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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

# Langzeitbehandlung mit Rapamycin hemmt die Assemblierung von mTORC2 und Akt/PKB – Überprüfung der Evidenz

**D.ssa D. Iodice**[1]

1 Biologin, Italy

## 1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation untersuchte, ob Rapamycin, ein Medikament, das historisch als mTORC1-Inhibitor gilt, auch mTORC2 beeinflussen kann – den Proteinkomplex, der zur vollständigen Aktivierung von AKT beiträgt. Die Autoren berichteten, dass eine Langzeitbehandlung die Assemblierung neuer mTORC2-Komplexe reduziert und in vielen Zelltypen das AKT-Signal abschwächt. Sie beobachteten zudem, dass eine Rapamycin-resistente AKT-Variante die pro-apoptotischen und antitumorale Wirkungen des Medikaments in experimentellen Zellen abschwächte.Die Arbeit wird in „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi zitiert, um zwei zusammenhängende Punkte zu stützen: die Möglichkeit, dass eine längere Exposition gegenüber Rapamycin die Phosphorylierung von AKT über mTORC2 reduziert, sowie die potenzielle Relevanz dieses Phänomens für die antitumoralen und metabolischen Wirkungen. Unabhängige Studien bestätigen, dass der Verlust von mTORC2 die Insulinsignalisierung in vivo und in menschlichen Fettzellen beeinträchtigen kann. Andere Experimente zeigen jedoch, dass AKT in einigen Tumorzellen trotz der reduzierten mTORC2-Assemblierung aufgrund von Kompensationsmechanismen ansteigen kann. Die vorsichtigste Schlussfolgerung lautet daher, dass der Mechanismus biologisch fundiert ist, jedoch stark vom Zelltyp, der Dosis und der Dauer der Exposition abhängt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24366660

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 Rapamycin ausschließlich auf mTORC1 wirkt, den Komplex, der vor allem die Proteinsynthese reguliert, oder ob es im Laufe der Zeit auch mTORC2 beeinflussen kann. Letzterer ist ein Multiproteinkomplex, der zur Phosphorylierung von AKT/PKB beiträgt, einem Protein, das Signale für Überleben, Wachstum und Stoffwechsel integriert.Die untersuchte Hypothese war, dass eine längere Exposition gegenüber dem Medikament die Bildung von mTORC2 behindert. Dem verfügbaren Abstract zufolge würde diese Reduktion in vielen Zelltypen zu einem mTORC2-Spiegel führen, der nicht ausreicht, um das AKT-Signal aufrechtzuerhalten. Die Relevanz für „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft daher die Kette: längere Rapamycin-Gabe geringere mTORC2-Assemblierung verringerte AKT-Phosphorylierung.Die Studie kann einen molekularen und zellulären Effekt von Rapamycin in den untersuchten Modellen nachweisen. Sie kann jedoch nicht belegen, dass derselbe Effekt in allen Geweben, bei allen Neoplasien oder bei jeder mit Rapamycin behandelten Person auftritt. Sie beweist auch nicht, dass die Reduktion von AKT die einzige Ursache für die potenziellen antitumoralen oder metabolischen Wirkungen des Medikaments ist.

## 3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material enthält lediglich das Abstract der Publikation. Die Studie verglich das Verhalten von mTORC1 und mTORC2 unter einer Behandlung mit Rapamycin und bewertete das AKT/PKB-Signal. Die Autoren verwendeten zudem Zellen, die eine mutierte, Rapamycin-resistente Variante von AKT exprimierten, um zu überprüfen, ob die Aufrechterhaltung des AKT-Signals die zellulären Auswirkungen der Behandlung veränderte.Das detaillierte experimentelle Design, die Anzahl und die vollständige Identität der Zelltypen, die Wirkstoffkonzentrationen, die genaue Dauer der Behandlungen, die Laborverfahren, die statistischen Analysen, die numerischen Werte sowie die Ausschlusskriterien sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt. Es werden keine klinischen Nachbeobachtungen, menschlichen Teilnehmer oder therapeutischen Studien an Patienten berichtet.

## 4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass eine Langzeitbehandlung mit Rapamycin den Zusammenbau von mTORC2 gehemmt hat. Einfach ausgedrückt: Das Medikament hat nicht nur eine bereits vorhandene Aktivität des Komplexes verlangsamt, sondern die Bildung neuer funktioneller Komplexe behindert. In vielen Zelltypen hat dies mTORC2 unter das Niveau gesenkt, das für die Aufrechterhaltung der AKT/PKB-Signalübertragung erforderlich ist.AKT ist ein Protein, das Signale von Nährstoffen, Insulin und Wachstumsfaktoren empfängt. Seine Phosphorylierung, also die Anfügung einer Phosphatgruppe an regulatorischen Stellen, ist eine der Modifikationen, die seine volle Aktivität ermöglichen. Die Zusammenfassung berichtet daher von einer Verringerung des AKT-Signals nach längerer Exposition gegenüber Rapamycin, nennt jedoch keine Prozentsätze, genauen Zeiträume, P-Werte oder Konfidenzintervalle.Die Autoren beobachteten zudem, dass die pro-apoptotischen – also den programmierten Zelltod fördernden – und die tumorhemmenden Wirkungen von Rapamycin in Zellen mit einer Rapamycin-resistenten AKT-Variante abgeschwächt waren. Dieser Befund stützt die Interpretation, dass die Verringerung des AKT-Signals zu den im experimentellen Modell beobachteten Effekten beiträgt. Er erlaubt jedoch keine Quantifizierung, wie stark dieser Beitrag bei menschlichen Tumoren ins Gewicht fällt.

## 5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass Rapamycin bei langfristiger Verabreichung andere Folgen haben kann als erwartet. Zu Beginn betrifft der bekannteste Effekt mTORC1; bei längerer Exposition kann in einigen Modellen jedoch auch mTORC2 involviert sein. Da mTORC2 zur Aktivierung von AKT beiträgt, kann eine Beeinträchtigung seiner Integrität Signale schwächen, die das Zellüberleben und die Insulinantwort fördern.Der in der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, direkt dokumentierte Ablauf lautet: verlängerte Rapamycin-Gabe geringere Assemblierung von mTORC2 geringere Fähigkeit, das AKT-Signal

aufrechtzuerhalten. Dies erklärt, warum dieser Punkt in den Abschnitten des Buches behandelt wird, die sich mit dem Zusammenhang zwischen mTORC2 und AKT befassen. Die Hypothese, dass dieser Mechanismus zu den antitumorale Wirkungen beiträgt, ist mit dem zellulären Modell konsistent, erfordert jedoch Vorsicht: Der Effekt ist nicht zwangsläufig bei verschiedenen Tumorarten einheitlich.Die nachfolgende Literatur verdeutlicht zudem, warum es nicht korrekt ist, diesen Mechanismus als universelle Regel zu betrachten. mTORC2 ist wichtig für die Reifung und Stabilität von AKT [1]. Rapamycin kann jedoch gleichzeitig einige Bremsen oberhalb des PI3K-AKT-Signalwegs lösen, was in spezifischen Tumorzellen einen kompensatorischen Anstieg der AKT-Phosphorylierung ermöglichen kann [2].

## 6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE EVIDENZ

Eine besonders relevante Bestätigung für den metabolischen Abschnitt des Buches stammt aus einer experimentellen Studie an Mäusen. Die chronische Exposition gegenüber Rapamycin veränderte mTORC2 in vivo und wurde mit einer Verschlechterung der Glukosetoleranz und der Insulinwirkung in Verbindung gebracht. Die Autoren zeigten zudem, dass mTORC2 notwendig ist, damit Insulin die hepatische Glukoneogenese, also die Glukoseproduktion durch die Leber, unterdrücken kann. Das Ergebnis stützt die Aussage, dass ein lang anhaltender Funktionsverlust von mTORC2 das Insulinsignal über AKT reduzieren kann. Die Einschränkung besteht darin, dass es sich vorwiegend um ein Mausmodell handelt und nicht um den direkten Nachweis eines identischen klinischen Effekts bei allen Menschen [3].Eine zweite Studie untersuchte Adipozyten, also Fettgewebszellen, die aus subkutanen und omentalen Biopsien von Menschen gewonnen wurden. Bei einer therapeutischen Konzentration von 0,01 µM reduzierte Rapamycin die basale und die insulinestimulierte Glukoseaufnahme nach 15 Minuten oder 20 Stunden Kultivierung um 20–30 %. In den subkutanen Zellen verringerten sich auch die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 sowie die mTOR-RICTOR- und mTOR-SIN1-Interaktionen, was mit einer verminderten Bildung von mTORC2 vereinbar ist. Dies ist ein biologischer Befund, der der Darstellung im Buch sehr nahekommt, auch wenn es sich weiterhin um ein Ex-vivo-Experiment an isolierten Zellen und nicht um eine klinische Studie handelt [4].Ein weiterer Beleg verdeutlicht, warum die Reduktion von mTORC2 für AKT relevant ist. In Zellexperimenten und In-vivo-Modellen führte das Fehlen essenzieller Komponenten von mTORC2 zu einer Verringerung der Phosphorylierungen, die für die korrekte Reifung von AKT erforderlich sind. Die Folge war eine geringere Stabilität des neu synthetisierten Proteins. Diese Studie testet zwar nicht Rapamycin, bestätigt aber das Glied in der Kette, wonach ein intaktes mTORC2 dazu beiträgt, AKT strukturell und funktionell kompetent zu machen [1].

## 7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Nicht alle Zellen reagieren auf eine verlängerte Rapamycin-Behandlung mit einer Verringerung der AKT-Phosphorylierung. In Lungenkrebs-Zelllinien ergab ein Experiment, dass eine 24-stündige Behandlung mit Rapamycin die Bindung von RICTOR an mTOR zwar reduzierte – ein Zeichen für einen geringeren Zusammenbau von mTORC2 –, die AKT-Phosphorylierung jedoch dennoch anstieg. Die Effekte variierten zudem je nach Dosis: In PC-3-Zellen erhöhte 1 nM die AKT-Phosphorylierung, während 100 nM sie reduzierten [2].Dieses Ergebnis widerlegt nicht die Tatsache, dass Rapamycin den Zusammenbau von mTORC2 behindern kann. Es zeigt jedoch, dass der endgültige Grad der AKT-Phosphorylierung auch von Feedback-Schleifen abhängt. Durch die Blockierung von mTORC1 kann die Zelle Signale stromaufwärts verstärken, einschließlich derer, die PI3K und AKT aktivieren. Im Tumorkontext garantiert ein geringerer Zusammenbau von mTORC2 daher nicht automatisch eine geringere Gesamtaktivität von AKT oder einen stärkeren Antitumor-Effekt.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Rahmen der Überprüfung untersuchten Studie und unabhängigen Forschungsarbeiten, die deren biologische Bedeutung bestätigen oder eingrenzen.

### Quadro comparativo

| Referenz | Studientyp | Population oder Modell | Hauptergebnis | Evidenzrichtung | Evidenzstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Originalstudie | Zellulär und molekular | Zelltypen im verfügbaren Abstract nicht spezifiziert | Eine längere Rapamycin-Behandlung reduzierte den Zusammenbau von mTORC2 und das AKT-Signal in vielen Zelltypen; die Antitumor-Effekte wurden durch Rapamycin-resistentes AKT abgeschwächt. | biologisch konsistente Evidenz | vorläufig |
| [1] | Zellulär und in vivo | Säugetierzellen und experimentelle Modelle | mTORC2 ist für Phosphorylierungen erforderlich, die die Reifung und Stabilität von AKT fördern. | indirekte Bestätigung | moderat |
| [3] | Tierisch und genetisch | Chronisch mit Rapamycin behandelte Mäuse und Modelle mit mTORC2-Veränderung | Der Verlust von mTORC2 beeinträchtigte die insulinbedingte Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese und trug zur Insulinresistenz bei. | direkte Bestätigung | moderat |
| [4] | Menschlich ex vivo zellulär | Adipozyten aus menschlichen subkutanen und omentalen Biopsien | Rapamycin reduzierte die Glukoseaufnahme, die AKT-Phosphorylierung und die für die mTORC2-Bildung notwendigen Interaktionen. | direkte Bestätigung | moderat |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [2] | Tumorzellulär | Lungen- und Prostatatumorzelllinien | Rapamycin reduzierte den Zusammenbau von mTORC2, erhöhte jedoch unter bestimmten Bedingungen die AKT-Phosphorylierung durch einen kompensatorischen Feedback-Mechanismus. | diskordante Evidenz | moderat |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt direkt die Annahme, dass eine verlängerte Exposition gegenüber Rapamycin den Zusammenbau von mTORC2 beeinträchtigen und das AKT-Signal in bestimmten Zelltypen reduzieren kann. Unabhängige Belege bestätigen, dass mTORC2 für die Funktion von AKT wichtig ist und dass dessen Verlust die Insulinantwort in experimentellen Modellen und menschlichen Fettzellen verschlechtern kann. Der mögliche Beitrag zu den Antitumor-Effekten ist biologisch plausibel, aber nicht einheitlich: Einige Tumoren aktivieren Feedback-Mechanismen, die AKT aufrechterhalten oder sogar verstärken. Die Darstellung im Buch ist daher moderat gestützt und erfordert stets eine kontextabhängige Betrachtung.

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] **The mammalian target of rapamycin complex 2 controls folding and stability of Akt and protein kinase C**
Facchinetti et al., 2008
*The EMBO Journal*
DOI: https://doi.org/10.1038/emboj.2008.120

[2] **Enhancing Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)–Targeted Cancer Therapy by Preventing mTOR/Raptor Inhibition-Initiated, mTOR/Rictor-Independent Akt Activation**
Wang et al., 2008
*Cancer Research*
DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1522

[3] **Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity**
Lamming et al., 2012
*Science*
DOI: https://doi.org/10.1126/science.1215135

[4] **mTOR inhibition with rapamycin causes impaired insulin signalling and glucose uptake in human subcutaneous and omental adipocytes**
Pereira et al., 2012
*Molecular and Cellular Endocrinology*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.024