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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La criptotanshinona activa el eje AMPK-TSC2, lo que provoca la inhibición de la señalización de mTORC1 en las células tumorales: revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si la criptotanshinona, un compuesto liposoluble derivado de la *Salvia miltiorrhiza*, puede ralentizar el crecimiento de las células tumorales al actuar sobre el sistema celular AMPK–TSC2–mTORC1. Los autores utilizaron líneas celulares de rabdomiosarcoma, carcinoma mamario, carcinoma prostático y fibroblastos embrionarios murinos, combinando pruebas de viabilidad, análisis de proteínas y modificaciones genéticas de AMPK y TSC2. Los resultados indican que la molécula aumenta la activación de AMPK, favorece la fosforilación de TSC2 y reduce las señales posteriores de mTORC1 vinculadas a la síntesis de proteínas y a la proliferación.La investigación contribuye al pasaje de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, que describe a la AMPK como un regulador capaz de frenar a mTOR a través de TSC2. Estudios independientes confirman sólidamente este circuito biológico y otro trabajo sobre la criptotanshinona ha observado su activación en células tumorales y en un modelo animal. Sin embargo, un estudio posterior propone un mecanismo alternativo, directamente relacionado con el complejo mTORC1. El conjunto de las pruebas respalda principalmente un mecanismo celular, no un tratamiento oncológico demostrado en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24531208

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 criptotansinona podría inhibir el complejo mTORC1 (complejo proteico que recibe señales de nutrientes y crecimiento y favorece la producción de proteínas) a través de un mecanismo diferente al de la rapamicina. La hipótesis central era que la molécula no bloqueaba directamente mTORC1, sino que activaba AMPK, una proteína que detecta condiciones de menor disponibilidad energética, y que esta activación involucraba a TSC2, una proteína con función inhibidora sobre mTORC1.Esta pregunta es pertinente para el apartado 6.3.1 porque la publicación objeto de la Revisión de las pruebas documenta precisamente el segmento celular AMPK TSC2 reducción de la señalización de mTORC1. Sin embargo, no evalúa si la criptotansinona previene o cura tumores en personas, ni demuestra que toda activación de AMPK produzca el mismo efecto en todos los tejidos o en todas las neoplasias.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores estudiaron células humanas de rabdomiosarcoma Rh30, carcinoma prostático DU145 y carcinoma mamario MCF-7. Asimismo, compararon fibroblastos embrionarios murinos con AMPK presente y fibroblastos carentes de la subunidad AMPKa. Las células fueron expuestas a criptotanshinona en concentraciones comprendidas, según los diferentes experimentos, entre 0 y 20 micromoles por litro. En algunas pruebas, primero se privaron de suero y luego se estimularon con IGF-1, un factor de crecimiento que activa la señalización hacia mTOR.La proliferación celular se evaluó después de 48 horas con un ensayo colorimétrico; cada condición del ensayo se realizó en seis réplicas técnicas. Las proteínas y sus formas fosforiladas se midieron mediante western blotting (técnica que hace visibles proteínas específicas en una muestra). La fosforilación es una modificación química que puede aumentar o disminuir la actividad de una proteína, dependiendo del sitio involucrado.Para verificar el papel de AMPK, el estudio utilizó Compound C, un inhibidor farmacológico de AMPK, una forma dominante negativa de AMPKa y ARN de horquilla corta, o shRNA, para reducir la expresión de AMPKa. El mismo enfoque de silenciamiento se aplicó a TSC2. Los autores también realizaron co-inmunoprecipitación, técnica que evalúa si las proteínas presentes en el mismo complejo permanecen asociadas, y acoplamiento molecular (docking), una simulación informática útil para estimar si una molécula puede adaptarse a una región de una proteína.Los datos cuantitativos se expresaron como media ± error estándar y se analizaron con análisis de varianza y prueba de Dunnett; el umbral de significación declarado fue $P < 0,05$. El número de experimentos biológicos independientes para cada western blot no se indica en el material disponible.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, la criptotanshinona redujo algunas de las señales mediante las cuales mTORC1 favorece el crecimiento celular, pero no se comportó como la rapamicina. En las células Rh30 que expresaban una forma de mTOR resistente a la rapamicina, la criptotanshinona a 10 micromoles por litro continuó reduciendo la fosforilación de S6K1 y la expresión o señalización de 4E-BP1, proteínas situadas aguas abajo de mTORC1 que intervienen en la síntesis proteica. Esto sugiere que el efecto no dependía del sitio de unión habitual rapamicina–FKBP12.El acoplamiento molecular (docking) resultó coherente con esta interpretación simulada: la energía CDOCKER estimada para la rapamicina fue de −69,294, frente a −0,443 para la criptotanshinona. Una energía más baja indica, en el modelo informático utilizado por los autores, una interacción prevista más estable. Este dato por sí solo no demuestra lo que ocurre en las células o en el organismo.Las proteínas de la vía PTEN–PI3K, otra importante ruta que puede modular mTOR, no mostraron variaciones evidentes tras el tratamiento. Asimismo, la formación de los complejos mTORC1 y mTORC2 no resultó claramente modificada. Por el contrario, la criptotanshinona aumentó la fosforilación de AMPK y de ACC, diana bioquímica de AMPK, de forma dependiente de la concentración y del tiempo. En las Rh30, se observaba una señal de activación ya con 1 micromol por litro; el aumento de fosfo-ACC aparecía en diez minutos y el de fosfo-AMPK en una hora.Cuando se inhibía AMPK con Compound C o se reducía genéticamente, el efecto de la criptotanshinona sobre las señales de mTORC1 se atenuaba: la fosforilación de S6K1 se

recuperaba parcialmente y la inhibición de 4E-BP1 se contrarrestaba en parte o totalmente, según la concentración experimental. El número de células supervivientes también era mayor con criptotanshinona más Compound C en comparación con la criptotanshinona sola. Dado que Compound C puede tener efectos no exclusivos sobre AMPK, las verificaciones genéticas son importantes para respaldar la interpretación.La comparación más directa se realizó en fibroblastos embrionarios murinos. Las células con AMPKa tenían una concentración inhibitoria mediana, o IC50, de 2,45 micromoles por litro; en las células sin AMPKa, la IC50 ascendía a 16,14 micromoles por litro. En la práctica, en ausencia de AMPK se necesitaba una concentración aproximadamente seis veces mayor para reducir la viabilidad celular en un 50%, dato compatible con una menor sensibilidad a la criptotanshinona.Por último, la criptotanshinona aumentó la fosforilación de TSC2. Reducir TSC2 mediante shRNA hacía que las Rh30 fueran solo parcialmente menos sensibles a la molécula y aumentaba las señales de S6K1 y 4E-BP1 en comparación con el control. Este resultado sitúa a TSC2 como un componente relevante, aunque no exclusivo, del mecanismo observado.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico principal es que una célula tumoral expuesta a la criptotanshinona mostró un aumento de una señal que normalmente indica prudencia energética. La AMPK puede verse, simplificando, como un sensor que invita a la célula a no invertir recursos en el crecimiento cuando el equilibrio energético es desfavorable. En el estudio, la AMPK se asoció con la activación de TSC2 y la reducción de las señales producidas por mTORC1.El segmento efectivamente documentado por la publicación es, por tanto: criptotanshinona aumento de la fosforilación de AMPK aumento de la fosforilación de TSC2 reducción de los marcadores posteriores de mTORC1, con menor proliferación o vitalidad en los modelos celulares. Los experimentos de pérdida de función de AMPK y TSC2 hacen que esta interpretación sea más robusta que una simple observación de proteínas fosforiladas.Sigue siendo necesario distinguir entre observación y deducción. El estudio demuestra que el efecto de la criptotanshinona depende en gran medida de la AMPK en las líneas celulares examinadas; no prueba que TSC2 sea el único mediador, porque su silenciamiento recuperó solo parcialmente las señales de mTORC1. Tampoco prueba que el compuesto alcance concentraciones eficaces y seguras en tumores humanos, ni que pueda considerarse una terapia oncológica.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

El paso más general del párrafo, es decir, el freno ejercido por AMPK sobre mTORC1 a través de TSC2, fue documentado de forma independiente por Inoki y sus colegas. En modelos celulares sometidos a una menor disponibilidad energética, los autores demostraron que AMPK fosforila TSC2 y aumenta su actividad; esta modificación era necesaria para regular la traducción proteica y el tamaño celular en respuesta a la carencia energética. El estudio es mecanicista y celular, pero ofrece una confirmación directa del vínculo AMPK TSC2 control de mTORC1 [1].Una confirmación independiente más cercana a la molécula estudiada proviene de Park y sus colegas. En células de hepatoma HepG2 y en otras líneas tumorales que expresaban LKB1, proteína situada aguas arriba de AMPK, la criptotanshinona activó la señalización LKB1–AMPK, incluida TSC2, y suprimió mTORC1. Los autores observaron además una detención del ciclo celular en fase G1 dependiente de AMPK y una reducción del crecimiento de xenoinjertos HCT116 en ratones, acompañada de la activación de las señales de AMPK. El modelo animal aumenta la relevancia biológica, pero no equivale a una experimentación en humanos y no establece eficacia clínica [2].El circuito no parece limitarse a las células tumorales. En células musculares lisas vasculares tratadas para inducir una diferenciación de tipo osteoblástico, Zhan y sus colegas observaron que la adiponectina aumentaba la fosforilación de AMPK, aumentaba TSC2 y reducía la fosforilación de mTOR y S6K1. La inhibición de AMPK bloqueaba el efecto de la adiponectina, mientras que un activador de AMPK lo reforzaba; paralelamente, disminuían la mineralización y la diferenciación osteoblástica. Esto confirma la coherencia de la vía AMPK–TSC2–mTOR–S6K1 en un contexto celular diferente, pero no confirma directamente el efecto de la criptotanshinona en el cáncer [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una publicación posterior obtuvo un resultado parcialmente diferente sobre la forma en que la criptotanshinona reduce la señal de mTORC1. En células SK-Hep1 y JB6 Cl41, Jeoung y sus colegas observaron una reducción de la fosforilación de S6K1, del crecimiento clonogénico y de la transformación celular inducida por IGF-1. Sin embargo, los autores propusieron que la molécula impedía la asociación de S6K1 con el complejo mTOR–Raptor, en lugar de actuar principalmente sobre los reguladores ascendentes de mTORC1; en el mismo trabajo no se observó una reducción de la fosforilación de 4E-BP1 [4].Esta evidencia no anula la observación del eje AMPK–TSC2 en el estudio analizado, pero indica que el efecto de la criptotanshinona puede depender de la línea celular, del objetivo medido y de las condiciones experimentales. Es posible que coexistan varios mecanismos, o que algunos sean predominantes solo en contextos específicos. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre el hecho general de que la AMPK pueda inhibir mTORC1 a través de 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 pruebas de las investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar la narrativa del párrafo.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y mecanístico	Líneas tumorales humanas Rh30, DU145, MCF-7 y fibroblastos embrionarios murinos con o sin AMPKa	La criptotanshinona aumenta las señales de AMPK y TSC2, reduce marcadores de mTORC1 y muestra menor eficacia sin AMPKa.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y mecanístico	Modelos celulares sometidos a estrés energético	AMPK fosforila y activa TSC2; TSC2 media el control de la traducción y del crecimiento celular durante la carencia energética.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y animal	Células tumorales, incluyendo HepG2, y xenoinjertos HCT116 en ratón	La criptotanshinona activa LKB1–AMPK–TSC2, suprime mTORC1, detiene el ciclo celular y reduce el crecimiento tumoral en el modelo murino.	confirmación directa	moderada

[3]	Celular	Células musculares lisas vasculares con diferenciación osteoblástica inducida	La activación de AMPK aumenta TSC2 y reduce la fosforilación de mTOR y S6K1, con menor mineralización celular.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[4]	Celular	Células SK-Hep1 y JB6 Cl41	La criptotanshinona reduce la fosforilación de S6K1 y la transformación celular, pero se propone una acción sobre la interacción S6K1–mTOR/Raptor.	evidencia discordante	preliminar

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El pasaje del libro está bien respaldado a nivel mecanístico: la AMPK puede activar TSC2 y contribuir a la reducción de la actividad de mTORC1, limitando las señales celulares favorables al crecimiento. El estudio analizado documenta esta secuencia en células tumorales tratadas con criptotanshinona mediante intervenciones farmacológicas y genéticas. Evidencias independientes confirman tanto el circuito biológico como, en otros modelos, la activación de la AMPK por parte de la misma molécula. Sin embargo, sigue siendo necesaria una validación en humanos, y el mecanismo de la criptotanshinona puede variar según el tipo celular y la diana medida.

Aggiornato al 25/11/2026. 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] **TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival**
Inoki et al., 2003
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00929-2

[2] **Cryptotanshinone induces G1 cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG2 hepatoma**
Park et al., 2014
Apoptosis
DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-013-0929-0

[3] **Adiponectin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the AMPK/mTOR pathway**
Zhan et al., 2014
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.02.016

[4] **Cryptotanshinone Prevents the Binding of S6K1 to mTOR/Raptor Leading to the Suppression of mTORC1-S6K1 Signaling Activity and Neoplastic Cell Transformation**
Jeoung et al., 2021
Journal of Cancer Prevention
DOI: https://doi.org/10.15430/JCP.2021.26.2.145