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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Nup358 limita la conectividad entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias modulando la señalización mTORC2/Akt/GSK3b - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo Nup358, una proteína conocida principalmente por su papel en los complejos del poro nuclear, contribuye a regular los puntos de contacto entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias. Los autores utilizaron predominantemente líneas celulares humanas, combinando silenciamiento genético, microscopía, análisis bioquímicos y recuperación experimental de la función proteica. La reducción de Nup358 aumentó los contactos entre ambos orgánulos, incrementó la activación de mTORC2 y AKT, y aumentó la fosforilación inhibitoria de GSK-3b.En el apartado 4.12, “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, se hace referencia a esta investigación para sostener que el eje mTORC2-AKT-GSK-3b también participa en la organización física de la célula y en la comunicación entre orgánulos. Estudios independientes confirman que mTORC2-AKT actúa en los contactos retículo-mitocondriales, que el complejo VAPB-PTPIP51 influye en la transferencia de calcio y que GSK-3b puede reducir dichos contactos. La convergencia es mecanística y celular; sin embargo, faltan demostraciones directas en humanos y pruebas clínicas sobre las consecuencias de esta regulación.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24367382

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 Nup358 regulaba los puntos de contacto entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias. Estos contactos no son fusiones entre orgánulos: son zonas en las que las dos membranas permanecen muy próximas y pueden intercambiar señales, sobre todo calcio y lípidos. La cuestión es relevante porque la distancia y el número de estos puntos influyen en el metabolismo energético, la respuesta al estrés y algunas formas de muerte celular.La hipótesis de los autores era que la Nup358 actuaba como un freno de la vía mTORC2/AKT/GSK-3b. En términos sencillos, la Nup358 podría impedir que los contactos retículo-mitocondriales aumenten excesivamente cuando llegan señales de crecimiento, como las producidas por la insulina. A nivel molecular, el estudio propone que la Nup358 interactúa con el complejo VAPB-PTPIP51, un puente proteico entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias, limitando la activación de mTORC2 y AKT y manteniendo más activa la GSK-3b.Esta es la razón precisa por la que la publicación contribuye al apartado 4.12 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: documenta un segmento de la cadena según el cual mTORC2 y AKT, a través de la inhibición de GSK-3b, pueden modificar la arquitectura intracelular y la comunicación entre orgánulos. El estudio no demuestra, sin embargo, que este mecanismo produzca beneficios o daños clínicos en el ser humano, ni que explique por sí solo todas las consecuencias metabólicas atribuidas a los contactos entre orgánulos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Se trata de un estudio experimental preclínico, realizado principalmente en células humanas HeLa, HEK293T, U2OS y Huh7 cultivadas en laboratorio. Los autores redujeron Nup358 mediante pequeños ARN interferentes, es decir, moléculas capaces de disminuir selectivamente la producción de una proteína, o mediante knockout con CRISPR-Cas9, una técnica de edición genética. Además, reintrodujeron Nup358 resistente al silenciamiento y expresaron fragmentos de la proteína o GSK-3b para verificar si los fenómenos observados podían revertirse.Los contactos entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias se evaluaron con varios métodos complementarios: microscopía de fluorescencia con coeficientes de superposición, ensayo de ligación de proximidad o PLA (método que detecta proteínas muy cercanas en la célula), co-inmunoprecipitación (técnica que verifica si las proteínas que pertenecen al mismo complejo se aíslan juntas), fraccionamiento celular y microscopía electrónica de transmisión. Para la microscopía electrónica, los autores consideraron como contacto una distancia igual o inferior a 30 nanómetros entre las membranas.La señalización se evaluó principalmente midiendo mediante western blot la fosforilación de AKT en serina 473, indicador de la actividad de mTORC2, y la fosforilación de GSK-3b en serina 9, modificación generalmente asociada a su inactivación. Se utilizaron insulina y EGF, factor de crecimiento epidérmico, para activar señales de crecimiento. El silenciamiento con ARN interferente se realizó a 40 nM durante 72 horas. Los análisis cuantitativos utilizaron al menos tres experimentos independientes para muchos experimentos bioquímicos; para diversos experimentos de microscopía se analizaron entre 58 y 131 células por condición aproximadamente. Los valores P puntuales no se incluyen en el texto proporcionado, que indica, sin embargo, que los autores utilizaron pruebas t bilaterales y consideraron significativo $P \leq 0{,}05$.El estudio también incluyó un experimento en moscas *Drosophila*, en el cual la reducción de Nup358 en el sistema nervioso se asoció con un aumento de la fosforilación de AKT. Sin embargo, no se reportan resultados funcionales, conductuales o clínicos de los animales relacionados con los contactos retículo-mitocondriales.

4. RESULTADOS

El primer resultado indica que una parte de las estructuras que contienen Nup358 se localiza cerca de las mitocondrias. En microscopía confocal, aproximadamente el 40% de las estructuras de laminillas anulares positivas para Nup358 resultaron estar asociadas a los puntos de contacto entre el retículo endoplásmico y las mitocondrias; en una cuantificación de la figura principal, la estimación fue de 42,8 ± 6,6% en 20 células. Nup358, junto con otras nucleoporinas, también se detectó en la fracción celular enriquecida en membranas asociadas a las

mitocondrias.Reducir Nup358 aumentó la proximidad entre el retículo endoplásmico y las mitocondrias mediante cuatro lecturas diferentes. Aumentó la superposición de los marcadores fluorescentes de ambos orgánulos, aumentó la interacción VAPB-PTPIP51 medida mediante co-inmunoprecipitación y PLA, y aumentó la proporción del perímetro mitocondrial situado a menos de 30 nanómetros del retículo en microscopía electrónica. El resultado principal, por tanto, no es solo una variación de un marcador: varios métodos indican un aumento de los contactos físicos.Paralelamente, la pérdida de Nup358 aumentó la fosforilación de AKT en la serina 473, lo cual es compatible con una mayor actividad de mTORC2. La misma señal se observó tanto tras el silenciamiento como en células knockout. La reintroducción de Nup358 redujo este aumento. La reducción de Nup358 en el cerebro de *Drosophila* también se asoció a un aumento de la fosforilación de AKT, lo que sugiere que la regulación podría estar conservada, aunque sin demostrar que el mecanismo sea idéntico en todos los tejidos.Los experimentos de recuperación son fundamentales para la interpretación. La reducción simultánea de Rictor, componente específico de mTORC2, redujo el aumento de los contactos retículo-mitocondriales inducido por la pérdida de Nup358. Por el contrario, la reducción de Raptor, componente de mTORC1, no produjo la misma recuperación. Esto indica que, en el modelo celular estudiado, el aumento de los contactos depende principalmente de mTORC2 y no de mTORC1.La pérdida de Nup358 también aumentó la fosforilación inhibitoria de GSK-3b en la serina 9. La reducción concomitante de Rictor atenuó esta modificación. Además, la expresión adicional de GSK-3b redujo el aumento de las señales VAPB-PTPIP51 observado en las células carentes de Nup358. En términos prácticos, cuando Nup358 disminuye, la vía mTORC2-AKT resulta más activa, GSK-3b resulta menos activa y los contactos entre ambos orgánulos aumentan.Finalmente, los autores observaron que la insulina y otras señales de crecimiento disminuyen la asociación entre Nup358 y VAPB, mientras que aumentan la asociación de VAPB con mTOR, Rictor y Sin1, otro componente de mTORC2. El complejo VAPB-PTPIP51 resultó necesario para la plena activación de mTORC2-AKT inducida por la insulina en las células utilizadas. Estos datos son coherentes con un modelo en el que Nup358 y mTORC2 compiten o se alternan en la interacción con el puente VAPB-PTPIP51; sin embargo, el carácter directamente competitivo de dicha relación no está demostrado de forma definitiva.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del trabajo es que la vía de la insulina y de los factores de crecimiento no actúa solo sobre el metabolismo, el crecimiento y la supervivencia celular: también puede modificar la forma en que los diferentes orgánulos se comunican entre sí. El retículo endoplasmático y las mitocondrias deben permanecer lo suficientemente cerca como para transferir señales útiles, pero no necesariamente lo más cerca posible. Un aumento o una reducción excesivos de los contactos pueden, de hecho, alterar la transferencia de calcio, la energía producida por la mitocondria y la respuesta al estrés.El segmento respaldado directamente por la publicación es: disminución de Nup358 mayor actividad de mTORC2/AKT mayor fosforilación inhibitoria de GSK-3b aumento de los contactos retículo-mitocondriales. El dato se ve reforzado por los experimentos de recuperación con Rictor y GSK-3b, que vinculan la alteración de Nup358 con los pasos sucesivos de la cadena. La interacción con VAPB-PTPIP51 proporciona, además, un posible soporte estructural al modelo.La investigación no demuestra que Nup358 controle de manera idéntica estos procesos en las neuronas humanas, en el músculo, en el hígado o en otros órganos. No mide directamente, en las principales condiciones experimentales, la transferencia de calcio, la respiración mitocondrial o las consecuencias a largo plazo sobre la salud celular. Tampoco demuestra que el aumento de los contactos observado sea siempre favorable: la función de los contactos retículo-mitocondriales depende del contexto, de la duración y de la intensidad de la señal.Para la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el valor del estudio es, por tanto, mecanicista. Este amplía la función del eje mTORC2-AKT-GSK-3b al mostrar que esta secuencia puede regular la disposición física de estructuras celulares e, indirectamente, procesos como la homeostasis del

calcio y el metabolismo energético. Sin embargo, no autoriza a transformar dicha observación celular en una conclusión clínica o terapéutica.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente se refiere a la conexión entre mTORC2-AKT y los contactos retículo-mitocondriales. Betz y sus colegas estudiaron células de mamífero y fibroblastos embrionarios murinos carentes de Rictor. Detectaron mTORC2 en las membranas asociadas a las mitocondrias tras la estimulación con factores de crecimiento y observaron que la deficiencia de mTORC2 altera la integridad de estos contactos. AKT fosforiló proteínas localizadas en este sitio, incluidas IP3R, PACS2 y hexoquinasa 2, involucradas respectivamente en la regulación del calcio, la organización de los contactos y el metabolismo de la glucosa. El estudio confirma directamente que mTORC2-AKT forma parte de una plataforma de señalización en los contactos retículo-mitocondriales, aunque utiliza un conjunto de proteínas puente diferente a VAPB-PTPIP51 y no evalúa Nup358 [1].Un segundo paso en la narrativa se refiere a la función del puente VAPB-PTPIP51. De Vos y sus colegas, en modelos celulares humanos, demostraron que VAPB, una proteína del retículo endoplasmático, interactúa con PTPIP51, una proteína de la membrana externa de la mitocondria. La reducción de una de las dos proteínas disminuyó y retrasó la entrada de calcio en las mitocondrias tras la liberación de calcio desde los depósitos del retículo. Este resultado sostiene que la comunicación física entre ambos orgánulos puede tener consecuencias funcionales en la transferencia de calcio; sin embargo, no demuestra que cada variación en el número de contactos produzca necesariamente el mismo efecto en todas las células [2].Stoica y sus colegas vincularon posteriormente de forma más directa la GSK-3b con la estabilidad del puente VAPB-PTPIP51. En células neuronales NSC34 y HEK293, la inhibición farmacológica de GSK-3b aumentó la interacción VAPB-PTPIP51 y los contactos retículo-mitocondriales, mientras que la sobreexpresión de GSK-3b redujo la unión entre ambas proteínas. En un modelo celular y murino de alteración de TDP-43, la activación de GSK-3b se asoció con una reducción de los contactos, un menor calcio mitocondrial y un mayor calcio citosólico tras la liberación desde el retículo. Esta evidencia confirma la dirección propuesta en el estudio analizado: una mayor actividad de GSK-3b tiende a reducir la estabilidad del puente VAPB-PTPIP51 [3].Una investigación adicional de la misma línea, pero independiente de la publicación objeto de la revisión, estudió modelos celulares de FUS, una proteína asociada a la esclerosis lateral amiotrófica y a la demencia frontotemporal. La expresión de FUS activó GSK-3b y redujo tanto la interacción VAPB-PTPIP51 como los contactos entre el retículo y las mitocondrias. Los autores detectaron además una reducción de la entrada mitocondrial de calcio y de la producción de ATP. Este trabajo refuerza la coherencia biológica de la secuencia GSK-3b activa menor conexión retículo-mitocondrial alteraciones de la comunicación calcio-energía. La limitación es que se trata de modelos experimentales de enfermedad neurodegenerativa, no de fisiología humana general [4].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.Sin embargo, existen elementos que requieren prudencia. En el estudio sobre mTORC2 en las membranas asociadas a las mitocondrias, la pérdida de mTORC2 alteró los contactos y se acompañó de un aumento del potencial de membrana mitocondrial, de la producción de ATP y de la entrada de calcio en las mitocondrias [1]. Esto demuestra que la relación entre la cantidad de contactos y la función mitocondrial no es lineal. Los contactos pueden ser numéricamente más numerosos pero no necesariamente más eficientes, o bien menos numerosos pero estar asociados a respuestas compensatorias.Además, los estudios disponibles utilizan proteínas puente diferentes, líneas celulares distintas y condiciones experimentales heterogéneas. El trabajo analizado examina sobre todo el complejo VAPB-PTPIP51 y Nup358; el estudio sobre mTORC2 evalúa también el complejo IP3R-GRP75-VDAC1. Estos datos son compatibles con la idea de que existen múltiples plataformas de contacto, cada una regulada de forma parcialmente distinta. En consecuencia, no es posible deducir que la misma dirección del efecto sea válida

en todos los tejidos, en todas las enfermedades o para cada tipo de contacto retículo-mitocondrial.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias 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 experimental	Células humanas HeLa, HEK293T, U2OS y Huh7; cerebro de Drosophila	La reducción de Nup358 aumenta mTORC2/AKT, inhibe GSK-3b y aumenta los contactos retículo-mitocondrial	evidencia biológicamente coherente	moderada
[1]	Celular y animal experimental	Células de mamífero y fibroblastos embrionarios murinos con deficiencia de Rictor	mTORC2-AKT localizado en las membranas asociadas a las mitocondrias regula la integridad de los contactos, el calcio y el metabolismo mitocondrial.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular	Células HEK293 y CV1	VAPB y PTPIP51 forman un puente retículo-mitocondrial; su reducción disminuye y retrasa la entrada de calcio en las mitocondrias.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular y animal experimental	Células NSC34 y HEK293; ratones transgénicos TDP-43	La activación de GSK-3b reduce la unión VAPB-PTPIP51 y los contactos retículo-mitocondriales; la inhibición de GSK-3b produce el efecto opuesto.	confirmación directa	moderada

[4]	Celular	Células con expresión de FUS asociada a ELA/DFT	FUS activa GSK-3b y reduce VAPB-PTPIP51, los contactos retículo-mitocondriales, la entrada mitocondrial de calcio y la producción de ATP.	confirmación indirecta	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en su modelo experimental, que Nup358 actúa como un regulador negativo de los contactos entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias a través del eje mTORC2-AKT-GSK-3b. El punto más relevante para el lector es que las vías de señalización de los factores de crecimiento pueden influir no solo en la actividad de las proteínas, sino también en la disposición y el diálogo físico entre orgánulos.Las evidencias independientes confirman que mTORC2-AKT está activo en las membranas asociadas a las mitocondrias, que VAPB-PTPIP51 contribuye al intercambio de calcio y que la GSK-3b activa puede reducir la estabilidad de este puente. Por lo tanto, la narrativa está bien respaldada a nivel mecanístico. Sin embargo, requiere validación en tejidos humanos, estudios fisiológicos más complejos e investigaciones que definan si un aumento o una reducción de los contactos resulta útil o perjudicial en las distintas condiciones biológicas.

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] **mTOR complex 2-Akt signaling at mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) regulates mitochondrial physiology**
Betz et al., 2013
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1302455110

[2] **VAPB interacts with the mitochondrial protein PTPIP51 to regulate calcium homeostasis**
De Vos et al., 2012
Human Molecular Genetics
DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddr559

[3] **ER–mitochondria associations are regulated by the VAPB–PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43**
Stoica et al., 2014
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms4996

[4] **ALS/FTD associated FUS activates GSK 3b to disrupt the VAPB–PTPIP51 interaction and ER–mitochondria associations**
Stoica et al., 2016
The EMBO Reports
DOI: https://doi.org/10.15252/embr.201541726