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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La insulina estimula el factor inducible por hipoxia 1 a través de una vía de señalización dependiente de fosfatidilinositol 3-quinasa/diana de la rapamicina - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la insulina puede aumentar la actividad de HIF-1, un factor de transcripción que ayuda a las células a modificar la expresión de los genes en respuesta a las condiciones ambientales. En el modelo de células epiteliales retinianas, la insulina aumentó la cantidad de la subunidad HIF-1a, la actividad de HIF-1 y la expresión de VEGF, una proteína implicada en la formación de vasos sanguíneos. Los autores señalaron a PI3K y mTOR como componentes relevantes de la vía de señalización.La investigación contribuye a los párrafos dedicados a la relación entre insulina, mTOR y HIF-1a en "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi. El punto específico que se sostiene es que HIF-1a puede integrar señales metabólicas y nutricionales incluso cuando el oxígeno es normal, y que la insulina puede aumentar su disponibilidad sobre todo regulando la síntesis proteica. Estudios independientes confirman este vínculo en diversos modelos celulares, pero también muestran que el mecanismo no es idéntico en todos los tipos celulares. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística, no una demostración directa de efectos en el cerebro humano o en la enfermedad de Alzheimer.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24334808

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 insulina, además de su conocido papel en favorecer la entrada y utilización de los nutrientes, podría modificar la actividad de HIF-1. HIF-1 es un factor de transcripción, es decir, una proteína que contribuye a decidir qué genes debe activar una célula. Su componente regulador, HIF-1α, suele eliminarse rápidamente cuando hay oxígeno disponible; cuando aumenta, puede contribuir a la activación de genes implicados en el metabolismo de la glucosa, la adaptación celular y la producción de VEGF.La hipótesis evaluada era que la insulina aumentaba HIF-1α a través de la vía PI3K/mTOR. PI3K, fosfatidilinositol 3-quinasa, es una enzima que transmite señales recibidas por la célula; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos, es un regulador de la síntesis proteica y del crecimiento celular. El motivo preciso por el cual la publicación es pertinente para el texto de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es que documenta un segmento de la cadena insulina PI3K/mTOR aumento de HIF-1α mayor actividad transcripcional de HIF-1.El estudio puede demostrar un efecto experimental de la insulina en células cultivadas y verificar si este efecto depende de vías moleculares específicas. Sin embargo, no puede demostrar que el mismo mecanismo ocurra en todos los tejidos, en el cerebro humano, en personas con Alzheimer o durante una terapia con insulina.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen (abstract); por lo tanto, toda la información que no se menciona explícitamente en el resumen no figura en el material disponible. Los autores utilizaron células epiteliales retinianas. En el material disponible no se especifica el origen preciso de las células, el número de experimentos, los criterios de selección, las concentraciones de insulina, la composición de los medios de cultivo ni el número de réplicas biológicas.Las células fueron expuestas a insulina y se evaluó la cantidad de la proteína HIF-1α, la unión de HIF-1 al ADN y la activación de un gen reportero dependiente de HIF-1. Un gen reportero es una herramienta experimental que produce una señal medible cuando una vía de transcripción específica está activa. Los autores también compararon el ARNm de HIF-1α, es decir, la molécula que contiene las instrucciones para producir la proteína, con la cantidad de la proteína HIF-1α.Para explorar el mecanismo, se utilizaron inhibidores de PI3K, de la vía MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos) y de TOR/mTOR. También se expresó una forma activa de la proteína quinasa B, hoy llamada más comúnmente AKT, una proteína que actúa aguas abajo de PI3K. Los detalles relativos a los compuestos individuales, las dosis, los análisis estadísticos, los valores P y los criterios con los que se interpretaron las diferencias no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, la insulina aumentó en las células una proteína que hace que HIF-1 esté más disponible para activar genes de adaptación. En particular, la insulina aumentó HIF-1a de forma dependiente de la dosis y del tiempo, con un máximo observado a las seis horas. El aumento de HIF-1a fue acompañado por una mayor capacidad de HIF-1 para unirse al ADN y por una mayor actividad del gen reportero controlado por HIF-1.El paso más relevante para el párrafo del libro se refiere al origen de este aumento. El resumen indica que la insulina no parecía aumentar la transcripción del ARNm de HIF-1a. Por lo tanto, los autores interpretaron el resultado como compatible principalmente con un aumento de la traducción, es decir, de la producción de proteína a partir del ARNm ya disponible, en lugar de una mayor transcripción del gen HIF1A. Esta distinción es importante: producir más proteína e impedir la degradación de la proteína existente son dos mecanismos biológicos diferentes.Los experimentos con la forma activa de AKT y con los inhibidores indicaron que PI3K era necesaria principalmente para el aumento de HIF-1a inducido por la insulina y que TOR/mTOR contribuía en menor medida. Asimismo, la actividad de HIF-1 y el aumento de la expresión de VEGF dependían de la señalización PI3K/TOR. En el material disponible no se reportan valores cuantitativos de las variaciones, intervalos de confianza o valores P; por lo tanto, no es posible indicar la magnitud numérica de los efectos ni la precisión estadística de las estimaciones.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del resultado es que HIF-1α no está regulada exclusivamente por la escasez de oxígeno. En este modelo celular, también una señal nutricional y hormonal, la insulina, aumentó la cantidad de la proteína y la actividad transcripcional de HIF-1. Esto es coherente con la idea de que la célula integra la disponibilidad de nutrientes y las condiciones ambientales antes de modificar sus propios programas genéticos.El segmento documentado directamente por la investigación es insulina PI3K/AKT y TOR/mTOR aumento de la producción de HIF-1α aumento de la actividad de HIF-1 y de VEGF. El dato más específico es la falta de variación aparente del ARNm de HIF-1α junto con la dependencia de una vía de traducción proteica. Esta observación respalda la hipótesis de un control postranscripcional, es decir, posterior a la producción del ARNm.El resultado no prueba que la insulina estabilice HIF-1α en todos los contextos. Tampoco prueba que mTOR actúe siempre con el mismo peso relativo respecto a PI3K, AKT u otras vías. El libro describe correctamente un panorama más amplio, siempre que se distinga lo que se ha observado directamente en células retinianas de lo que deriva de la convergencia de estudios realizados en otros tipos celulares y de interpretaciones fisiopatológicas más generales.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente se refiere al hecho de que la insulina puede activar programas genéticos típicamente asociados a HIF-1 incluso en ausencia de hipoxia. Zelzer y colaboradores estudiaron varios modelos celulares y observaron que la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 aumentaban la formación del complejo HIF-1a/ARNT, donde ARNT es la subunidad socia necesaria para que HIF-1 actúe sobre el ADN. En las células con ARNT defectuoso disminuían la expresión basal y la inducida por la insulina de GLUT1, GLUT3, enzimas de la glucólisis y VEGF. Este estudio confirma el paso de la narrativa según el cual HIF-1 puede conectar la señal insulínica con la regulación de genes metabólicos y vasculares; sin embargo, no define de forma completa el papel de mTOR [1].Una verificación más cercana al mecanismo del estudio original fue obtenida por Doronzo y colaboradores en células musculares lisas de la aorta humana y de rata mantenidas en normoxia, es decir, con disponibilidad normal de oxígeno. La insulina aumentó HIF-1a en el citoplasma y en el núcleo e incrementó la unión de HIF-1 a la región del ADN que regula VEGF. El efecto fue reducido por el inhibidor de la síntesis proteica cicloheximida, por la inhibición de PI3K y por la rapamicina, que inhibe mTOR. En las células de ratas Zucker obesas insulino-resistentes, el aumento inducido por la insulina resultaba reducido. Esto refuerza la idea de que la disponibilidad de HIF-1a puede depender de la síntesis proteica y de varias ramas de la señal insulínica; sigue siendo un experimento en células cultivadas, no una demostración clínica [2].Hudson y colaboradores examinaron la relación entre mTOR y HIF-1 en células de carcinoma prostático PC-3, sometidas a hipoxia o a cloruro de cobalto, una sustancia que simula algunos aspectos de la señal hipóxica. La rapamicina redujo la acumulación de HIF-1a y la transcripción dependiente de HIF-1, mientras que el aumento experimental de mTOR amplificó la respuesta. El estudio no trata sobre la insulina, pero confirma un paso necesario de la cadena descrita en el libro: mTOR puede actuar aguas arriba de HIF-1a y de su función transcripcional. Dado que el modelo es tumoral y el estímulo es hipóxico o pseudohipóxico, representa una confirmación mecanística indirecta, no una réplica completa del estudio original [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un trabajo de Yim y colaboradores muestra por qué esta cadena no debe considerarse universal. En células 3T3 y HeLa, los autores observaron que la insulina y la hipoxia podían aumentar algunos genes diana comunes a través de elementos reguladores dependientes de ARNT y PI3K. Sin embargo, en su modelo, la insulina no estabilizaba HIF-1α y no impedía la hidroxilación de la proteína, proceso que normalmente favorece su degradación en presencia de oxígeno. Por lo tanto, los autores propusieron que la insulina podría utilizar socios de ARNT distintos a HIF-1α [4].Este resultado no anula la observación del estudio analizado, que había indicado un aumento de la síntesis de HIF-1α y no una estabilización de la proteína. Sin embargo, demuestra que la activación de

genes comunes a la insulina y a la hipoxia puede depender del tipo celular, del medio de cultivo, del estado metabólico y de las herramientas experimentales utilizadas. En consecuencia, el concepto de HIF-ıα como integrador de señales metabólicas es biológicamente coherente, pero el detalle molecular no es idéntico en cada modelo.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes utilizadas para evaluar la misma narrativa biológica.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Células epiteliales retinianas	La insulina aumenta HIF-1a, la actividad de HIF-1 y VEGF; PI3K y TOR/mTOR contribuyen al fenómeno.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular experimental	Varios tipos celulares con alteración experimental de ARNT	La insulina induce la actividad HIF-1a/ARNT; un ARNT defectuoso reduce GLUT1, GLUT3 y VEGF inducidos por la insulina.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular experimental	Células musculares lisas aórticas humanas y de rata	La insulina aumenta HIF-1a y la actividad en el promotor VEGF; la síntesis proteica, PI3K y mTOR contribuyen al efecto.	confirmación directa	moderada
[3]	Celular experimental	Células de carcinoma prostático PC-3	La inhibición de mTOR reduce HIF-1a y la transcripción dependiente de HIF-1 durante la hipoxia o un estímulo pseudohipóxico.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Celular experimental	Células 3T3 y HeLa	La insulina induce genes compartidos con la hipoxia, pero no estabiliza HIF-1a en el modelo estudiado.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda de forma directa un aspecto concreto de la narrativa: en las células epiteliales retinianas, la insulina puede aumentar el HIF-1α y la actividad de HIF-1 a través de una señalización dependiente principalmente de PI3K y, en parte, de mTOR. Este dato es coherente con la idea de que el HIF-1α integra señales de oxígeno y señales metabólicas.Las evidencias independientes confirman que la señal insulínica puede activar programas transcripcionales relacionados con HIF-1 y que mTOR puede regular la disponibilidad o la actividad de HIF-1α. Sin embargo, la relación se sustenta predominantemente a nivel celular y depende del tipo de célula y del estímulo. No está demostrado que este mecanismo explique directamente las alteraciones cerebrales en el alzhéimer, ni que tenga un significado clínico uniforme en los seres humanos.

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] **Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia inducible factor HIF 1a/ARNT**
Zelzer et al., 1998
The EMBO Journal
DOI: https://doi.org/10.1093/emboj/17.17.5085

[2] **Insulin activates hypoxia-inducible factor-1a in human and rat vascular smooth muscle cells via phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways: impairment in insulin resistance owing to defects in insulin signalling**
Doronzo et al., 2006
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-006-0156-0

[3] **Insulin and Hypoxia Share Common Target Genes but Not the Hypoxia-inducible Factor-1a**
Yim et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M306016200

[4] **Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 1a Expression and Function by the Mammalian Target of Rapamycin**
Hudson et al., 2002
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.22.20.7004-7014.2002