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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La expresión de REDD1 dependiente de glucocorticoides reduce el metabolismo muscular para permitir la adaptación al estrés energético - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó cómo REDD1, una proteína inducida por el estrés, contribuye a la adaptación del músculo esquelético cuando la energía o el oxígeno disponibles son reducidos. En ratones sin REDD1, el ayuno, la hipoxia y el ejercicio intenso produjeron una mayor activación de las señales de carencia energética, una mayor reducción de las reservas de glucógeno y una peor tolerancia al esfuerzo. Los experimentos en músculo murino y mioblastos humanos indicaron además que REDD1 reduce el consumo de oxígeno, la síntesis proteica y la actividad de la vía AKT/mTORC1.En el libro “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a explicar cómo los glucocorticoides pueden aumentar REDD1 y limitar temporalmente el anabolismo celular. Estudios independientes confirman que la dexametasona, el ayuno y el estrés energético inducen REDD1 y reducen la señalización mTOR. Sin embargo, las pruebas se refieren sobre todo a células y modelos animales; no demuestran que el cortisol crónico produzca efectos metabólicos idénticos en el ser humano.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 24, 2026
Updated: November 24, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24498737

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 REDD1, una proteína conocida por limitar la vía mTORC1, desempeñaba únicamente un papel catabólico en el músculo o si también contribuía a la supervivencia de las fibras musculares durante una crisis energética. mTORC1 es un complejo celular que favorece la síntesis proteica, el crecimiento y el almacenamiento de nutrientes cuando hay energía y sustratos disponibles.La publicación es pertinente para los apartados 4.14 y 22.3 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, ya que analiza el segmento de la cadena glucocorticoides REDD1 reducción de la señal AKT/mTORC1 menor gasto energético. No evalúa directamente la resistencia a la insulina en humanos ni demuestra los efectos del cortisol psicológico crónico. En cambio, documenta, especialmente en el músculo de ratón, cómo la inducción de REDD1 puede frenar procesos anabólicos energéticamente costosos durante el ayuno, la hipoxia y el ejercicio.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio utilizó ratones macho de tipo salvaje (wild-type), es decir, con REDD1 funcional, y ratones knockout, carentes del gen REDD1. Los animales tenían predominantemente seis meses de edad; algunas mediciones del metabolismo basal también se realizaron a los dos y doce meses. Los ratones fueron sometidos a hipoxia hipobárica equivalente a unos 6.500 metros de altitud durante dos semanas, ayuno de 16 o 48 horas, o ejercicio en cinta rodante durante 90 minutos.Los investigadores midieron el peso muscular, el glucógeno, la fosforilación de AMPK y los componentes de la vía AKT/mTORC1. AMPK es un sensor celular que aumenta cuando la energía disponible de forma inmediata resulta insuficiente. Asimismo, se midieron la respiración mitocondrial, el consumo de oxígeno de todo el organismo, la temperatura corporal y el rendimiento aeróbico.Los experimentos mecanísticos incluyeron fibras musculares permeabilizadas de ratón, mioblastos primarios humanos procedentes de la biopsia de un solo voluntario sano y tratamiento con dexametasona. Se emplearon técnicas de fraccionamiento celular, western blot, silenciamiento con ARN de interferencia pequeño, análisis de proximidad entre proteínas y mediciones de ATP. Los datos se analizaron mediante pruebas t y análisis de varianza de dos vías; el umbral de significación fue $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que la ausencia de REDD1 no protegió al músculo del estrés energético. Por el contrario, en los ratones knockout, la hipoxia y el ayuno aumentaron en mayor medida la pérdida de masa muscular en comparación con los ratones de tipo salvaje (wild-type). Durante la hipoxia, los animales sin REDD1 mostraron una mayor activación de AMPK y no desarrollaron el aumento de las reservas musculares de glucógeno observado en los controles.Tras el ayuno, el ejercicio o la hipoxia, la ausencia de REDD1 se asoció a una mayor depleción de glucógeno y a una mayor fosforilación de AMPK. En términos prácticos, el músculo sin REDD1 parecía consumir sus propias reservas más rápidamente cuando la energía y el oxígeno eran limitados. Los ratones knockout también presentaron una menor velocidad aeróbica máxima en comparación con los controles.El consumo de oxígeno de las mitocondrias aisladas no difirió de manera relevante entre los ratones de tipo salvaje y los knockout. Sin embargo, en las fibras musculares permeabilizadas, el consumo de oxígeno era mayor sin REDD1, mientras que el aumento experimental de REDD1 lo reducía. Esto sugiere que REDD1 no modifica necesariamente la capacidad intrínseca de la mitocondria, sino que puede influir en la forma en que esta se comunica con otras estructuras celulares.En mioblastos humanos, el silenciamiento de REDD1 aumentó en un 36% las interacciones IP3R/VDAC y en un 41% las interacciones IP3R/GRP75. Estos complejos son indicadores de las membranas asociadas entre mitocondrias y retículo endoplásmico, denominadas MAMs. En los músculos de ratón tratados con dexametasona, la pérdida de REDD1 aumentó en un 90% la señal VDAC/IP3R, lo cual es compatible con una mayor extensión de las MAMs.La pérdida de REDD1 también aumentó la fosforilación de PRAS40 y de la proteína S6 en la fracción celular que contiene las MAMs. Esto significa que el freno ejercido por REDD1 sobre mTORC1 estaba atenuado. En mioblastos sometidos a privación de glucosa y bloqueo de la producción de ATP, el silenciamiento de

REDD1 aumentó la síntesis proteica. Finalmente, los ratones knockout mostraron un mayor consumo corporal de oxígeno y de dióxido de carbono, sin diferencias relevantes en la ingesta de alimentos, la actividad espontánea o el cociente respiratorio.

5. INTERPRETACIÓN

En lenguaje sencillo, REDD1 puede funcionar como un freno temporal: cuando la energía es escasa, reduce actividades celulares útiles pero costosas, como la síntesis de proteínas y el depósito de glucógeno. Esto puede evitar que el músculo agote demasiado rápido el ATP, la molécula que proporciona energía inmediata a los procesos celulares.El segmento documentado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es glucocorticoides y estrés energético aumento de REDD1 menor actividad de AKT/mTORC1 y menor demanda energética. El estudio no demuestra que REDD1 sea el único mecanismo mediante el cual la dexametasona o el cortisol reducen mTORC1. Además, la dexametasona es un glucocorticoide sintético administrado experimentalmente: sus efectos no pueden superponerse automáticamente a los de la exposición crónica al cortisol en las personas.El resultado aclara también una aparente contradicción. En condiciones de disponibilidad energética adecuada, una reducción persistente de mTORC1 puede favorecer la pérdida de masa muscular. Durante el ayuno, la hipoxia o el ejercicio intenso, en cambio, una reducción transitoria de los procesos anabólicos puede resultar adaptativa. La dirección del efecto depende, por tanto, del contexto, de la duración del estímulo y del tejido analizado.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación directa de la vía dexametasona REDD1 inhibición de mTOR proviene de un estudio en músculo de rata y mioblastos L6. La dexametasona aumentó notablemente el ARN mensajero de REDD1 y redujo la fosforilación de S6K1 y 4E-BP1, dos dianas posteriores de mTORC1 vinculadas al inicio de la síntesis proteica. Cuando se redujo REDD1 mediante ARN interferente, la dexametasona perdió gran parte de su capacidad para inhibir la señal de mTOR. El estudio también mostró que el tratamiento con glucocorticoides dependía del complejo TSC2/Rheb, lo cual es coherente con la cadena descrita en el libro [1].Un segundo estudio analizó el ayuno en ratas. Tras la privación de alimento, los niveles de REDD1 en el músculo esquelético aumentaron hasta aproximadamente cinco veces en comparación con los controles y volvieron a los niveles basales con la realimentación. El aumento se asoció con niveles más altos de corticosterona y una menor señalización de mTORC1. El bloqueo farmacológico del receptor de glucocorticoides redujo casi por completo la inducción de REDD1, lo que respalda el vínculo entre la señal de los glucocorticoides y la represión anabólica durante la carencia nutricional [2].Un tercer estudio, realizado en fibroblastos embrionarios murinos y sistemas celulares con REDD1 manipulado, definió el vínculo entre el estrés energético y el complejo TSC1/TSC2. La depleción de ATP indujo REDD1; en las células carentes de esta proteína, la reducción de la fosforilación de S6K y 4E-BP1 resultó defectuosa. El efecto requería TSC2 y era contrarrestado por Rheb, un activador posterior del complejo TSC. Esto confirma la vía molecular REDD1 TSC1/TSC2 inhibición de mTORC1, aunque no se trate de un estudio en músculo humano [3].En conjunto, estas investigaciones son independientes de la publicación analizada y coinciden en que REDD1 es un mediador del estrés capaz de reducir la señal de mTORC1. La confirmación es más directa en cuanto a los efectos de los glucocorticoides y el ayuno en el músculo de roedores; sin embargo, es indirecta respecto a la idea de que el cortisol crónicamente elevado en humanos determine la misma secuencia biológica.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un elemento discordante importante se refiere a la relación entre REDD1 y la respiración mitocondrial. En un estudio realizado con fibroblastos embrionarios murinos, células inmunitarias y ratones carentes de REDD1, la pérdida de la proteína se asoció con un menor consumo basal de oxígeno, una menor producción mitocondrial de ATP, la acumulación de mitocondrias defectuosas y una capacidad de ejercicio reducida. Los autores atribuyeron el fenómeno a un defecto en la autofagia, es decir, el proceso de reciclaje de los componentes celulares [4].Este resultado es opuesto al aumento del consumo de oxígeno observado en el estudio analizado en las fibras

musculares y en el organismo completo de los ratones knockout. La diferencia no anula la conexión REDD1-mTORC1, pero indica que el papel de REDD1 en el metabolismo depende del tipo celular, del nivel de estrés, de la función de la autofagia y del modelo experimental. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre el hecho de que los glucocorticoides induzcan REDD1 y reduzcan la señal de mTORC1 en el músculo; 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 investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar la narrativa del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal y celular	Ratones wild-type y knockout; fibras musculares; mioblastos humanos	REDD1 reduce el consumo de oxígeno, la señalización AKT/mTORC1 y la demanda energética durante el estrés.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal y celular	Músculo de rata y mioblastos L6	La dexametasona aumenta REDD1 y reduce la fosforilación de S6K1 y 4E-BP1; el silenciamiento de REDD1 atenúa el efecto.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal	Músculo esquelético de rata durante el ayuno y la realimentación	El ayuno aumenta REDD1 y corticosterona y reduce mTORC1; el bloqueo del receptor glucocorticoide reduce REDD1.	confirmación directa	moderada
[3]	Celular	Fibroblastos embrionarios murinos con REDD1 y TSC2 manipulados	REDD1 es necesario para reducir la fosforilación de los objetivos de mTOR tras la depleción energética.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Animal y celular	Fibroblastos, esplenocitos y ratones sin REDD1	La pérdida de REDD1 reduce la respiración mitocondrial y el ATP en un modelo dominado por un defecto autofágico.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente que REDD1 no es solo un indicador de estrés o un mediador de la pérdida muscular, sino también un regulador del equilibrio energético durante el ayuno, la hipoxia y el ejercicio. La reducción temporal de AKT/mTORC1, de la síntesis proteica y del consumo de oxígeno parece ser una respuesta adaptativa en el músculo de ratón.Las pruebas independientes confirman adecuadamente el vínculo entre glucocorticoides, inducción de REDD1 y represión de mTORC1. Sin embargo, persisten limitaciones importantes: muchos datos provienen de roedores y células, los efectos metabólicos de REDD1 dependen del contexto biológico y falta una demostración directa de que el cortisol crónicamente elevado produzca la misma secuencia en el músculo humano.

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] **Dexamethasone Represses Signaling through the Mammalian Target of Rapamycin in Muscle Cells by Enhancing Expression of REDD1**
Wang et al., 2006
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M610023200

[2] **Elevated Corticosterone Associated with Food Deprivation Upregulates Expression in Rat Skeletal Muscle of the mTORC1 Repressor, REDD1**
McGhee et al., 2009
The Journal of Nutrition
DOI: https://doi.org/10.3945/jn.108.099846

[3] **Regulation of mTOR and Cell Growth in Response to Energy Stress by REDD1**
Sofer et al., 2005
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005

[4] **A REDD1/TXNIP pro-oxidant complex regulates ATG4B activity to control stress-induced autophagy and sustain exercise capacity**
Qiao et al., 2015
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms8014