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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

El tratamiento prolongado con rapamicina inhibe el ensamblaje de mTORC2 y Akt/PKB: revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366655

1. ABSTRACT

La publicación analizada evaluó si la rapamicina, fármaco históricamente considerado un inhibidor de mTORC1, puede influir también en mTORC2, el complejo proteico que contribuye a la activación completa de AKT. Los autores informaron que un tratamiento prolongado reduce el ensamblaje de nuevos complejos mTORC2 y, en muchos tipos celulares, disminuye la señal de AKT. Asimismo, observaron que una variante de AKT resistente a la rapamicina atenuaba los efectos proapoptóticos y antitumorales del fármaco en las células experimentales.El trabajo es citado en “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi para respaldar dos puntos relacionados: la posibilidad de que la exposición prolongada a la rapamicina reduzca la fosforilación de AKT a través de mTORC2 y la relevancia potencial de este fenómeno para los efectos antitumorales y metabólicos. Estudios independientes confirman que la pérdida de mTORC2 puede comprometer la señalización insulínica in vivo y en las células adiposas humanas. Sin embargo, otros experimentos muestran que en algunas células tumorales AKT puede aumentar a pesar de la reducción del ensamblaje de mTORC2, debido a circuitos de compensación. Por tanto, la conclusión más prudente es que el mecanismo tiene fundamento biológico, pero depende en gran medida del tipo celular, de la dosis y de la duración de la exposición.

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 la rapamicina actuaba únicamente sobre mTORC1, el complejo que regula principalmente la síntesis proteica, o si también podía alterar con el tiempo a mTORC2. Este último es un complejo multiproteico que contribuye a la fosforilación de AKT/PKB, una proteína que integra señales de supervivencia, crecimiento y metabolismo.La hipótesis evaluada era que la exposición prolongada al fármaco obstaculizaba la formación de mTORC2. Según el resumen disponible, esta reducción habría llevado en muchos tipos celulares a niveles de mTORC2 insuficientes para mantener la señal de AKT. La pertinencia con "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere, por tanto, al segmento de la cadena rapamicina prolongada menor ensamblaje de mTORC2 reducción de la fosforilación de AKT.El estudio puede demostrar un efecto molecular y celular de la rapamicina en los modelos examinados. Sin embargo, no puede establecer que el mismo efecto ocurra en todos los tejidos, en todas las neoplasias o en cada persona tratada con rapamicina. Tampoco demuestra que la reducción de AKT sea la única causa de los posibles efectos antitumorales o metabólicos del fármaco.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible contiene únicamente el resumen de la publicación. El estudio comparó el comportamiento de mTORC1 y mTORC2 en condiciones de tratamiento con rapamicina y evaluó la señal de AKT/PKB. Los autores utilizaron además células que expresaban una variante mutada de AKT resistente a la rapamicina, para verificar si el mantenimiento de la señal de AKT modificaba los efectos celulares del tratamiento.El diseño experimental detallado, el número y la identidad completa de los tipos celulares, las concentraciones del fármaco, la duración precisa de los tratamientos, los procedimientos de laboratorio, los análisis estadísticos, los valores numéricos y los criterios de exclusión no se incluyen en el material disponible. No se mencionan seguimientos clínicos, participantes humanos ni ensayos terapéuticos en pacientes.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que el tratamiento prolongado con rapamicina inhibió el ensamblaje de mTORC2. En palabras sencillas, el fármaco no solo habría ralentizado una actividad del complejo ya presente, sino que habría obstaculizado la formación de nuevos complejos funcionales. En muchos tipos celulares, esto redujo mTORC2 por debajo del nivel necesario para mantener la señalización de AKT/PKB.AKT es una proteína que recibe señales de nutrientes, insulina y factores de crecimiento. Su fosforilación, es decir, la adición de un grupo fosfato en sitios reguladores, es una de las modificaciones que permiten su plena actividad. Por lo tanto, el resumen informa de una reducción de la señal de AKT tras una exposición prolongada a la rapamicina, pero no indica porcentajes, tiempos exactos, valores P ni intervalos de confianza.Los autores también observaron que los efectos proapoptóticos, es decir, favorables a la muerte programada de las células, y antitumorales de la rapamicina resultaban atenuados en las células con una variante de AKT resistente a la rapamicina. Este dato respalda la interpretación de que la reducción de la señal de AKT contribuye a los efectos observados en el modelo experimental. Sin embargo, no permite cuantificar cuánto pesa esta contribución en los tumores humanos.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que la rapamicina puede tener consecuencias diferentes a las esperadas si se administra a largo plazo. Al principio, el efecto más conocido afecta a mTORC1; con exposiciones prolongadas, en algunos modelos, también puede verse involucrado mTORC2. Dado que mTORC2 contribuye a la activación de AKT, la reducción de su integridad puede debilitar las señales que favorecen la supervivencia celular y la respuesta a la insulina.El paso documentado directamente por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es: rapamicina prolongada menor ensamblaje de mTORC2 menor capacidad de mantener la señal de AKT. Este es el punto que explica su presencia en los párrafos del libro dedicados a la relación entre mTORC2 y AKT. La hipótesis de que dicho mecanismo contribuya a los efectos antitumorales es coherente con el modelo celular, pero requiere prudencia: el efecto no es

necesariamente uniforme entre diferentes tumores.La literatura posterior aclara también por qué no es correcto transformar este mecanismo en una regla universal. mTORC2 es importante para la maduración y la estabilidad de AKT [1]. Sin embargo, la rapamicina puede eliminar simultáneamente algunos frenos previos en la vía PI3K-AKT, permitiendo en células tumorales específicas un aumento compensatorio de la fosforilación de AKT [2].

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación particularmente relevante para el apartado metabólico del libro proviene de un estudio experimental en ratones. La exposición crónica a la rapamicina alteró mTORC2 in vivo y se asoció con un empeoramiento de la tolerancia a la glucosa y de la acción insulínica. Los autores también demostraron que mTORC2 era necesario para que la insulina suprimiera la gluconeogénesis hepática, es decir, la producción de glucosa por parte del hígado. El resultado respalda el pasaje según el cual la pérdida prolongada de la función de mTORC2 puede reducir la señalización insulínica a través de AKT. La limitación es que se trata principalmente de un modelo murino, no de la demostración directa de un efecto clínico idéntico en todas las personas [3].Un segundo estudio analizó adipocitos, es decir, células del tejido adiposo, obtenidos de biopsias humanas subcutáneas y omentales. A la concentración terapéutica de 0,01 µM, la rapamicina redujo entre un 20 y un 30% la captación basal y estimulada por insulina de la glucosa tras 15 minutos o 20 horas de cultivo. En las células subcutáneas también disminuyeron la fosforilación de AKT en la serina 473 y las interacciones mTOR-RICTOR y mTOR-SIN1, compatibles con una menor formación de mTORC2. Este es un hallazgo biológicamente muy cercano a la narración del libro, aunque sigue siendo un experimento ex vivo en células aisladas y no un ensayo clínico [4].Una evidencia adicional aclara por qué la reducción de mTORC2 es relevante para AKT. En experimentos celulares y en modelos in vivo, la ausencia de componentes esenciales de mTORC2 redujo las fosforilaciones necesarias para la correcta maduración de AKT. La consecuencia fue una menor estabilidad de la proteína recién sintetizada. Este estudio no prueba la rapamicina, pero confirma el eslabón de la cadena según el cual un mTORC2 íntegro contribuye a hacer que AKT sea estructural y funcionalmente competente [1].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No todas las células responden a la rapamicina prolongada con una reducción de la fosforilación de AKT. En líneas celulares de cáncer de pulmón, un experimento detectó que 24 horas de rapamicina reducían la asociación de RICTOR con mTOR, un signo compatible con un menor ensamblaje de mTORC2, pero que aun así aumentaban la fosforilación de AKT. Los efectos variaban además según la dosis: en células PC-3, 1 nM aumentaba la fosforilación de AKT, mientras que 100 nM la reducía [2].Este resultado no desmiente el hecho de que la rapamicina pueda obstaculizar el ensamblaje de mTORC2. Muestra, en cambio, que el nivel final de fosforilación de AKT depende también de circuitos de retroalimentación. Al bloquear mTORC1, la célula puede aumentar las señales ascendentes, incluidas aquellas que activan PI3K y AKT. En el contexto tumoral, por lo tanto, un menor ensamblaje de mTORC2 no garantiza automáticamente una menor actividad global de AKT ni un mayor efecto antitumoral.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

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

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y molecular	Tipos celulares no especificados en el resumen disponible	La rapamicina prolongada redujo el ensamblaje de mTORC2 y la señal de AKT en muchos tipos celulares; los efectos antitumorales fueron atenuados por AKT resistente a la rapamicina.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular e in vivo	Células y modelos experimentales de mamíferos	mTORC2 es necesario para las fosforilaciones que favorecen la maduración y estabilidad de AKT.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Animal y genético	Ratones tratados crónicamente con rapamicina y modelos con alteración de mTORC2	La pérdida de mTORC2 comprometió la supresión insulínica de la gluconeogénesis hepática y contribuyó a la resistencia a la insulina.	confirmación directa	moderada
[4]	Celular ex vivo humano	Adipocitos de biopsias subcutáneas y omentales humanas	La rapamicina redujo la captación de glucosa, la fosforilación de AKT y las interacciones necesarias para la formación de mTORC2.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular tumoral	Líneas celulares de tumor pulmonar y de próstata	La rapamicina redujo el ensamblaje de mTORC2 pero, en algunas condiciones, aumentó la fosforilación de AKT por retroalimentación compensatoria.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda directamente la idea de que la rapamicina, cuando la exposición es prolongada, puede comprometer el ensamblaje de mTORC2 y reducir la señal de AKT en tipos celulares específicos. Las evidencias independientes confirman que mTORC2 es importante para la función de AKT y que su pérdida puede empeorar la respuesta insulínica en modelos experimentales y células adiposas humanas. El posible aporte a los efectos antitumorales es biológicamente plausible, pero no uniforme: algunos tumores activan mecanismos de retroalimentación que mantienen o aumentan AKT. Por lo tanto, la narrativa del libro resulta moderadamente respaldada y requiere siempre una lectura dependiente del contexto.

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] **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