reducir SREBP1 y SREBP2 disminuyó la lipogénesis de nueva síntesis y bloqueó la proliferación dependiente de mTORC1. El resultado converge con el estudio analizado: el programa regulado por SREBP no solo está asociado a mTORC1, sino que contribuye al crecimiento celular. La limitación es que se trata de líneas celulares y de un modelo genético de activación persistente de mTORC1, no de fisiología insulínica normal [2].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una precisión importante proviene de ratones con eliminación selectiva de TSC1 en el hígado. En este modelo, mTORC1 es constitutivamente activo, pero los animales mostraron una activación reducida de SREBP1c y de la lipogénesis, además de protección frente a la esteatosis hepática asociada a la edad y a la dieta. El motivo fue una reducción de la señal AKT debida a una retroalimentación negativa. Al restablecer AKT, o reducir INSIG2a, un inhibidor de SREBP1c, se recuperaba la respuesta.Esta evidencia no contradice el hecho de que mTORC1 sea necesario para la inducción de SREBP1c por parte de la insulina. Sin embargo, demuestra que, en el hígado, la activación de mTORC1 por sí sola no es suficiente: es necesaria también una rama paralela dependiente de AKT, que incluye la reducción de INSIG2a. Por tanto, la cadena biológica depende del contexto y no puede simplificarse en "más mTORC1 equivale siempre a más lipogénesis" [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio objeto de la Revisión de las pruebas de las publicaciones independientes seleccionadas para confirmar o delimitar el pasaje narrativo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y animal	Células humanas, células de Drosophila y moscas transgénicas	El bloqueo de mTORC1 o SREBP reduce la lipogénesis y limita el crecimiento inducido por AKT/PI3K.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y animal	Hepatocitos primarios de rata; hígado de ratas y ratones	La insulina aumenta SREBP-1c a través de PI3K/AKT; la rapamicina bloquea selectivamente esta inducción.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular	Células murinas Tsc1-/- y Tsc2-/-; líneas humanas modificadas	SREBP1/2 sostiene la lipogénesis y la proliferación dependientes de mTORC1.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Animal y celular	Ratones con deleción hepática de Tsc1 y hepatocitos aislados	mTORC1 es necesario pero no suficiente: se requiere también una rama paralela dependiente de AKT.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa, tanto en modelos celulares como en Drosophila, que la síntesis lipídica regulada por SREBP contribuye al crecimiento inducido por la vía AKT-mTORC1. Evidencias independientes confirman que la insulina puede activar SREBP-1c a través de PI3K/AKT y mTORC1, y que SREBP contribuye a la lipogénesis y a la proliferación dependientes de mTORC1.La conclusión más proporcionada es que la lipogénesis está bien respaldada como componente del programa anabólico celular en modelos experimentales. Sin embargo, no está demostrado que la misma cadena, con idéntica intensidad y consecuencias, opere en todos los tejidos humanos durante la hiperinsulinemia crónica. El papel de mTORC1 requiere, además, una lectura contextual, ya que en el hígado la respuesta completa de SREBP1c depende también de señales paralelas de AKT.

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] **Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis**
Li et al., 2010
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107

[2] **Activation of a Metabolic Gene Regulatory Network Downstream of mTOR Complex 1**
Düvel et al., 2010
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.022

[3] **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