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

ORIGINAL RESEARCH

La inhibición de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) como potencial terapia antiepileptogénica: desde la esclerosis tuberosa hasta las epilepsias adquiridas comunes - Revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306494

1. ABSTRACT

El estudio analizado es una publicación de síntesis que evalúa la inhibición de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos, una proteína que coordina el crecimiento celular y la síntesis proteica) como posible estrategia para prevenir el desarrollo de la epilepsia. El texto disponible describe principalmente evidencias obtenidas en modelos murinos de esclerosis tuberosa, en los cuales los inhibidores de mTOR previnieron crisis epilépticas y anomalías cerebrales asociadas al proceso epileptogénico.En la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye al pasaje según el cual la pérdida o el mal funcionamiento de TSC1 y TSC2, respectivamente hamartina y tuberina, desregulan mTOR y pueden tener consecuencias clínicas relevantes en la esclerosis tuberosa. Evidencias independientes confirman que el complejo TSC1/TSC2 limita las señales celulares controladas por mTOR y que la inhibición farmacológica de esta vía puede reducir algunas manifestaciones de la enfermedad en el ser humano. Sin embargo, persisten limitaciones importantes: no todas las consecuencias clínicas dependen únicamente de mTOR y la respuesta a los fármacos no es uniforme.

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 inhibición de mTOR podría convertirse en una terapia antiepileptogénica, es decir, capaz no solo de reducir las crisis ya presentes, sino de modificar los procesos biológicos que favorecen la aparición de la epilepsia. La hipótesis central es que intervenir en una vía de señalización situada aguas arriba de muchas alteraciones celulares puede limitar las modificaciones del cerebro que hacen más probables las crisis.La conexión con el párrafo del libro se refiere a la esclerosis tuberosa, una afección genética en la que las alteraciones de TSC1 o TSC2 comprometen el complejo proteico que normalmente limita la actividad de mTOR. El estudio analizado utiliza esta enfermedad como ejemplo de la relevancia biológica de mTOR en las anomalías del crecimiento celular y en la epilepsia. Sin embargo, en el material disponible no mide directamente la relación entre insulina, AKT y TSC2 descrita en el párrafo del libro; ni puede demostrar que cada manifestación clínica de la esclerosis tuberosa derive exclusivamente de la activación de mTOR.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen de la publicación. De este se desprende que se trata de un artículo de síntesis científica, no de un nuevo ensayo clínico ni de un experimento individual con participantes reclutados por los autores. El objetivo era integrar las pruebas disponibles en aquel momento sobre el papel de mTOR en la epileptogénesis, es decir, en el conjunto de cambios que hacen que el cerebro sea propenso a las crisis epilépticas.El resumen hace referencia a modelos murinos de esclerosis tuberosa y otros modelos animales de epilepsia adquirida, incluidos aquellos posteriores a un estado epiléptico o traumatismo craneoencefálico. El número de animales, los criterios de selección, las dosis de los inhibidores de mTOR, la duración de las observaciones, los criterios de valoración detallados y los análisis estadísticos no se mencionan en el material disponible. Tampoco se indica una estrategia de búsqueda bibliográfica sistemática; por lo tanto, no es posible evaluar a partir del resumen cómo se seleccionaron los estudios analizados.

4. RESULTADOS

El resultado principal expuesto en el resumen es cualitativo: en modelos murinos de esclerosis tuberosa, los inhibidores de mTOR previnieron el desarrollo de la epilepsia y algunas anomalías cerebrales asociadas a la epileptogénesis. En términos sencillos, reducir una señal celular excesivamente activa limitó, en los animales, tanto las crisis como algunas alteraciones del cerebro relacionadas con su aparición.La publicación señala además que mTOR podría participar en la epileptogénesis también en otras afecciones, como la displasia cortical focal y las lesiones cerebrales adquiridas. Sin embargo, en el resumen no se incluyen valores numéricos, porcentajes de reducción de las crisis, valores P, intervalos de confianza ni detalles experimentales que permitan cuantificar estos efectos.Para el fragmento del libro, el dato más pertinente es el siguiente: la esclerosis tuberosa se presenta como un ejemplo en el que la alteración del sistema TSC1/TSC2 está asociada a una actividad anómala de mTOR y a consecuencias neurológicas importantes. Esto respalda el papel del complejo TSC1/TSC2 como regulador biológico de mTOR, pero no demuestra por sí solo todas las consecuencias clínicas citadas en el párrafo.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que TSC1 y TSC2 actúan juntos como un freno: cuando funcionan, ayudan a impedir que las señales de crecimiento y de síntesis proteica permanezcan activas más tiempo del necesario. mTOR es uno de los principales nodos controlados por este freno. Si el complejo TSC1/TSC2 es defectuoso, la célula puede recibir de forma persistente señales que favorecen la producción de proteínas, el aumento de tamaño y el crecimiento de tejidos desorganizados.En lenguaje técnico, el complejo TSC1/TSC2 limita sobre todo a mTORC1, una de las dos principales formas funcionales de mTOR. La activación excesiva de mTORC1 modifica la fosforilación, es decir, la adición de grupos químicos que regulan la actividad de las proteínas, de dianas implicadas en la síntesis proteica. El estudio analizado interpreta esta desregulación como una explicación plausible para las anomalías cerebrales y la epilepsia en la esclerosis tuberosa.Esta interpretación es

coherente con el párrafo del libro, pero requiere precisión. La publicación objeto de la Revisión de las pruebas documenta sobre todo una plausibilidad biológica y resultados preclínicos en animales; no constituye una demostración clínica definitiva de que la inhibición de mTOR prevenga la epilepsia en todas las personas con esclerosis tuberosa o que el mal funcionamiento de TSC1/TSC2 produzca el mismo efecto en todos los órganos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación mecanística directa proviene de experimentos celulares en los que se expresaron conjuntamente hamartina y tuberina. El complejo TSC1/TSC2 redujo la activación de 4E-BP1 y S6K1, dos proteínas situadas corriente abajo de mTOR que favorecen la síntesis proteica. Además, una variante de TSC2 identificada en personas con esclerosis tuberosa no lograba reprimir adecuadamente la fosforilación de 4E-BP1. Este estudio respalda directamente el concepto de que TSC1/TSC2 desempeña una función de freno en las señales reguladas por mTOR. La limitación es que el modelo principal era celular y no mide los resultados clínicos de la enfermedad [1].Una verificación en humanos fue proporcionada por un estudio prospectivo no aleatorizado realizado en 25 personas con esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica, una enfermedad relacionada que también puede implicar alteraciones de los genes TSC. Durante doce meses de tratamiento con sirolimus, un inhibidor de mTOR, el volumen medio de los angiomiolipomas renales fue igual al 53,2% del valor inicial, con una reducción estadísticamente significativa. Un año después de la suspensión, el volumen medio había vuelto a subir al 85,9% del valor basal. El resultado es coherente con el hecho de que la actividad de mTOR contribuye al crecimiento de algunas lesiones asociadas a esta biología, pero el diseño sin grupo de control y la población mixta limitan la fuerza causal de la inferencia [2].La relevancia neurológica en humanos fue evaluada en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 366 personas de entre 2 y 65 años con esclerosis tuberosa y crisis focales resistentes a los fármacos. La proporción de participantes con al menos un 50% de reducción de las crisis fue del 15,1% con placebo, del 28,2% con exposición baja a everolimus y del 40,0% con exposición alta. La reducción mediana de la frecuencia de las crisis también fue mayor con everolimus en comparación con el placebo. Estos datos confirman que, para una parte de los pacientes, inhibir mTOR puede reducir una manifestación neurológica clínicamente relevante de la esclerosis tuberosa. Sin embargo, no demuestran que el fármaco corrija todas las anomalías de la enfermedad; además, los eventos adversos graves de grado 3 o 4 fueron más frecuentes en los grupos de everolimus [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.Sin embargo, existen elementos que requieren prudencia. El retorno al volumen inicial de los angiomiolipomas tras la suspensión del sirolimus indica que la reducción de la actividad de mTOR puede controlar una parte del crecimiento de las lesiones sin eliminar necesariamente la causa genética subyacente [2]. Además, en el estudio aleatorizado sobre las crisis epilépticas, una parte importante de los participantes no alcanzó una reducción de las crisis igual o superior al 50%, y los eventos adversos graves fueron más frecuentes con everolimus en comparación con el placebo [3]. Estos resultados no contradicen el papel biológico de mTOR, pero muestran que el mecanismo depende del tejido, de la manifestación clínica y del contexto terapéutico.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes utilizadas para evaluar el pasaje del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Artículo de síntesis	Modelos murinos de esclerosis tuberosa y de epilepsias adquiridas, descritos en el resumen	Los inhibidores de mTOR previnieron la epilepsia y las anomalías cerebrales en los modelos murinos de esclerosis tuberosa.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular	Células U2OS con expresión experimental de TSC1/TSC2 y variante de TSC2 asociada a esclerosis tuberosa	TSC1/TSC2 redujo las señales a favor de corriente de mTOR; la variante de TSC2 no reprimió adecuadamente 4E-BP1.	confirmación directa	moderada
[2]	Intervencionista prospectivo no aleatorizado	25 personas con esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica	El sirolimus redujo el volumen medio de los angiomiolipomas durante el tratamiento; el volumen aumentó tras la suspensión.	confirmación indirecta	moderada
[3]	ECA doble ciego controlado con placebo	366 personas con esclerosis tuberosa y crisis focales resistentes a los fármacos	El everolimus aumentó la proporción de personas con al menos un 50% de reducción de las crisis en comparación con el placebo.	confirmación indirecta	alta

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada es pertinente para el pasaje del libro porque utiliza la esclerosis tuberosa como ejemplo de la relevancia biológica y clínica de la regulación de mTOR por parte del complejo TSC1/TSC2. El vínculo está bien fundamentado a nivel mecanístico y reforzado por estudios clínicos que muestran una reducción de algunas manifestaciones de la enfermedad con inhibidores de mTOR.Sin embargo, las pruebas no permiten considerar a mTOR como la única causa de todas las consecuencias de la esclerosis tuberosa, ni interpretar la eficacia de los fármacos como uniforme o definitiva. El control del crecimiento de las lesiones y la reducción de las crisis parecen depender del tratamiento, de la localización de la enfermedad y de la respuesta individual. Por lo tanto, la narrativa del libro resulta fuertemente confirmada en su núcleo biológico, con limitaciones importantes en su extensión clínica general.

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] **Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling**
Tee et al., 2002
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.202476899

[2] **Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioleiomyomatosis**
Bissler et al., 2008
New England Journal of Medicine
DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564

[3] **Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study**
French et al., 2016
The Lancet
DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2