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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die Hemmung der Histon-Deacetylase überwindet die Rapamycin-Resistenz bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom durch Blockierung der Akt-Signalübertragung über mTORC2 – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, warum Rapamycin, ein Medikament, das den mTORC1-Komplex hemmt, bei Modellen des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms nur eine begrenzte zytotoxische Wirkung zeigt. In Zelllinien und Primärtumoren hemmte das Medikament zwar mTORC1-Ziele, erhöhte jedoch gleichzeitig die Phosphorylierung von AKT, eine chemische Modifikation, die zur vollen Aktivität dieses Zellüberlebensproteins beiträgt. Die Experimente brachten diese Reaktion mit mTORC2 und dessen essenziellem Protein Rictor in Verbindung.Die Forschung ist für Abschnitt 4.11 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie ein experimentelles Beispiel dokumentiert, bei dem die selektive Blockade von mTORC1 eine kompensatorische Reaktion auslösen kann, die mit dem Zellüberleben assoziiert ist. Der Histon-Deacetylase-Inhibitor LBH589 verhinderte die Aktivierung von AKT und überwand die Resistenz gegen Rapamycin im untersuchten Modell. Unabhängige Untersuchungen bestätigen, dass die Hemmung von mTORC1 AKT über Feedback-Schleifen erhöhen kann und dass die Blockade beider Komplexe bei einigen lymphatischen Modellen wirksamer sein kann. Der Mechanismus hängt jedoch vom Zelltyp, der Expositionsdauer und dem Medikament ab; er belegt keinen klinischen Nutzen beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366873

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob die begrenzte Wirkung von Rapamycin bei Zellen des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms von der Aktivierung alternativer Überlebenssignale abhängt. Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass die Blockade von mTORC1, dem mTOR-Komplex, der vor allem die Proteinsynthese und das Zellwachstum unterstützt, die Aktivierung von AKT über mTORC2 auslösen könnte – den zweiten mTOR-Komplex, der zur Regulierung von AKT beiträgt.Der entscheidende Punkt für den Buchabschnitt ist nicht, dass Rapamycin in jedem Kontext unwirksam ist oder dass jeder Tumor gleich reagiert. Die Studie dokumentiert stattdessen einen spezifischen Teil der Signalkette: In den untersuchten Lymphomzellen ging die Hemmung von mTORC1 durch Rapamycin mit einem Anstieg der von mTORC2 abhängigen Phosphorylierung von AKT einher. Als LBH589, ein Histon-Deacetylase-Inhibitor, hinzugefügt wurde, konnte diese Anpassung blockiert und die antitumorale Wirkung verstärkt werden.Es handelt sich hierbei um eine präklinische Forschung. Sie kann daher zwar kausale Zusammenhänge in experimentell behandelten Zellen und Tumorproben aufzeigen, jedoch nicht belegen, dass die Wirkstoffkombination das Überleben, die Lebensqualität oder das klinische Ansprechen bei Menschen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom verbessert.

3. MATERIAL UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Dem vorliegenden Abstract zufolge verwendeten die Autoren Zelllinien des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms sowie Primärtumoren. Die Anzahl der Zelllinien, die Anzahl der Primärproben, die Auswahlkriterien, der Zeitraum der Probenentnahme sowie die klinischen Merkmale der Patienten sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.Rapamycin wurde eingesetzt, um mTORC1 zu hemmen. Die Autoren bewerteten die Zytotoxizität, also die Fähigkeit der Behandlung, Tumorzellen zu schädigen oder abzutöten, sowie die Aktivität des molekularen Signalwegs anhand phosphorylierter Proteine. Die Phosphorylierung ist die Anfügung einer Phosphatgruppe an ein Protein; in diesem Fall diente sie als Indikator für die Aktivität von mTORC1, mTORC2 und AKT. Zudem wurden Rictor, ein Bestandteil von mTORC2, und Raptor, ein Bestandteil von mTORC1, experimentell mittels genetischem Knockdown – also der gezielten Verringerung der Genexpression – reduziert.Um zu prüfen, ob eine kompensatorische Reaktion verhindert werden kann, wurde LBH589 hinzugefügt. Die Autoren untersuchten zudem die mögliche Rolle der Phosphatase PP1, eines Enzyms, das Phosphatgruppen von Proteinen entfernen kann, sowie von HDAC3, einer Histon-Deacetylase. Dosierungen, Expositionszeiten, Details zu den Labortechniken, Endpunktkriterien und statistische Methoden sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das anfängliche Ergebnis war, dass Rapamycin mTORC1 sowohl in den Zelllinien als auch in den untersuchten Primärtumoren hemmte, jedoch nur eine minimale Zytotoxizität aufwies. Einfach ausgedrückt: Das Medikament blockierte einen Teil des Netzwerks, das das Wachstum und die Proteinsynthese fördert, ohne jedoch die Lymphomzellen im experimentellen Modell in relevantem Maße zu eliminieren. Quantitative Werte, Prozentsätze der Zellviabilität und P-Werte sind im verfügbaren Abstract nicht aufgeführt.Parallel zur Blockade von mTORC1 erhöhte Rapamycin die Aktivierung von eIF4E und AKT. eIF4E ist ein Protein, das an der Einleitung der Proteinsynthese beteiligt ist; AKT ist eine Kinase, also ein Protein, das zahlreiche zelluläre Signale im Zusammenhang mit Stoffwechsel, Wachstum und Überleben reguliert. Die für die Darstellung im Buch relevanteste Erkenntnis ist, dass die durch Rapamycin induzierte Phosphorylierung von AKT durch den Knockdown von Rictor reduziert wurde, nicht jedoch durch den Knockdown von Raptor. Dies deutet darauf hin, dass die AKT-Reaktion in den untersuchten Zellen mTORC2 erforderte und keine direkte Folge der Aufrechterhaltung von mTORC1 war.Die Zugabe von LBH589 überwand die Resistenz gegen Rapamycin, indem sie die Aktivierung von AKT blockierte. Die Experimente stützten zudem die Beteiligung von PP1 an der durch LBH589 induzierten Verringerung der AKT-Phosphorylierung; der Knockdown von HDAC3 reproduzierte diesen Effekt. Das Abstract interpretiert diese Ergebnisse als Beleg für einen Mechanismus, bei dem die Hemmung

der Histondeacetylasen die Aktivierung von mTORC2 und AKT behindert. Im verfügbaren Abstract sind keine vollständigen numerischen Daten zu pharmakologischer Synergie, Apoptose oder Dosisvergleichen enthalten.

5. INTERPRETATION

Für eine Tumorzelle kann die Blockierung von mTORC1 bedeuten, dass Programme zur Proteinproduktion und zum Wachstum gedrosselt werden. Die Zelle kann jedoch alternative Signalwege aktivieren, um ihr Überleben zu sichern. In der analysierten Studie stellt der Anstieg der AKT-Phosphorylierung nach der Gabe von Rapamycin genau diese adaptive Reaktion dar: Während ein Zweig von mTOR gehemmt wurde, blieb der mTORC2-AKT-Zweig aktiv oder wurde sogar noch aktiver.Der spezifisch dokumentierte Ablauf ist daher: bei Zellen des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms führt Rapamycin zur Hemmung von mTORC1 zu einem Anstieg der Rictor/mTORC2-abhängigen AKT-Phosphorylierung und damit zu einer geringeren zytotoxischen Wirksamkeit. LBH589 unterbrach diesen Ablauf, indem es die AKT-Phosphorylierung reduzierte und die Wirkung von Rapamycin verstärkte. Dies ist der genaue Grund, warum die Publikation mit dem Abschnitt 4.11 aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi übereinstimmt.Die kausale Schlussfolgerung ist innerhalb der untersuchten Zellen fundiert, da die Abhängigkeit von mTORC2 auch durch die Reduzierung von Rictor bestätigt wurde. Es bleiben jedoch wichtige Einschränkungen. Die Aktivierung von AKT nach der Hemmung von mTORC1 kann von verschiedenen Feedback-Schleifen abhängen; die Studie beweist nicht, dass derselbe Mechanismus in allen Lymphom-Subtypen oder bei Patienten vorherrscht. Zudem kann LBH589 zahlreiche Gene und Proteine beeinflussen, weshalb seine Wirkung nicht ausschließlich auf PP1 oder mTORC2 zurückgeführt werden kann.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung betrifft das allgemeine Prinzip der kompensatorischen Reaktion. O'Reilly und Kollegen untersuchten menschliche Tumorzelllinien und Tumorproben von Patienten, die mit dem Rapamycin-Analogon RAD001 behandelt wurden. Die Hemmung von mTOR führte zu einer erhöhten Expression von IRS-1, einem Protein, das Signale von Wachstumsfaktorrezeptoren überträgt, und aktivierte AKT. Die Hemmung des IGF-1R-Rezeptors verhinderte diese Aktivierung und erhöhte die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber der mTOR-Blockade. Die Studie bestätigt somit, dass die Hemmung von mTORC1 eine Feedback-Bremse lösen und AKT aktivieren kann; der zugrunde liegende Mechanismus stimmt zwar nicht zwingend mit dem im Lymphom identifizierten überein, aber die Richtung der Anpassung ist konsistent [1].Wan und Kollegen beobachteten ein ähnliches Ergebnis in Zelllinien und Xenotransplantaten von Rhabdomyosarkomen. Rapamycin sowie die experimentelle Reduktion von S6K1, einem nachgeschalteten Zielmolekül von mTORC1, erhöhten die Phosphorylierung von AKT. Die Blockade des IGF-1R-Rezeptors verhinderte den durch Rapamycin induzierten Anstieg von AKT; die Kombination aus mTOR- und IGF-1R-Hemmung führte zu einer stärkeren Reduktion des Zellwachstums und des Überlebens als die Einzelbehandlungen. Dies bestätigt, dass eine scheinbar selektive Blockade von mTORC1 Signale aktivieren kann, die der Antitumorwirkung entgegenwirken, zeigt aber auch, dass der kompensatorische Knotenpunkt ein vorgeschalteter Rezeptor und nicht nur mTORC2 sein kann [2].Ein Befund, der dem therapeutischen Aspekt der Thematik besonders nahekommt, stammt aus einer späteren Studie zu lymphatischen Neoplasien. Gupta und Kollegen verglichen Rapamycin mit OSI-027, einem mTOR-Kinase-Inhibitor, der sowohl mTORC1 als auch mTORC2 blockieren kann. In Zelllinien und klinischen Proben verschiedener lymphoider Neoplasien reduzierte OSI-027 die Proliferation und induzierte Apoptose, also den programmierten Zelltod, deutlicher als Rapamycin. Das Medikament reduzierte die Phosphorylierung der Zielmoleküle beider Komplexe und führte zur Regression von Mantelzell-Lymphom-Xenotransplantaten. Das Ergebnis stützt die Annahme, dass die gleichzeitige Blockade beider Komplexe einen Teil der Überlebenssignalwege ausschalten kann; allerdings betrifft dies nicht direkt das diffus großzellige

B-Zell-Lymphom und umfasst teilweise dieselben Autoren wie die ursprüngliche Studie, wenngleich unter Verwendung anderer Modelle und Daten [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die Reaktion von mTORC2 auf Rapamycin ist nicht einheitlich. Sarbassov und Kollegen haben gezeigt, dass eine längere Behandlung mit Rapamycin den Zusammenbau neuer mTORC2-Komplexe verhindern und die Phosphorylierung von AKT in vielen Zelltypen verringern kann. In diesem Kontext reduzierte Rapamycin also die durch mTORC2-AKT unterstützte Signalübertragung, anstatt sie zu erhöhen [4].Dieser Beleg widerspricht nicht der Beobachtung der in den Lymphomzellen analysierten Studie, schränkt jedoch deren Verallgemeinerbarkeit ein. Die Richtung des Effekts hängt zumindest vom Zelltyp, der Dauer der Exposition und dem Gleichgewicht zwischen Feedback-Schleifen und der Bildung neuer mTORC2-Komplexe ab. Folglich ist es nicht korrekt zu behaupten, dass Rapamycin AKT immer erhöht oder mTORC2 nach einer längeren Behandlung immer hemmt.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Review behandelten Studie und den unabhängigen Publikationen, die zur Bewertung der Darstellung im Buchkapitel herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär und primäre Tumorproben	Zelllinien und Primärtumoren des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms; Fallzahl im verfügbaren Material nicht angegeben	Rapamycin hemmte mTORC1, erhöhte jedoch die Rictor/mTORC2-abhängige Phosphorylierung von AKT; LBH589 blockierte diese	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und menschliche Tumorproben	Tumorlinien und Biopsien solider Tumoren, die mit RAD001 behandelt wurden	Die mTOR-Hemmung erhöhte IRS-1 und aktivierte AKT; die Blockade von IGF-1R verhinderte die AKT-Aktivierung	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und tierisch	Menschliche Rhabdomyosarkom-Linien, Xenotransplantate und zusätzliche Zellmodelle	Rapamycin erhöhte die Phosphorylierung von AKT über IGF-1R; die Doppelblockade reduzierte Wachstum und Überleben stärker	indirekte Bestätigung	moderat

[3]	Zellulär, klinische Proben und tierisch	Lymphoide Neoplasien, klinische Proben und Xenotransplantate des Mantelzelllymphoms	Die gemeinsame Hemmung von mTORC1 und mTORC2 reduzierte AKT und Proliferation und erhöhte die Apoptose im Vergleich zu Rapamycin	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Zellulär	Verschiedene Zelltypen	Anhaltende Rapamycin-Gabe verhinderte den Zusammenbau von mTORC2 und reduzierte die AKT-Signalübertragung in vielen Kontexten	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass in den untersuchten diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomzellen die Blockade von mTORC1 mit Rapamycin mit einem Anstieg der Phosphorylierung von AKT über mTORC2 einhergehen kann. Die Hemmung der Histon-Deacetylasen mit LBH589 verhinderte diese Anpassung und verstärkte die Antitumorwirkung in diesem Modell.Unabhängige Fachliteratur bestätigt, dass Feedback-Schleifen die Wirksamkeit von mTORC1-Inhibitoren einschränken können und dass die kombinierte Blockade von mTORC1 und mTORC2 in einigen Tumormodellen biologisch vielversprechend ist. Die Aussagekraft der Schlussfolgerung ist jedoch mechanistischer Natur: Die Reaktionen variieren je nach zellulärem Kontext und Behandlungsdauer. Daher sind spezifische klinische Validierungen erforderlich, bevor dieser Strategie ein nachgewiesener therapeutischer Nutzen bei Menschen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom zugeschrieben werden kann.

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. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **mTOR Inhibition Induces Upstream Receptor Tyrosine Kinase Signaling and Activates Akt**
O'Reilly et al., 2006
Cancer Research
DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2925

[2] **Rapamycin induces feedback activation of Akt signaling through an IGF-1R-dependent mechanism**
Wan et al., 2007
Oncogene
DOI: https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209990

[3] **Dual mTORC1/mTORC2 inhibition diminishes Akt activation and induces Puma-dependent apoptosis in lymphoid malignancies**
Gupta et al., 2012
Blood
DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-346601

[4] **Prolonged Rapamycin Treatment Inhibits mTORC2 Assembly and Akt/PKB**
Sarbassov et al., 2006
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.03.029