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

ORIGINAL RESEARCH

Regulación de la función de mTOR en respuesta a la hipoxia por parte de REDD1 y del complejo supresor de tumores TSC1/TSC2 - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

La publicación analizada estudió cómo las células reducen la actividad de mTOR cuando el oxígeno es escaso. Los autores observaron que esta respuesta requiere REDD1, un gen inducido por la hipoxia, y el complejo TSC1/TSC2, un sistema que actúa como freno del crecimiento celular. Cuando REDD1 o TSC1/TSC2 estaban alterados, disminuía la capacidad de la hipoxia para reducir las señales controladas por mTOR.En el contexto de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye sobre todo a la narrativa según la cual REDD1 conecta el estrés por la escasa disponibilidad de oxígeno con el complejo TSC1/TSC2 y la reducción de la actividad de mTORC1. Estudios posteriores confirman este eje en células y fibroblastos, aclarando mecanismos que involucran a TSC2, AKT y la proteína PP2A. Sin embargo, otras investigaciones muestran que en el hígado la hipoxia puede inhibir mTORC1 incluso sin REDD1 y TSC1/TSC2. Por lo tanto, la relación está bien respaldada como mecanismo celular, pero no es universal entre tejidos ni está demostrada como explicación clínica general de la resistencia a la insulina.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24307317

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, es decir, una disponibilidad reducida de oxígeno, logra ralentizar mTOR, una proteína que coordina la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. La hipótesis evaluada era que esta respuesta no dependía únicamente de la escasez de energía, sino que requería REDD1 y el complejo TSC1/TSC2. Este complejo puede describirse como un freno molecular: cuando está activo, reduce la señal que conduce a la activación de mTORC1.La pertinencia respecto a los párrafos 4.10 y 21.9 es directa: la investigación objeto del artículo documenta el segmento hipoxia aumento de REDD1 dependencia de TSC1/TSC2 reducción de la actividad de mTORC1. Para el párrafo 4.6, en cambio, respalda el papel general de mTOR como integrador de señales de estrés y crecimiento, pero no estudia de forma directa mTORC2 ni demuestra que mTORC2 fosforile AKT. El estudio no puede demostrar que este circuito cause resistencia a la insulina en humanos, ni que toda forma de estrés celular utilice necesariamente REDD1.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen. El estudio utilizó experimentos celulares en los que se simuló la hipoxia y se compararon células con el complejo TSC1/TSC2 funcional con células carentes de TSC1 o TSC2. Además, se alteró experimentalmente la expresión de REDD1 y la actividad de algunas proteínas implicadas en la respuesta a la disponibilidad energética, incluidas AMPK y LKB1.La actividad de mTOR se evaluó mediante la fosforilación de S6K y 4E-BP1. La fosforilación es la adición de un pequeño grupo químico a una proteína y, a menudo, modifica su actividad; en este caso, una reducción de la fosforilación de S6K y 4E-BP1 se utilizó como indicador de una menor actividad de mTORC1. Los autores también evaluaron la proliferación celular en condiciones de hipoxia. El número de experimentos, las líneas celulares empleadas, la duración de la hipoxia, el porcentaje de oxígeno, los criterios de exclusión, los detalles de los análisis estadísticos y los valores numéricos completos no se incluyen en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que la hipoxia redujo la actividad de mTOR solo cuando estaban presentes tanto REDD1 como el complejo TSC1/TSC2. La pérdida de TSC1 o TSC2 bloqueó el efecto inhibitorio de la hipoxia sobre las dianas S6K y 4E-BP1. En términos sencillos, sin este sistema de frenado, la célula seguía manteniendo más activas las señales normalmente asociadas a la producción de proteínas y al crecimiento.Asimismo, la interrupción de REDD1 impidió la reducción de la actividad de mTOR provocada por la hipoxia. Por el contrario, el aumento experimental de REDD1 resultó suficiente para disminuir la fosforilación de S6K, pero solo si TSC1/TSC2 funcionaba correctamente. Este dato sitúa a REDD1 por encima del complejo TSC1/TSC2 en la respuesta observada.Los autores también informaron que, en condiciones de hipoxia, las células deficientes en TSC2 mantenían una proliferación anormalmente elevada. También observaron una acumulación anómala del factor inducible por hipoxia, HIF, cuando el complejo TSC1/TSC2 estaba inactivo. El estudio distinguió esta vía de la respuesta a la depleción energética: la inhibición de mTOR inducida por la hipoxia no requería AMPK ni LKB1. El resumen no reporta porcentajes, valores P, intervalos de confianza o tamaños del efecto; por lo tanto, dichos datos no están disponibles para una evaluación cuantitativa.

5. INTERPRETACIÓN

Para una célula que recibe poco oxígeno, continuar creciendo y produciendo proteínas puede aumentar el consumo de recursos. Los resultados indican que REDD1 contribuye a activar un freno adaptativo, TSC1/TSC2, que reduce la actividad de mTORC1. Este es el paso científico efectivamente documentado y explica por qué la publicación ha sido citada en los párrafos dedicados a la relación
REDD1–TSC1/TSC2–mTOR.Sin embargo, el resultado no equivale a demostrar que REDD1 “active” directamente a TSC1/TSC2 mediante un contacto físico. El estudio muestra una dependencia funcional: sin TSC1/TSC2, REDD1 no logra reducir la señal medida en S6K. Las investigaciones posteriores han propuesto mecanismos más detallados, incluida la modulación de la interacción entre TSC2 y las proteínas 14-3-3 o la reducción de la activación de

AKT.La publicación no demuestra directamente que REDD1 cause una disfunción metabólica persistente, pérdida muscular o resistencia a la insulina clínica. Además, no analiza mTORC2. Su contribución a la narrativa del libro se refiere principalmente a mTORC1 y a la adaptación celular a la hipoxia.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación experimental cercana proviene de DeYoung y sus colegas, quienes estudiaron fibroblastos embrionarios murinos, células U2OS y modelos murinos. En hipoxia, REDD1 favoreció la disociación de TSC2 de las proteínas 14-3-3, proteínas reguladoras que pueden mantener a otras proteínas en una configuración menos activa. La pérdida de REDD1 impidió tanto esta disociación como la reducción de la fosforilación de S6K1. El aumento experimental de REDD1 también contrarrestó la activación de mTORC1 inducida por la insulina. Esto confirma directamente el pasaje del libro según el cual REDD1 favorece la acción del complejo TSC1/TSC2 y reduce mTORC1, pero sigue siendo una evidencia principalmente celular y animal [1].Un segundo estudio ha delineado una posible vía alternativa o complementaria. Dennis y sus colegas utilizaron fibroblastos embrionarios murinos carentes de REDD1 y una línea celular con REDD1 inducible. REDD1 aumentó la asociación de la fosfatasa PP2A con AKT y redujo la fosforilación de AKT en el sitio Thr308. Dado que AKT normalmente inactiva TSC2 a través de la fosforilación, la reducción de AKT favoreció un mayor freno ejercido por TSC2 sobre mTORC1. El resultado respalda la dirección descrita en el libro, REDD1 hacia una menor actividad de mTORC1, pero precisa que el vínculo también puede pasar por la modulación de AKT y no solo por un mecanismo único sobre TSC2 [2].Estas evidencias convergen en el significado biológico principal: cuando REDD1 aumenta en condiciones particulares de estrés, disminuyen las señales de mTORC1 que sostienen la síntesis proteica y el crecimiento celular. Sin embargo, los datos disponibles no permiten trasladar automáticamente esta secuencia a todos los tejidos humanos ni considerarla una causa demostrada de insulinorresistencia clínica.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Se ha identificado una evidencia directamente pertinente que limita la generalización del mecanismo. Wolff y sus colegas compararon fibroblastos, timocitos y células hepáticas primarias de ratón sometidas a hipoxia. En los fibroblastos y los timocitos, la pérdida de REDD1 comprometió la reducción de mTORC1 inducida por la hipoxia, en coherencia con el estudio original. En los hepatocitos, sin embargo, la hipoxia continuó inhibiendo mTORC1 incluso en ausencia de REDD1 o TSC1/TSC2.En las células hepáticas, la respuesta resultó ser más dependiente de LKB1, AMPK y raptor, un componente del complejo mTORC1. Esta observación no contradice el circuito REDD1–TSC1/TSC2 en los modelos en los que se ha demostrado, pero muestra que la hipoxia puede utilizar vías diferentes según el tipo celular. En consecuencia, no es correcto presentar a REDD1 como el único interruptor universal de mTORC1 en todos los tejidos [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes que confirman o delimitan su significado.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Células con alteraciones de REDD1, TSC1 o TSC2; detalles no incluidos en el resumen disponible	La hipoxia requiere REDD1 y TSC1/TSC2 para reducir las señales S6K y 4E-BP1 asociadas a mTORC1	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y animal experimental	Fibroblastos embrionarios murinos, células U2OS y modelo murino	REDD1 favorece la disociación TSC2/14-3-3 y reduce la fosforilación de S6K1 en respuesta a la hipoxia	confirmación directa	moderada
[2]	Celular experimental	Fibroblastos embrionarios murinos deficientes en REDD1 y línea con REDD1 inducible	REDD1 favorece la desfosforilación de AKT por parte de PP2A, reduciendo la señal hacia mTORC1	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular y animal experimental	Fibroblastos, timocitos y hepatocitos primarios de ratón	En los hepatocitos, la hipoxia inhibe mTORC1 incluso sin REDD1 y TSC1/TSC2	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que, en modelos celulares específicos sometidos a hipoxia, REDD1 y el complejo TSC1/TSC2 son necesarios para reducir la actividad de mTORC1. Este es el núcleo científico por el cual la publicación es pertinente para los párrafos del libro dedicados a REDD1 y mTOR.Las investigaciones independientes confirman que REDD1 puede reducir la señal de mTORC1 a través de la regulación de TSC2 y de AKT. El marco está bien respaldado a nivel mecanístico. Sin embargo, sigue siendo necesario distinguir la adaptación celular aguda a la hipoxia de las consecuencias clínicas crónicas: el mecanismo no es universal entre tejidos y no demuestra por sí solo que REDD1 cause resistencia a la insulina 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] **Hypoxia regulates TSC1/2–mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14–3–3 shuttling**
DeYoung et al., 2008
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1617608

[2] **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

[3] **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