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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La deficiencia de arginina inducida por la insuficiencia hepática aguda compromete la barrera hematoencefálica al inhibir la vía mTORC1-S6K1/4EBP1 e inducir la autofagia: revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24368024

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la insuficiencia hepática aguda puede dañar la barrera hematoencefálica a través de la pérdida de arginina, un aminoácido necesario para diversos procesos celulares. Los autores utilizaron células endoteliales cerebrales humanas y de rata, además de modelos de rata con insuficiencia hepática aguda inducida por paracetamol o tioacetamida y ratas tratadas con arginasa. La arginasa es una enzima que consume arginina; en el trabajo, su aumento en la sangre se asoció con menores niveles de arginina, una mayor permeabilidad de la barrera y una menor proliferación de las células que la componen.El pasaje pertinente a “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere a S6K1 como intérprete de la disponibilidad de nutrientes y regulador del equilibrio entre el crecimiento celular y la autofagia. El estudio muestra, en los modelos experimentales examinados, que la carencia de arginina reduce las señales de mTORC1 dirigidas hacia S6K1 y 4EBP1, con la detención del ciclo celular y el incremento de la autofagia. Investigaciones independientes confirman que la arginina contribuye a la activación de mTORC1 y de sus efectores; el papel de la autofagia en la barrera hematoencefálica, sin embargo, varía según el tipo y la duración del daño. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística y experimental.

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 insuficiencia hepática aguda daña la barrera hematoencefálica, es decir, el sistema de células y uniones que regula el paso de sustancias de la sangre al cerebro, reduciendo la disponibilidad de arginina a través de la liberación de arginasa desde el hígado lesionado.La hipótesis evaluada se articulaba en una cadena: aumento de la arginasa circulante, reducción de la arginina, menor actividad de mTORC1, reducida fosforilación de S6K1 y 4EBP1, ralentización de la proliferación de las células endoteliales cerebrales y aumento de la autofagia. mTORC1 es un complejo proteico que integra señales de nutrientes y factores de crecimiento; S6K1 y 4EBP1 son dos de sus efectores que ayudan a la célula a iniciar la síntesis proteica y el crecimiento.Esta investigación es pertinente al apartado 4.7 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, porque documenta un caso experimental en el cual una menor disponibilidad de un nutriente coincide con una menor activación de S6K1 y con una reducción de la proliferación celular. Sin embargo, no demuestra que S6K1 sea por sí sola el principal sensor nutricional en todos los tejidos, ni que la misma secuencia cause daño de la barrera en humanos con insuficiencia hepática aguda.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores combinaron experimentos celulares y animales. Como modelos de la barrera hematoencefálica en cultivo, utilizaron células endoteliales microvasculares cerebrales humanas hCMEC/D3 y células endoteliales microvasculares cerebrales primarias de rata. Las células fueron expuestas a un medio sin arginina, a arginasa o a suero obtenido de ratas con insuficiencia hepática aguda inducida por paracetamol o tioacetamida.La viabilidad celular se midió mediante ensayos CCK-8. La proliferación se evaluó mediante la incorporación de EdU, un marcador que identifica las células que están duplicando su ADN. El ciclo celular se estudió mediante citometría de flujo. Los autores también midieron proteínas implicadas en la progresión del ciclo celular, en la señalización de mTORC1-S6K1/4EBP1 y en la autofagia mediante western blotting, una técnica que detecta proteínas específicas.Para verificar el papel causal de algunos nodos de la vía, se silenciaron mediante ARN de interferencia pequeño S6K1, 4EBP1, TSC2 y Beclin-1. TSC2 es un freno fisiológico de mTORC1; Beclin-1 contribuye a la formación de autofagosomas, las vesículas con las que la célula inicia el reciclaje de componentes intracelulares. También se emplearon insulina, rapamicina, 3-metiladenina, cloroquina, un inhibidor de la arginasa y suplementación con arginina.En los modelos animales se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho de 8 a 9 semanas de edad. Para cada uno de los tres experimentos principales in vivo, dieciocho ratas fueron asignadas a tres grupos: control, modelo de daño y modelo de daño con arginina. La permeabilidad de la barrera se estimó midiendo la relación entre la fluoresceína en el cerebro y en el plasma. Para algunos resultados celulares, las muestras estaban compuestas por cuatro o seis réplicas; para los grupos animales principales, había seis ratas por grupo. Esta información no se detalla en el material disponible para cada análisis complementario individual.

4. RESULTADOS

En ratas con insuficiencia hepática aguda inducida por paracetamol o tioacetamida, el plasma presentaba una actividad de arginasa más elevada y niveles de arginina más bajos en comparación con los controles. En el modelo con paracetamol, el pico de actividad de la arginasa fue de aproximadamente 1.000 unidades/L y el nivel mínimo de arginina estuvo cerca de 1 µg/mL a las 12 horas de la administración. En el modelo con tioacetamida, el desequilibrio máximo se observó a las 36 horas. Los autores informan diferencias estadísticamente significativas, pero los valores exactos de cada comparación no se detallan en el texto disponible.Cuando se cultivaron células endoteliales cerebrales sin arginina o tratadas con arginasa, la proliferación disminuyó y una mayor proporción de células permaneció en la fase G1. En términos sencillos, las células se ralentizaron antes de la fase en la que duplican su material genético. Disminuyeron la ciclina D, CDK2 y CDK4, proteínas que favorecen el avance del ciclo celular. La apoptosis, es decir, la muerte celular programada, no aumentó de forma significativa en las pruebas descritas.El resultado central para el párrafo del libro es que la carencia de

arginina y la arginasa redujeron la fosforilación de S6K1 y 4EBP1. La fosforilación es una modificación química que, en este contexto, se utiliza como indicador de la activación de la vía. La rapamicina, un inhibidor de mTORC1, también redujo la viabilidad celular y aumentó la detención en G1. Además, el silenciamiento de S6K1 o 4EBP1 reprodujo una parte de los efectos de la carencia de arginina en las células hCMEC/D3.La insulina y el silenciamiento de TSC2 atenuaron la reducción de p-S6K1 y p-4EBP1 y mejoraron los índices celulares alterados por la carencia de arginina. Este resultado es coherente con la implicación de mTORC1, pero no demuestra que la insulina sea un tratamiento para el daño de la barrera hematoencefálica en la insuficiencia hepática aguda.La carencia de arginina también aumentó marcadores compatibles con un mayor flujo autofágico: disminución de la fosforilación de ULK1, aumento de la relación LC3-II/LC3-I y disminución de p62. La inhibición de la autofagia con 3-metiladenina o el silenciamiento de Beclin-1 invirtieron solo parcialmente el daño celular y la detención del ciclo. En las ratas con insuficiencia hepática aguda o tratadas con arginasa, la fluoresceína penetró más en el cerebro, lo que indica un aumento de la permeabilidad de la barrera. La suplementación oral de arginina atenuó muchas de estas alteraciones cerebrales, sin mejorar la función hepática en los modelos experimentales descritos.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico de los resultados es que las células de la barrera hematoencefálica parecen depender de la disponibilidad de arginina para mantener activo un programa de crecimiento y renovación. Cuando la arginina disminuye, la señal mTORC1-S6K1/4EBP1 se reduce, la producción de proteínas y la progresión del ciclo celular se ralentizan y la autofagia aumenta.El segmento realmente documentado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es: carencia de arginina inhibición de mTORC1-S6K1/4EBP1 menor proliferación de las células endoteliales cerebrales, con activación concomitante de la autofagia. El trabajo respalda, por tanto, de forma directa la idea de que S6K1 participa en la traducción de la disponibilidad de nutrientes en una respuesta celular concreta.La relación con la integridad de la barrera está respaldada en ratas porque los animales con menor arginina presentaban un mayor paso de fluoresceína al cerebro y porque la arginina atenuaba la alteración. Sin embargo, en el modelo animal ocurren diversos cambios simultáneamente: daño hepático, arginasa elevada, modificaciones metabólicas y posible inflamación. Por ello, no es posible atribuir todo el daño de la barrera exclusivamente a S6K1 o a la autofagia.Además, la autofagia no es automáticamente perjudicial. Es un proceso de reciclaje generalmente útil, pero puede contribuir a la disfunción celular si es excesivo, prolongado o si se dirige contra componentes esenciales de la barrera. El significado del aumento de la autofagia depende, por tanto, del contexto experimental, de la duración del estrés y del tipo de proteínas implicadas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente del paso inicial proviene de Carroll y sus colegas, quienes estudiaron cultivos de células humanas, fibroblastos, neuronas y células madre embrionarias. La privación de arginina redujo la activación de mTORC1, observada a través de la menor fosforilación de S6K1 y 4EBP1, y aumentó la autofagia. Los experimentos genéticos indicaron que el mecanismo involucra a TSC2 y Rheb, reguladores situados aguas arriba de mTORC1. Esta investigación no aborda la barrera hematoencefálica, pero confirma de manera mecanística e independiente que la arginina puede condicionar la señal mTORC1-S6K1 y la relación entre el crecimiento celular y la autofagia [1].Ban y sus colegas estudiaron células epiteliales intestinales de rata. La adición de L-arginina aumentó la actividad de la p70 S6 quinasa, el equivalente funcional de S6K1, y la fosforilación de 4E-BP1; los efectos fueron sensibles a la rapamicina. El estudio confirma, por tanto, la dirección opuesta y complementaria: una mayor disponibilidad de arginina puede aumentar la activación de dos efectores de mTORC1 involucrados en la síntesis proteica y el crecimiento. La limitación reside en el tejido diferente estudiado y en la ausencia de mediciones directas de la barrera hematoencefálica [2].Kim y sus colegas examinaron la parte final de la cadena, es decir, la relación entre la autofagia y la integridad de la barrera hematoencefálica. En células endoteliales cerebrales murinas sometidas a privación

de oxígeno y glucosa, y en ratas con isquemia cerebral, la autofagia aumentó junto con la degradación de la ocludina, una proteína de las uniones estrechas. La inhibición de la autofagia con 3-metiladenina redujo la pérdida de ocludina y el aumento de la permeabilidad. Es una confirmación biológicamente coherente de que, en condiciones de estrés grave, una mayor autofagia puede contribuir a la disfunción de la barrera; sin embargo, no confirma que la causa inicial sea la carencia de arginina [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Yang y sus colegas observaron un resultado pertinente, pero de dirección opuesta, en condiciones de ayuno breve e hipoxia. En células endoteliales cerebrales, un modelo experimental de pez cebra y muestras de pacientes con ictus, la autofagia favoreció la eliminación de caveolina-1 y de agregados citoplasmáticos de claudina-5, contribuyendo a limitar el daño de la barrera. El bloqueo farmacológico o genético de la autofagia agravó el deterioro de la barrera [4].Esta evidencia no contradice directamente el efecto de la carencia de arginina sobre la señal mTORC1-S6K1. Sin embargo, reduce la posibilidad de considerar que la autofagia es siempre perjudicial para la barrera hematoencefálica. La dirección del efecto puede depender del tipo de estrés, de la duración, de la intensidad de la autofagia y de las proteínas que se degradan. En el trabajo analizado, la inhibición de la autofagia produjo una recuperación solo parcial, lo cual es coherente con una contribución importante, pero no exclusiva, de este proceso.

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 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	Celular y animal	Células endoteliales cerebrales humanas y de rata; ratas con insuficiencia hepática aguda o arginasa	La deficiencia de arginina redujo p-S6K1 y p-4EBP1, aumentó la autofagia, ralentizó la proliferación y aumentó la permeabilidad de la barrera en las ratas	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y genético	Células humanas, fibroblastos, neuronas y células madre embrionarias	La privación de arginina redujo la señal mTORC1-S6K1/4EBP1 y aumentó la autofagia a través del eje TSC2-Rheb	confirmación directa	moderada
[2]	Celular	Células epiteliales intestinales de rata	La adición de arginina aumentó la actividad de S6K1 y la fosforilación de 4E-BP1 de forma sensible a la rapamicina	confirmación indirecta	baja

[3]	Celular y animal	Células endoteliales cerebrales murinas y ratas con isquemia cerebral	El aumento de la autofagia contribuyó a la degradación de la ocludina y a una mayor permeabilidad de la barrera	evidencia biológicamente coherente	moderada
[4]	Celular, animal y observacional en tejidos	Células endoteliales cerebrales, pez cebra y muestras de pacientes con ictus	La autofagia limitó el daño de la barrera al favorecer el control de la redistribución de claudina-5	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en sus modelos celulares y animales, que la reducción de la arginina puede disminuir la señalización de mTORC1-S6K1/4EBP1 en las células de la barrera hematoencefálica. Esta reducción va acompañada de una ralentización proliferativa, detención del ciclo celular y un aumento de la autofagia.Las evidencias independientes confirman que la arginina es un regulador de la vía mTORC1 y de sus efectores S6K1 y 4EBP1. Asimismo, se sostiene a nivel experimental que, en ciertas condiciones de daño cerebral, una mayor autofagia puede contribuir a la pérdida de integridad de la barrera. Sin embargo, la autofagia también puede tener funciones protectoras y su significado no puede generalizarse.La narrativa del libro está, por tanto, bien fundamentada a nivel molecular y celular. Siguen siendo necesarias validaciones en humanos para determinar cuánto contribuye esta cadena a la encefalopatía hepática y para aclarar si la corrección de la arginina puede producir beneficios clínicos seguros y eficaces.

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] **Control of TSC2-Rheb signaling axis by arginine regulates mTORC1 activity**
Carroll et al., 2016
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.11058

[2] **Arginine and Leucine regulate p70 S6 kinase and 4E-BP1 in intestinal epithelial cells**
Ban et al., 2004
International Journal of Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.13.4.537

[3] **Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood–brain barrier disruption during ischemia in bEnd.3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models**
Kim et al., 2020
Fluids and Barriers of the CNS
DOI: https://doi.org/10.1186/s12987-020-00182-8

[4] **Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5)**
Yang et al., 2021
Autophagy
DOI: https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1851897