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

ORIGINAL RESEARCH

Vía de señalización activada por la insulina y translocación de GLUT4 a la membrana en cardiomiocitos derivados de hiPSC: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas respondían a la insulina de manera similar a las células cardíacas maduras. Tras una estimulación de 30 minutos, la insulina aumentó la fosforilación de AKT y AS160 e incrementó la presencia de GLUT4 en la fracción de membrana, sin modificar significativamente la cantidad total de GLUT4. El resultado indica, por tanto, un desplazamiento intracelular del transportador, no una nueva producción del mismo.En la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye a la explicación de que la cantidad de GLUT4 expuesta en la membrana, más que la cantidad celular total, es el dato relevante para la entrada de glucosa. Estudios independientes en adipocitos, músculo y cardiomiocitos adultos respaldan el papel del eje AKT-AS160-GLUT4. Sin embargo, un estudio previo en otros cardiomiocitos derivados de células madre no observó una respuesta insulínica funcional, lo que indica que el fenómeno depende también de la maduración y de la línea celular utilizada.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24300224

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 los cardiomiocitos obtenidos a partir de células madre pluripotentes inducidas humanas, llamados hiPSC-CM, poseían una respuesta insulínica capaz de movilizar GLUT4. GLUT4 es un transportador: una proteína que permite que la glucosa atraviese la membrana celular. En las células sensibles a la insulina, el transportador se almacena en gran medida en compartimentos internos y se traslada a la superficie cuando llega la señal hormonal.La hipótesis era que la insulina activaba la secuencia AKT-AS160 y producía un aumento de GLUT4 en la membrana plasmática. AKT es una proteína que transmite señales dentro de la célula. AS160, también llamada TBC1D4, es una proteína que regula el tráfico de las vesículas que contienen GLUT4. El trabajo es pertinente al apartado 4.4 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, porque documenta directamente que la cantidad total de GLUT4 puede permanecer invariable mientras que la proporción localizada en la membrana aumenta.El estudio demuestra una respuesta molecular y de localización de GLUT4 en un modelo celular humano cultivado en laboratorio. No mide directamente la entrada de glucosa, no demuestra que todas las líneas de hiPSC-CM respondan de la misma manera y no puede establecer cómo ocurre el fenómeno en el corazón humano íntegro.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los investigadores utilizaron una única línea de células madre pluripotentes inducidas humanas, UKBio15-B, obtenida de donantes sanos y diferenciada en cardiomiocitos. Las células comenzaron a contraerse espontáneamente alrededor del octavo día de diferenciación. Entre el undécimo y el decimocuarto día, se mantuvieron en un medio que contenía lactato como única fuente de energía, un procedimiento empleado para enriquecer la preparación en cardiomiocitos.En el decimocuarto día, una parte de las células se expuso a insulina a una concentración de 100 nM durante 30 minutos; las células no tratadas constituyeron el grupo de control. Los autores realizaron un Western blot, una técnica que mide proteínas específicas, tanto en los lisados celulares totales como en las fracciones de membrana separadas mediante centrifugación. Midieron la AKT fosforilada en Ser473, la AS160 fosforilada en Thr642, GLUT4 y GLUT1. La fosforilación es una modificación química a menudo asociada con la activación o la regulación de una proteína.La localización de GLUT4 se evaluó además mediante inmunofluorescencia, una técnica que hace visibles las proteínas marcadas con señales fluorescentes. Los datos de Western blot se derivaron de tres experimentos independientes. El análisis de inmunofluorescencia incluyó 34 células positivas para alfa-actinina para cada condición. Los datos se expresaron como media ± error estándar de la media y se analizaron con la prueba t no apareada o el análisis de varianza. No se informa sobre réplicas biológicas provenientes de diferentes líneas celulares o donantes, más allá del uso exclusivo de la línea UKBio15-B.

4. RESULTADOS

La insulina activó señales celulares compatibles con el inicio del tráfico de GLUT4. Tras el tratamiento, la relación entre AKT fosforilada y AKT total aumentó de 100,00 en el control a 136,86 ± 9,80 en las células tratadas. La relación entre AS160 fosforilada y AS160 total también aumentó, de 100,00 a 137,93 ± 8,12. Los autores reportan significación estadística con $p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente. Estos datos indican un aumento relativo de la forma fosforilada de ambas proteínas, no un aumento de su cantidad total.El resultado más relevante para el libro se refiere a GLUT4. En los lisados celulares totales, la insulina no determinó un aumento detectable de GLUT4: el valor normalizado fue de 100,00 en el control y 97,33 ± 14,33 tras la administración de insulina. GLUT1, un transportador principalmente independiente de la insulina, tampoco cambió de forma significativa. Este dato sugiere que la insulina no indujo una mayor producción global de GLUT4 en un intervalo de 30 minutos.La situación fue distinta al analizar la fracción de membrana. Aquí, GLUT4 aumentó de 100,00 en el control a 150,34 ± 5,49 tras la insulina, con $p < 0,05$. GLUT1 permaneció sustancialmente estable, pasando de 57,26 ± 14,42 a 61,04 ± 17,60. La inmunofluorescencia mostró un aumento de la señal periférica atribuida a GLUT4, de 1,00 ± 0,13 a 2,31 ± 0,28 veces respecto al control, con $p < 0,001$.El significado práctico es que GLUT4 parece haberse redistribuido desde las

reservas internas hacia la superficie celular. La comparación entre el lisado total y la fracción de membrana demuestra por qué la cantidad global de una proteína no permite deducir automáticamente su ubicación ni su disponibilidad funcional en la membrana.

5. INTERPRETACIÓN

La publicación describe un segmento preciso de la respuesta insulínica: la insulina aumenta la fosforilación de AKT y AS160 y, en el mismo modelo celular, aumenta la cantidad de GLUT4 detectada en la membrana. En términos divulgativos, la señal de la insulina no parece haber producido nuevas "puertas" para la glucosa; parece, en cambio, haber desplazado hacia el exterior puertas que ya estaban presentes en la célula.El segmento respaldado por el estudio es, por tanto: insulina AKT y AS160 fosforiladas mayor presencia de GLUT4 en la membrana. Esta secuencia es coherente con el papel conocido de AS160 en el control de las proteínas Rab, reguladoras del movimiento y de la fusión de las vesículas. Sin embargo, el diseño experimental no demuestra por sí solo que AKT o AS160 sean indispensables para el aumento de GLUT4 observado, ya que no se emplearon inhibidores selectivos, mutaciones de AS160 u otros experimentos de bloqueo causal.El estudio tampoco mide directamente la absorción de glucosa. Es biológicamente plausible que una mayor cantidad de GLUT4 en la membrana favorezca la entrada de glucosa, pero dicha consecuencia funcional requiere una medición específica. La principal utilidad del trabajo es, por tanto, metodológica y mecanística: muestra que, para estudiar la translocación, el análisis de las fracciones de membrana es más informativo que la medición de GLUT4 en el lisado total.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

El primer paso de la narración del libro, es decir, la conexión entre la fosforilación de AS160 y la translocación de GLUT4, está respaldado por un experimento independiente en adipocitos murinos 3T3-L1. Sano y sus colegas identificaron sitios de fosforilación de AS160 aumentados por la insulina y demostraron que las mutaciones que impedían dicha fosforilación reducían marcadamente la translocación de GLUT4 mediada por insulina. Cuando se inactivaba también la función GAP de AS160, el efecto inhibitorio del mutante desaparecía. Este es un dato causal en un modelo celular: respalda el papel de AS160 como vínculo funcional entre AKT y el tráfico de GLUT4, pero no es una demostración directa en cardiomiocitos humanos [1].Un segundo estudio profundizó en el mismo mecanismo en células adiposas y en sistemas celulares que expresan el receptor de insulina. La fosforilación de TBC1D4/AS160 resultó necesaria para que GLUT4 alcanzara la membrana; por el contrario, la sola disociación de AS160 de las membranas no pareció ser suficiente. El trabajo refuerza la idea de que la señal importante no es la cantidad total de GLUT4, sino el control regulado de su tráfico y de su exposición en la superficie celular [2].La confirmación más cercana al tejido estudiado proviene de cardiomiocitos ventriculares adultos aislados de rata. En este modelo, la insulina aumentó aproximadamente ocho veces la cantidad de GLUT4 en la fracción de membrana plasmática, acompañándose de una reducción del 60-65% en la fracción de membranas intracelulares. El diseño documenta, por tanto, directamente una redistribución subcelular de GLUT4 en el corazón: aumenta la proporción en la superficie mientras disminuye la de las reservas internas. Aunque se trata de un modelo animal y no humano, este resultado es particularmente coherente con la interpretación del trabajo analizado [3].En su conjunto, estas publicaciones independientes forman una cadena convergente. Los estudios en adipocitos aclaran el papel causal de la fosforilación de AS160 en el tráfico de GLUT4; el estudio en cardiomiocitos adultos demuestra que la insulina puede efectivamente desplazar GLUT4 hacia la membrana en el tejido cardíaco. El trabajo analizado sitúa esta respuesta en un modelo de cardiomiocitos humanos derivados de células madre, con una demostración aún preliminar por estar basada en una sola línea celular y en pocos experimentos independientes.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una evidencia directamente pertinente pero discordante se refiere a otros cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas. Bowman y sus colegas estudiaron células procedentes de dos proveedores comerciales y observaron que la insulina activaba AKT, pero no aumentaba

significativamente la entrada de glucosa. En esas células, GLUT4 era mucho menos abundante en comparación con los cardiomiocitos adultos, mientras que GLUT1 era más elevado [4].Este resultado no contradice el mecanismo general AKT-AS160-GLUT4. Más bien, demuestra que la presencia de señales insulínicas corriente arriba, como la AKT fosforilada, no garantiza necesariamente una respuesta funcional completa si GLUT4 es escaso o si la maduración metabólica de las células es incompleta. Las diferencias pueden depender de la línea celular, el protocolo de diferenciación, la duración de la maduración, las condiciones de cultivo y el método utilizado para medir la respuesta.El contraste entre los dos estudios sobre hiPSC-CM impone, por tanto, prudencia. La publicación objeto de la Revisión de las pruebas demuestra que una preparación celular específica puede mostrar translocación de GLUT4 tras la administración de insulina; no establece que este comportamiento sea universal en todos los cardiomiocitos derivados de células madre ni que equivalga plenamente al fenotipo metabólico del cardiomiocito adulto.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el resultado observado en el estudio original de las publicaciones independientes que confirman o delimitan la 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 experimental	Una línea de hiPSC-CM humanas	La insulina aumenta la fosforilación de AKT y AS160 y aumenta GLUT4 en la fracción de membrana, no en el lisado total.	confirmación directa	preliminar
[1]	Celular con manipulación genética	Adipocitos murinos 3T3-L1	Las mutaciones no fosforilables de AS160 reducen marcadamente la translocación de GLUT4 mediada por insulina.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular molecular	Adipocitos y células con receptor de insulina	La fosforilación de AS160/TBC1D4 es necesaria para la translocación de GLUT4 a la membrana.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular animal	Cardiomiocitos ventriculares adultos aislados de rata	La insulina y la contracción aumentan GLUT4 en la membrana plasmática y lo reducen en las membranas intracelulares.	confirmación directa	moderada

[4]	Celular experimental	hiPSC-CM humanas de dos fuentes comerciales	AKT responde a la insulina, pero GLUT4 es escaso y no se observa un aumento significativo en la captación de glucosa.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que, en una línea específica de cardiomiocitos humanos derivados de células madre, la insulina aumenta la presencia de GLUT4 en la membrana sin incrementar su cantidad celular total. Este dato es coherente con el papel del eje AKT-AS160-GLUT4 en el control del tráfico intracelular.Las evidencias independientes hacen que el mecanismo biológico esté bastante bien respaldado, especialmente en lo que respecta al vínculo entre la fosforilación de AS160 y la translocación de GLUT4. En los cardiomiocitos, la redistribución hacia la membrana está documentada en modelos animales adultos. Sin embargo, queda por validar de forma más extensa si todas las preparaciones de hiPSC-CM humanas muestran una respuesta insulínica completa y un aumento efectivo de la captación de glucosa.

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] **Insulin-stimulated Phosphorylation of a Rab GTPase-activating Protein Regulates GLUT4 Translocation**
Sano et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.C300063200

[2] **Regulation of Glucose Transporter 4 Translocation by the Rab Guanosine Triphosphatase-Activating Protein AS160/TBC1D4: Role of Phosphorylation and Membrane Association**
Stöckli et al., 2008
Molecular Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/me.2008-0111

[3] **Contraction-induced translocation of the glucose transporter Glut4 in isolated ventricular cardiomyocytes**
Kolter et al., 1992
Biochemical and Biophysical Research Communications
DOI: https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)92333-S

[4] **GLUT4 expression and glucose transport in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes**
Bowman et al., 2019
PLOS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217885