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

ORIGINAL RESEARCH

La S6Kı nuclear regula la transcripción génica dependiente del elemento de respuesta al AMP cíclico a través de la activación de la vía de señalización de mTOR - Revisión de la evidencia

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si S6K1, una proteína activada corriente abajo del complejo mTORC1, desempeña funciones también en el núcleo celular, además de su papel ya conocido en la síntesis proteica. En células de cáncer de cuello uterino, los autores observaron que la fosforilación de S6K1 en la posición Thr389, favorecida por la presencia de suero, estaba asociada a su localización nuclear. En estas condiciones, S6K1 interactuaba con CREB, un factor que contribuye a activar genes específicos, y aumentaba la actividad de un promotor regulado por elementos CRE. La reducción experimental de S6K1 disminuía la expresión de c-JUN, un gen involucrado en la respuesta proliferativa.En el apartado 4.7, “mTORC1 - S6K1”, de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, se utiliza esta investigación para respaldar un punto preciso: tras su activación, S6K1 puede llegar al núcleo y participar en la regulación de la expresión génica. Estudios independientes confirman que mTORC1 puede estar activo en el núcleo y que la actividad de las quinasas S6 contribuye a programas transcripcionales relacionados con el crecimiento. Sin embargo, no existe una réplica independiente directa de la interacción S6K1-CREB y de la regulación de c-JUN descrita en el estudio analizado. Además, un trabajo en células HeLa no detectó S6K1 nuclear con sus propios métodos. Por tanto, la conclusión más prudente es que la narrativa está respaldada principalmente a nivel mecanístico y celular.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24305774

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 S6K1, una quinasa (enzima que modifica otras proteínas añadiendo grupos fosfato) conocida sobre todo por actuar en el citoplasma, puede entrar en el núcleo y contribuir directamente al control de los genes. La hipótesis era que la activación de la vía mTOR, importante para traducir la disponibilidad de nutrientes y factores de crecimiento en señales de crecimiento celular, no solo producía efectos en la síntesis proteica, sino también en la transcripción génica.Esta pregunta es pertinente para el pasaje del libro porque el párrafo no atribuye a la S6K1 la regulación genética completa de la célula. Sostiene, en cambio, que una vez fosforilada, la S6K1 puede translocarse al núcleo y participar en la regulación de la expresión génica. El estudio analizado aborda precisamente este segmento de la cadena: activación de mTORC1, fosforilación de S6K1, distribución nuclear y asociación con elementos que regulan la transcripción.Al ser una investigación experimental realizada en líneas celulares tumorales, puede documentar fenómenos moleculares en el modelo estudiado. Sin embargo, no puede establecer que el mismo mecanismo ocurra con idéntica intensidad en los tejidos sanos, en todos los tumores o en el organismo humano.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen de la publicación. El estudio utilizó células humanas de cáncer de cuello uterino y células HeLa, una línea celular derivada de carcinoma cervical. Los autores compararon condiciones con suero, que proporciona factores de crecimiento a las células, y condiciones de privación de suero. Asimismo, emplearon rapamicina, un fármaco que inhibe selectivamente una parte de la señalización de mTORC1.Las variables principales reportadas en el resumen fueron la fosforilación de S6K1 en Thr389, su distribución entre el citoplasma y el núcleo, su interacción con CREB y la actividad de un promotor CRE mediante un ensayo de luciferasa. Este ensayo utiliza una señal luminosa para estimar qué tan activo es un promotor. También se redujo experimentalmente el nivel de S6K1, mediante *knockdown*, para evaluar el efecto sobre la expresión de c-JUN. En las células HeLa se identificaron 891 regiones promotoras a las que S6K1 se unía directamente.El número de experimentos biológicos independientes, los criterios de selección de las líneas celulares, las concentraciones y la duración de los tratamientos, los detalles de las técnicas de fraccionamiento celular, las pruebas estadísticas, los valores de significación y las medidas cuantitativas no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal indica que S6K1 no estaba confinada de forma estática en el citoplasma. En las células tumorales cervicales, su presencia en el núcleo dependía del suero. Cuando se retiraba el suero o se trataban las células con rapamicina, disminuía la fosforilación de S6K1 en Thr389 y S6K1 quedaba retenida en el citoplasma. En términos sencillos, las señales de crecimiento y la vía mTOR estaban asociadas tanto a la activación de S6K1 como a su capacidad para llegar al núcleo.Los autores también detectaron una interacción entre la S6K1 endógena, es decir, la producida naturalmente por las células, y CREB. S6K1 aumentaba la actividad de un promotor que contenía elementos CRE, breves secuencias de ADN reconocidas por CREB. Cuando se reducía S6K1 mediante *knockdown*, la expresión de c-JUN disminuía. La dirección del efecto es, por tanto, clara: menos S6K1 en las células correspondía a una menor expresión de c-JUN en el modelo experimental.El trabajo también informó que la unión de CREB y S6K1 al promotor de c-JUN cambiaba tras la reestimulación con suero y estaba asociada a marcadores epigenéticos activos. La epigenética comprende modificaciones que influyen en la accesibilidad de los genes sin cambiar la secuencia del ADN. Por último, en las células HeLa se identificaron 891 regiones promotoras directamente unidas por S6K1. El resumen no incluye la lista completa de los genes, la intensidad de las uniones, las variaciones cuantitativas ni los valores P.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico de los resultados es que S6K1 podría ampliar la función de la señal mTORC1. En lugar de limitarse a modificar proteínas en el citoplasma y favorecer la producción de nuevas proteínas, una parte activada de S6K1 podría contribuir en el núcleo a hacer que algunos genes sean

más o menos utilizables por la célula.El segmento documentado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es: señales de crecimiento y actividad mTORC1 asociadas a la fosforilación de S6K1 en Thr389 mayor localización nuclear de S6K1 asociación con CREB, actividad de promotores CRE y regulación de c-JUN. Esto es coherente con la frase del libro según la cual S6K1 puede participar directamente en la regulación de la expresión génica después de haber sido fosforilada.Sin embargo, es necesario distinguir entre observación e interpretación. La observación se refiere a la distribución celular de S6K1, la interacción con CREB, la variación de la actividad del promotor y la reducción de c-JUN tras el silenciamiento génico (knockdown). La hipótesis de los autores es que S6K1 puede actuar sobre el ADN a través de mecanismos epigenéticos o reclutando factores de transcripción. El estudio no demuestra que S6K1 regule directamente todos los 891 promotores identificados, ni demuestra que esta actividad nuclear sea necesaria para la fisiología humana o para una enfermedad específica.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación se refiere al paso previo de la narrativa: la existencia de actividad de mTORC1 en el núcleo. Zhou y sus colegas estudiaron células NIH3T3, fibroblastos murinos utilizados frecuentemente en modelos de señalización celular, con biosensores fluorescentes localizados en el núcleo y con una forma de S6K1 retenida experimentalmente en el núcleo. La estimulación con PDGF, un factor de crecimiento, aumentó la fosforilación de la S6K1 nuclear en 34 ± 4 veces; la rapamicina y la Torin1 inhibieron esta respuesta. Los autores observaron además una respuesta nuclear a señales insulínicas en células adiposas 3T3L1. El trabajo no demuestra la translocación espontánea de S6K1 o su interacción con CREB, pero confirma directamente que el compartimento nuclear puede albergar una señalización de mTORC1 capaz de fosforilar S6K1 [1].Una segunda línea independiente respalda el vínculo entre el eje mTOR-S6K1 y la regulación transcripcional. Hannan y sus colegas estudiaron la transcripción de los genes ribosómicos en células murinas y en extractos nucleares. La inhibición de mTOR con rapamicina redujo la transcripción del ARN ribosómico, mientras que la S6K1 activa, pero no una forma inactiva de la enzima, restableció la actividad transcripcional en extractos provenientes de células tratadas con rapamicina. El objetivo final examinado fue UBF, un factor que ayuda a iniciar la transcripción de los genes para el ARN ribosómico. El resultado no se refiere a CREB o c-JUN, pero confirma que S6K1 puede contribuir a un programa transcripcional regulado por mTOR [2].Una tercera evidencia amplía el panorama en un organismo vivo. Chauvin y sus colegas compararon el hígado de ratones normales y de ratones carentes de ambas quinasas, S6K1 y S6K2, después de la alimentación. La ausencia de las quinasas estaba asociada a un defecto en el programa transcripcional de la biogénesis de los ribosomas, es decir, de la producción de los componentes necesarios para construir ribosomas. Más del 75% de los factores de este programa resultaban controlados por las S6K. Incluso las mutaciones que impedían la fosforilación de la proteína ribosómica S6 reducían la actividad de estos promotores. Esta evidencia no prueba una función nuclear específica de S6K1 en las células cervicales, pero es biológicamente coherente con la idea de que la actividad de las quinasas S6 influye en la expresión de grupos de genes relacionados con el crecimiento [3].En conjunto, las investigaciones independientes confirman tres niveles de la narrativa: mTORC1 puede estar activo en el núcleo; la actividad de S6K puede contribuir a procesos transcripcionales; la ausencia de S6K altera programas genéticos in vivo. Ninguna de ellas replica de forma autónoma y completa la secuencia S6K1-CREB-c-JUN observada en el estudio analizado. Por ello, la confirmación de la formulación general del libro es más sólida que la confirmación del mecanismo específico propuesto por los autores.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una evidencia directamente pertinente invita a la prudencia. Iadevaia y sus colegas estudiaron células HeLa y, aunque detectaron mTORC1 y su componente Raptor en el núcleo y en el nucléolo, no lograron detectar S6K1 en el núcleo o en el nucléolo con los métodos de fraccionamiento e inmunotransferencia (immunoblotting) utilizados. Los mismos autores observaron que este dato contrastaba con trabajos anteriores que reportaban S6K1 nuclear tras la fosforilación en Thr389, proponiendo como posibles

explicaciones la diferente línea celular o niveles nucleares demasiado bajos para ser medidos [4].Este resultado no elimina la correspondencia científica entre el estudio analizado y el párrafo del libro. Sin embargo, muestra que la localización nuclear de S6K1 no es necesariamente idéntica en todas las células, en todas las condiciones de crecimiento o con todos los métodos experimentales. La función nuclear de S6K1 parece, por tanto, depender del contexto biológico y de la sensibilidad de las técnicas empleadas. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre la interacción específica S6K1-CREB o sobre la reducción de c-JUN tras el silenciamiento génico (knockdown); esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio objeto de la Revisión de las pruebas de las publicaciones independientes utilizadas para evaluar la misma narrativa del párrafo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y molecular	Células de cáncer cervical humano y células HeLa	Suero y actividad de mTOR asociada a la fosforilación, localización nuclear de S6K1 y regulación de promotores CRE.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular con biosensores y manipulaciones dirigidas	Fibroblastos NIH3T3 y adipocitos 3T3L1	Los factores de crecimiento y la insulina aumentan la actividad nuclear de mTORC1; mTORC1 fosforila la S6K1 localizada en el núcleo.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y bioquímico	Células murinas NIH3T3 y FM3A, extractos nucleares	La inhibición de mTOR reduce la transcripción ribosómica; la S6K1 activa restaura la actividad transcripcional en extractos tratados con rapamicina.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Animal y transcriptómico	Hígado de ratones con deleción de S6K1 y S6K2	La ausencia de las S6 quinasas reduce el programa transcripcional de la biogénesis de los ribosomas tras la alimentación.	evidencia biológicamente coherente	moderada

[4]	Celular	Células HeLa	mTORC1 se detecta en el núcleo y nucléolo, mientras que la S6K1 nuclear no se detecta con los métodos adoptados.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda directamente, en su modelo celular, la idea de que la S6K1 activada puede localizarse en el núcleo y asociarse a mecanismos de regulación génica. La literatura independiente confirma que mTORC1 posee actividades nucleares y que las quinasas S6 contribuyen a los programas transcripcionales del crecimiento. Sin embargo, la prueba específica relativa a CREB y c-JUN requiere validaciones independientes adicionales. Por lo tanto, la narrativa del libro está respaldada a nivel mecanístico, sin que pueda extenderse automáticamente a la fisiología o a la enfermedad en humanos.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **Location-specific inhibition of Akt reveals regulation of mTORC1 activity in the nucleus**
Zhou et al., 2020
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-19937-w

[2] **mTOR-Dependent Regulation of Ribosomal Gene Transcription Requires S6K1 and Is Mediated by Phosphorylation of the Carboxy-Terminal Activation Domain of the Nucleolar Transcription Factor UBF†**
Hannan et al., 2003
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.23.23.8862-8877.2003

[3] **Ribosomal protein S6 kinase activity controls the ribosome biogenesis transcriptional program**
Chauvin et al., 2014
Oncogene
DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2012.606

[4] **mTOR signaling regulates the processing of pre-rRNA in human cells**
Iadevaia et al., 2012
Nucleic Acids Research
DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkr1040