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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

REDD1 aumenta la desfosforilación de Akt mediada por la proteína fosfatasa 2A para reprimir la señalización de mTORC1 - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo REDD1, una proteína inducida en diversas condiciones de estrés celular, puede reducir la actividad de mTORC1, un complejo proteico que favorece el crecimiento y la síntesis celular cuando hay nutrientes y señales de crecimiento disponibles. Los autores utilizaron fibroblastos embrionarios murinos normales y carentes de REDD1, y observaron que REDD1 favorece la acción de la proteína fosfatasa 2A, reduciendo la activación de AKT en el sitio Thr308. Este paso disminuye la inhibición del complejo TSC y reduce, a nivel distal, la activación de mTORC1.En el párrafo 4.10 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, se hace referencia a la publicación en la descripción de la regulación de la estabilidad de REDD1 por parte de mTOR. El único resumen (abstract) disponible del estudio original no presenta experimentos sobre la degradación o la estabilidad proteica de REDD1; documenta, en cambio, un mecanismo mediante el cual REDD1 reprime mTORC1. Estudios independientes muestran que mTORC1 puede aumentar la estabilidad de REDD1 y que REDD1 controla mTOR a través del complejo TSC. En conjunto, la narrativa es coherente a nivel mecanístico, mientras que las implicaciones para la resistencia a la insulina clínica requieren pruebas directas en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461942

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 consistía en comprender cómo REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1, proteína implicada en las respuestas al estrés) logra reducir la señal de mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, complejo que favorece la síntesis proteica y el crecimiento celular). La hipótesis evaluada era que REDD1 no actuaba solo de manera genérica sobre el complejo TSC1/TSC2, sino que reducía directamente una señal ascendente: la activación de AKT, proteína que normalmente contribuye a retirar el freno ejercido por el complejo TSC sobre mTORC1.El estudio es pertinente para el apartado del libro porque sitúa a REDD1 dentro de un circuito de regulación entre señales de crecimiento, AKT, TSC y mTORC1. Su contribución específica es el segmento REDD1 PP2A menor fosforilación de AKT menor activación de mTORC1. Por el contrario, no puede demostrar, basándose en el material disponible, que mTOR regule directamente la estabilidad o la degradación de REDD1: este resultado concreto no aparece en el resumen (abstract) proporcionado. Además, al ser un estudio realizado en células, no demuestra que el mismo mecanismo cause resistencia a la insulina en las personas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen de la publicación. Los autores compararon fibroblastos embrionarios murinos normales con fibroblastos embrionarios murinos carentes del gen REDD1. Asimismo, evaluaron la asociación física entre REDD1, AKT y PP2A mediante coinmunoprecipitación, una técnica que permite verificar si las proteínas presentes en el mismo extracto celular forman parte del mismo complejo molecular.Las variables principales fueron la fosforilación de AKT en Thr308 y Ser473, la fosforilación de TSC2 y el estado de activación de Rheb, una proteína pequeña que favorece la activación de mTORC1. También se evaluaron mutantes de REDD1 incapaces de unirse a AKT o PP2A. El número de experimentos, el número de réplicas biológicas, los criterios de inclusión y exclusión, los detalles estadísticos, los valores P, los intervalos de confianza, las concentraciones de los tratamientos y la duración de las exposiciones no se detallan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, REDD1 actuó como un elemento que reduce la capacidad de AKT para transmitir la señal de crecimiento hacia mTORC1. En detalle, REDD1 favoreció la desfosforilación de AKT en Thr308 por parte de PP2A (proteína fosfatasa 2A, enzima que elimina grupos fosfato de las proteínas), sin reducir la fosforilación de AKT en Ser473. La fosforilación es una modificación química que puede activar o desactivar una proteína dependiendo del sitio involucrado.Dado que la fosforilación de AKT en Thr308 es necesaria para fosforilar TSC2, la reducción de esta señal fue acompañada por una reducción de la fosforilación de TSC2 y una menor activación de Rheb. El significado biológico propuesto por los autores es que TSC2 permanece más capacitado para frenar a Rheb y, por lo tanto, a mTORC1. REDD1 y PP2A fueron co-inmunoprecipitados con AKT en fibroblastos normales, pero no en fibroblastos carentes de REDD1. Además, la unión de REDD1 tanto con AKT como con PP2A fue necesaria para reprimir la señal dirigida a mTORC1.El resumen no reporta valores numéricos de las variaciones observadas, valores P o tamaños del efecto. Tampoco reporta medidas de la estabilidad proteica, de la ubiquitinación o de la degradación de REDD1. Por lo tanto, el resultado documentado por el material disponible se refiere a la represión de mTORC1 a través de AKT, no a la regulación de la estabilidad de REDD1 por parte de mTOR.

5. INTERPRETACIÓN

Para una célula, el resultado sugiere un sistema de atención: cuando REDD1 está presente, hace menos eficaz una de las señales que favorecen el crecimiento y la síntesis de nuevas proteínas. El detalle molecular es REDD1 PP2A desfosforilación de AKT en Thr308 menor fosforilación de TSC2 menor activación de Rheb menor señal de mTORC1. Esta secuencia es coherente con un freno regulador, no con un bloqueo absoluto y permanente de la respuesta insulínica.El paso directamente documentado por el estudio analizado es, por tanto, la represión de mTORC1 por parte de REDD1 a través de PP2A y AKT. El párrafo del libro contiene también un paso diferente, es decir,

que mTOR modula la estabilidad y la degradación de REDD1. Dicho paso no es verificable en el resumen (abstract) del estudio original, pero ha sido evaluado a través de evidencias independientes. La distinción es importante: un circuito biológico puede estar compuesto por múltiples relaciones reales, sin que una sola publicación las demuestre todas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La confirmación más directa de la frase del libro sobre la estabilidad proteica proviene de un estudio celular independiente de Tan y Hagen. En células cultivadas, la inhibición de mTORC1 con rapamicina o PP242 redujo la estabilidad y la abundancia de REDD1; por el contrario, la activación de mTORC1 aumentó los niveles de REDD1. Los autores propusieron un circuito de retroalimentación en el cual mTORC1 activo limita la degradación proteasomal de REDD1. Esto confirma directamente la idea de que mTORC1 puede contribuir a regular la estabilidad de REDD1, aunque no demuestra qué consecuencias tiene el circuito en el organismo humano [1].Un segundo estudio independiente verificó el segmento funcional REDD1 TSC1/TSC2 mTOR. En fibroblastos murinos y líneas celulares con REDD1 inducible, REDD1 fue necesario para reducir la fosforilación de S6K y 4E-BP1, dos dianas de mTORC1 que reflejan una menor señal de crecimiento. El efecto requería TSC2 y se veía obstaculizado por la sobreexpresión de Rheb; la inducción de REDD1 también redujo el tamaño celular medio. El estudio confirma, por tanto, que REDD1 actúa en el circuito TSC-Rheb-mTOR, pero sigue siendo una prueba experimental celular [2].El contexto insulínico descrito en el párrafo está respaldado por un estudio en adipocitos murinos y humanos. La insulina aumentó la expresión de REDD1 a través de HIF-1α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, factor de transcripción activado en respuesta a condiciones de reducida disponibilidad de oxígeno y a otros estímulos). El silenciamiento de HIF-1α o su inhibición impidieron el aumento de REDD1 inducido por la insulina. Este resultado es coherente con una contrarregulación celular de la señal anabólica, pero no demuestra que dicha respuesta sea necesariamente dañina o responsable de diabetes en el ser humano [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un trabajo independiente confirma que REDD1 es una proteína muy inestable y que su degradación modifica la señal de mTORC1, pero propone un mecanismo parcialmente diferente. En varias líneas celulares, Katiyar y sus colegas atribuyeron la degradación de REDD1 a un complejo de ubiquitinación que incluye CUL4A-DDB1, con una semivida estimada de unos 5–7 minutos tras la inducción hipóxica. El estudio de Tan y Hagen, por el contrario, no detectó un papel de CUL4A en la regulación observada de la estabilidad de REDD1 [4].Esta diferencia no niega que REDD1 esté regulada mediante degradación proteica ni que mTORC1 pueda influir en su estabilidad. Sin embargo, indica que el detalle molecular puede depender de la línea celular, del tipo de estrés y de las condiciones experimentales. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto a la dirección general del circuito mTORC1-REDD1; 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 evaluar la narrativa específica 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	Fibroblastos embrionarios murinos normales y carentes de REDD1	REDD1 favorece la PP2A, reduce la fosforilación de AKT en Thr308 y reprime la señal hacia mTORC1.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular	Líneas celulares cultivadas	La inhibición de mTORC1 reduce la estabilidad de REDD1; la activación de mTORC1 aumenta sus niveles.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y genético	Fibroblastos murinos y líneas con REDD1 inducible	REDD1 requiere TSC2 para reducir las señales aguas abajo de mTORC1 y reduce el tamaño celular.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular	Adipocitos murinos 3T3-L1 y adipocitos humanos	La insulina aumenta REDD1 a través de HIF-1α.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[4]	Celular	Células HEK293, HCT-116, MCF-7 y U2OS	REDD1 se degrada rápidamente; se propone la participación de CUL4A-DDB1.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma clara que REDD1 puede reducir la señal de mTORC1 favoreciendo la desfosforilación de AKT por parte de PP2A. Este mecanismo está bien integrado en la cadena REDD1-TSC-Rheb-mTORC1 descrita en el párrafo. Sin embargo, la afirmación específica sobre la estabilidad y la degradación de REDD1 no se menciona en el único resumen (abstract) disponible del estudio original.Las evidencias independientes confirman que mTORC1 puede influir en la estabilidad de REDD1 y que REDD1 actúa como regulador de mTORC1 en condiciones de estrés o estímulo insulínico. La confirmación es, sobre todo, mecanicista y celular. El vínculo con la resistencia a la insulina y la enfermedad metabólica en humanos sigue siendo plausible, pero requiere validación clínica directa y no puede deducirse automáticamente de los experimentos celulares.

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] **mTORC1 Dependent Regulation of REDD1 Protein Stability**
Tan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063970

[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, an inhibitor of mTOR signalling, is regulated by the CUL4A–DDB1 ubiquitin ligase**
Katiyar et al., 2009
The EMBO Reports
DOI: https://doi.org/10.1038/embor.2009.93

[4] **Insulin Induces REDD1 Expression through Hypoxia-inducible Factor 1 Activation in Adipocytes**
Regazzetti et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M109.047688