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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La hipoxia regula la señalización de TSC1/2-mTOR y la supresión tumoral a través del desplazamiento de 14-3-3 mediado por REDD1 - Revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo la falta de oxígeno, denominada hipoxia, reduce la actividad de mTORC1, un complejo proteico que favorece la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Los autores observaron, en células de mamífero y en un modelo murino, que la hipoxia y REDD1 favorecen la separación entre TSC2 y las proteínas 14-3-3. Esto reactiva el complejo TSC1/TSC2, lo que reduce la señalización de mTORC1.En el apartado 4.10 y en el apartado 21.9 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual REDD1 es un freno inducido por el estrés capaz de limitar la señal dirigida a mTOR. Estudios independientes confirman que REDD1 puede reducir mTORC1 a través de TSC1/TSC2 y, en algunos modelos, también mediante una reducción de la fosforilación de AKT. Sin embargo, el trabajo original no documenta una desfosforilación de AKT durante la hipoxia y no demuestra directamente que este mecanismo provoque resistencia a la insulina en humanos. La confirmación es, por tanto, predominantemente mecanística y dependiente del contexto celular.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24334417

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 cómo la hipoxia logra reducir rápidamente la actividad de mTORC1, es decir, del complejo que le indica a la célula que debe sintetizar proteínas, crecer y consumir recursos. La hipótesis evaluada era que REDD1, una proteína inducida por el estrés, actuaba sobre el complejo TSC1/TSC2, un freno fisiológico de mTORC1, modificando la relación entre TSC2 y las proteínas 14-3-3.La pertinencia con el párrafo del libro se refiere al segmento REDD1 TSC1/TSC2 inhibición de mTORC1. El estudio muestra que REDD1 se opone a la señal de crecimiento que mantiene a TSC2 asociada a 14-3-3 y, por tanto, menos activa. Sin embargo, no muestra que REDD1 desfosforile directamente AKT durante la hipoxia: en el material disponible, los autores informan que el efecto de REDD1 sobre TSC2 y mTORC1 no estaba asociado a variaciones en la fosforilación de AKT. Además, se trata principalmente de una demostración experimental celular y animal, no de una prueba clínica sobre la resistencia a la insulina en humanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron células de mamífero, incluidas células con pérdida de REDD1 o con variantes de REDD1 y TSC2 incapaces de unirse a 14-3-3. Expusieron las células a hipoxia y evaluaron la asociación entre TSC2 y 14-3-3 y la actividad de mTORC1.El trabajo también evaluó la proliferación celular y el crecimiento independiente del anclaje, una prueba que mide la capacidad de las células para crecer sin el anclaje normal a una superficie. Asimismo, se empleó un modelo murino de tumorigénesis. El número de experimentos, la cantidad de animales, los criterios de inclusión, los tiempos de observación, los procedimientos estadísticos, los valores de significación y las características detalladas de los modelos no se detallan en el material disponible.

4. RESULTADOS

El hallazgo central es que la hipoxia redujo la actividad de mTORC1 al liberar a TSC2 de su asociación con 14-3-3. En términos sencillos, REDD1 contribuyó a reactivar el freno TSC1/TSC2 cuando el oxígeno era escaso. La REDD1 endógena, es decir, la producida naturalmente por las células, fue necesaria tanto para la disociación TSC2/14-3-3 como para la inhibición de mTORC1 inducida por la hipoxia.Las variantes de REDD1 que no lograban unirse a 14-3-3 no inducían de forma eficaz la separación TSC2/14-3-3 ni la inhibición de mTORC1. Asimismo, las variantes de TSC2 incapaces de unirse a 14-3-3 no transmitían correctamente la señal de la hipoxia a mTORC1. Esto respalda una relación funcional entre REDD1, 14-3-3, TSC2 y mTORC1.La pérdida de la señal de REDD1 favoreció la proliferación y el crecimiento independiente del anclaje en condiciones hipóxicas. En el modelo murino, la pérdida de REDD1 favoreció la tumorigénesis; además, se observó una reducción de REDD1 en un subgrupo de tumores humanos. El material disponible no reporta valores absolutos, porcentajes, intervalos de confianza, valores P o tamaños de muestra. Un elemento particularmente importante para el texto del libro es que el efecto descrito no dependía de una reducción de la fosforilación de AKT: REDD1 se oponía al resultado de la señal PI3K/AKT sobre TSC2 y mTORC1 sin modificar, en el modelo estudiado, la fosforilación de AKT.

5. INTERPRETACIÓN

Cuando una célula recibe poco oxígeno, seguir manteniendo intensamente la síntesis proteica y el crecimiento puede ser desfavorable. REDD1 aparece, por tanto, como un componente de la respuesta de ahorro: favorece la recuperación de la función inhibidora de TSC1/TSC2 y reduce mTORC1. El detalle molecular propuesto es que REDD1 interactúa con 14-3-3 y favorece el desprendimiento de 14-3-3 de TSC2; de este modo, TSC2 puede contribuir a reprimir la activación de mTORC1.Este resultado respalda directamente la parte de la narrativa que vincula el estrés hipóxico con REDD1, con el complejo TSC1/TSC2 y con la reducción de mTORC1. Solo respalda indirectamente la conexión con la señal insulínica, porque el experimento muestra que REDD1 puede contrarrestar el efecto posterior de la vía PI3K/AKT, pero no observa una desfosforilación de AKT en la hipoxia. La frase del libro relativa a la desfosforilación de AKT está, por tanto, respaldada con mayor precisión por estudios posteriores realizados en otros sistemas experimentales, no por el

mecanismo específico documentado en la publicación objeto de la Revisión de las pruebas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente provino de experimentos en fibroblastos embrionarios murinos, células HEK293 y células HeLa. En este estudio, la hipoxia redujo la actividad de mTOR solo cuando el complejo TSC1/TSC2 estaba funcional; la pérdida de TSC1, TSC2 o REDD1 impidió la reducción de la fosforilación de S6K y 4E-BP1, dos dianas posteriores de mTORC1. El aumento experimental de REDD1 también redujo la fosforilación de S6K de manera dependiente de TSC1/TSC2. Esto confirma directamente la vía hipoxia REDD1 TSC1/TSC2 menor actividad de mTORC1, aunque sigue siendo una evidencia predominantemente celular [1].Un segundo estudio, realizado en fibroblastos murinos con y sin REDD1 y con manipulaciones experimentales de la expresión génica, extendió el modelo al estrés energético. La presencia de REDD1 fue necesaria para la reducción normal de la fosforilación de S6K y 4E-BP1 tras la depleción de ATP o la activación de AMPK, una proteína que señala una baja disponibilidad energética. La inducción de REDD1 redujo el tamaño celular, mientras que su inhibición lo aumentó. El resultado refuerza el papel de REDD1 como freno de mTORC1 en condiciones de estrés, pero no demuestra que todas las formas de estrés utilicen el mismo detalle molecular que la hipoxia [2].La parte del texto del libro que habla de la desfosforilación de AKT encuentra una confirmación independiente en un trabajo realizado en células HEK293 inducibles y fibroblastos embrionarios murinos. REDD1 favoreció la acción de la fosfatasa PP2A, una enzima que elimina grupos fosfato, aumentando la desfosforilación de AKT en el sitio Thr308. La reducción de esta señal fue acompañada por una menor fosforilación de TSC2, menor activación de Rheb y represión de mTORC1. Es una confirmación mecanística de la posibilidad de que REDD1 limite a AKT y mTORC1, pero se refiere a un modelo diferente al hipóxico del estudio original y no implica que la vía PP2A-AKT sea siempre necesaria [3].En conjunto, estas investigaciones convergen en el papel de REDD1 como regulador negativo de mTORC1. La convergencia es más sólida para la secuencia REDD1 TSC1/TSC2 mTORC1; es más circunscrita y dependiente del modelo para la secuencia REDD1 PP2A AKT TSC2 mTORC1.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una importante evidencia de contexto proviene de un estudio que comparó múltiples tipos celulares y tejidos. Los autores observaron que la inducción de REDD1 por parte de la hipoxia y la transmisión de la señal hacia mTORC1 no eran uniformes: en algunos contextos celulares contribuían de manera relevante REDD1 y TSC1/TSC2, mientras que en las células hepáticas resultaba esencial también la fosforilación de raptor, componente de mTORC1, mediada por AMPK. Esto no niega el mecanismo documentado en el estudio original, pero muestra que la hipoxia puede reducir mTORC1 a través de vías diferentes según el tipo celular [4].No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre el hecho de que REDD1 pueda reducir mTORC1 a través de TSC1/TSC2; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios. La evidencia disponible indica sobre todo que el peso relativo de REDD1, TSC1/TSC2, AKT y AMPK cambia según el tejido, el estado de transformación celular y el tipo de estrés.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes y resume el nivel al que cada una contribuye a la narrativa REDD1-TSC1/TSC2-mTORC1.

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 de mamífero y modelo murino	En hipoxia, REDD1 favorece la disociación TSC2/14-3-3 y reduce mTORC1; la pérdida de REDD1 favorece el crecimiento celular y la tumorigénesis	evidencia biológicamente coherente	moderada
[1]	Celular	Fibroblastos embrionarios murinos, HEK293 y HeLa	La hipoxia y REDD1 reducen la actividad de mTOR de forma dependiente de TSC1/TSC2	confirmación directa	moderada
[2]	Celular	Fibroblastos embrionarios murinos con manipulación de REDD1	REDD1 reduce la fosforilación de los objetivos de mTORC1 y limita el crecimiento celular durante el estrés energético	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular	HEK293 inducibles y fibroblastos embrionarios murinos	REDD1 favorece la desfosforilación de AKT Thr308 mediada por PP2A y reprime mTORC1	confirmación indirecta	moderada
[4]	Celular y animal	Células y tejidos murinos de diferentes tipos	La regulación hipóxica de mTORC1 depende del tipo celular y puede involucrar vías más allá de REDD1-TSC1/TSC2	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que REDD1 participa en la respuesta a la hipoxia reduciendo mTORC1 a través del complejo TSC1/TSC2 y la regulación de la interacción TSC2/14-3-3. Este núcleo mecanístico está confirmado por evidencias independientes. La idea de que REDD1 también pueda favorecer la desfosforilación de AKT está respaldada en otros modelos celulares, pero no es el resultado específico observado en el estudio original.La narrativa según la cual REDD1 actúa como freno del estado anabólico celular está, por tanto, bien respaldada a nivel mecanístico. Sin embargo, no es posible deducir de estos datos que la activación de REDD1 cause directamente resistencia a la insulina en humanos, ni que la relación REDD1-mTOR tenga siempre el mismo efecto en todos los tejidos o en cualquier condición de estrés.

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] **Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex**
Brugarolas et al., 2004
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1256804

[2] **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

[3] **REDD1 enhances protein phosphatase 2A–mediated dephosphorylation of Akt to repress mTORC1 signaling**
Dennis et al., 2014
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.2005103

[4] **Cell-Type-Dependent Regulation of mTORC1 by REDD1 and the Tumor Suppressors TSC1/TSC2 and LKB1 in Response to Hypoxia**
Wolff et al., 2011
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.01393-10