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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La inhibición de las histonas desacetilasas supera la resistencia a la rapamicina en el linfoma difuso de células B grandes al inhibir la señalización de Akt a través de mTORC2 - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó por qué la rapamicina, un fármaco que inhibe el complejo mTORC1, tiene un efecto citotóxico limitado en modelos de linfoma difuso de células B grandes. En líneas celulares y tumores primarios, el fármaco inhibió las dianas de mTORC1, pero al mismo tiempo aumentó la fosforilación de AKT, una modificación química que contribuye a la plena actividad de esta proteína de supervivencia celular. Los experimentos vincularon dicha respuesta a mTORC2 y a su proteína esencial Rictor.La investigación es pertinente para el apartado 4.11 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, ya que documenta un ejemplo experimental en el que el bloqueo selectivo de mTORC1 puede activar una respuesta compensatoria asociada a la supervivencia celular. El inhibidor de las histonas desacetilasas LBH589 impidió la activación de AKT y superó la resistencia a la rapamicina en el modelo estudiado. Investigaciones independientes confirman que la inhibición de mTORC1 puede aumentar AKT a través de circuitos de retroalimentación y que el bloqueo de ambos complejos puede ser más eficaz en algunos modelos linfáticos. Sin embargo, el mecanismo depende del tipo celular, de la duración de la exposición y del fármaco; no demuestra un beneficio clínico en el linfoma difuso de células B grandes.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366865

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 el efecto limitado de la rapamicina en las células de linfoma difuso de células B grandes dependía de la activación de señales alternativas de supervivencia. Los autores evaluaron la hipótesis de que el bloqueo de mTORC1, el complejo de mTOR que sostiene principalmente la síntesis proteica y el crecimiento celular, pudiera desencadenar la activación de AKT a través de mTORC2, el segundo complejo de mTOR que contribuye a la regulación de AKT.El punto central para el párrafo del libro no es que la rapamicina sea ineficaz en todos los contextos, ni que cada tumor responda de la misma manera. El estudio documenta, en cambio, un segmento específico de la cadena: en las células de linfoma examinadas, la inhibición de mTORC1 por parte de la rapamicina fue acompañada por un aumento de la fosforilación de AKT dependiente de mTORC2. Cuando se añadió LBH589, un inhibidor de las histona desacetilasas, esta adaptación fue bloqueada y el efecto antitumoral aumentó.Se trata de una investigación preclínica. Por lo tanto, puede mostrar relaciones causales en células y muestras tumorales tratadas experimentalmente, pero no establecer que la combinación farmacológica mejore la supervivencia, la calidad de vida o la respuesta clínica en personas con linfoma difuso de células B grandes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Según el resumen disponible, los autores utilizaron líneas celulares de linfoma difuso de células B grandes y tumores primarios. El número de líneas celulares, el número de muestras primarias, los criterios de selección, el periodo de recolección y las características clínicas de los pacientes no se mencionan en el material disponible.Se empleó rapamicina para inhibir mTORC1. Los autores evaluaron la citotoxicidad, es decir, la capacidad del tratamiento para dañar o eliminar células tumorales, y la actividad de la vía molecular a través de proteínas fosforiladas. La fosforilación es la adición de un grupo fosfato a una proteína; en este caso, se utilizó como indicador de la actividad de mTORC1, mTORC2 y AKT. Además, se redujeron experimentalmente Rictor, componente de mTORC2, y Raptor, componente de mTORC1, mediante desactivación génica (knockdown), es decir, la disminución dirigida de la expresión de un gen.Para verificar si era posible impedir la respuesta compensatoria, se añadió LBH589. Los autores también estudiaron el posible papel de la fosfatasa PP1, una enzima que puede eliminar grupos fosfato de las proteínas, y de HDAC3, una histona desacetilasa. Las dosis, los tiempos de exposición, los detalles de las técnicas de laboratorio, los criterios de los criterios de valoración (endpoints) y los métodos estadísticos no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado inicial fue que la rapamicina inhibió mTORC1 tanto en las líneas celulares como en los tumores primarios evaluados, pero produjo solo una citotoxicidad mínima. En términos sencillos, el fármaco bloqueó una parte de la red que favorece el crecimiento y la síntesis proteica, sin eliminar de manera relevante las células de linfoma en el modelo experimental. Los valores cuantitativos, los porcentajes de viabilidad celular y los valores P no se mencionan en el resumen disponible.Paralelamente al bloqueo de mTORC1, la rapamicina aumentó la activación de eIF4E y de AKT. eIF4E es una proteína implicada en el inicio de la síntesis proteica; AKT es una quinasa, es decir, una proteína que regula numerosas señales celulares relacionadas con el metabolismo, el crecimiento y la supervivencia. El dato más pertinente para la narrativa del libro es que la fosforilación de AKT inducida por la rapamicina se redujo mediante el knockdown de Rictor, pero no mediante el knockdown de Raptor. Esto indica que, en las células estudiadas, la respuesta de AKT requería mTORC2 y no era una consecuencia directa del mantenimiento de mTORC1.La adición de LBH589 superó la resistencia a la rapamicina al bloquear la activación de AKT. Los experimentos también respaldaron la participación de PP1 en la reducción de la fosforilación de AKT inducida por LBH589; el knockdown de HDAC3 reprodujo este efecto. El resumen interpreta estos resultados como evidencia de un mecanismo en el que la inhibición de las histona desacetilasas obstaculiza la activación de mTORC2 y de AKT. En el resumen disponible no se incluyen datos numéricos completos sobre sinergia farmacológica, apoptosis o comparación entre dosis.

5. INTERPRETACIÓN

Para una célula tumoral, bloquear mTORC1 puede significar reducir los programas que sostienen la producción de proteínas y el crecimiento. Sin embargo, la célula puede activar vías alternativas para mantener su supervivencia. En el estudio analizado, el aumento de la fosforilación de AKT tras la administración de rapamicina representa precisamente esta respuesta adaptativa: mientras una rama de mTOR era frenada, la rama mTORC2-AKT permanecía o se volvía más activa.El segmento documentado específicamente es, por tanto: en células de linfoma difuso de células B grandes, rapamicina inhibición de mTORC1 aumento de la fosforilación de AKT dependiente de Rictor/mTORC2 menor eficacia citotóxica. LBH589 interrumpió este segmento reduciendo la fosforilación de AKT y aumentando el efecto de la rapamicina. Este es el motivo preciso por el cual la publicación es coherente con el pasaje del párrafo 4.11 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi.La conclusión causal es sólida dentro de las células estudiadas porque la dependencia de mTORC2 se verificó también reduciendo Rictor. Sin embargo, persisten limitaciones importantes. La activación de AKT tras la inhibición de mTORC1 puede depender de diversos circuitos de retroalimentación; el estudio no prueba que el mismo mecanismo prevalezca en todos los subtipos de linfoma o en los pacientes. Además, LBH589 puede influir en numerosos genes y proteínas, por lo que su efecto no puede atribuirse exclusivamente a PP1 o a mTORC2.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente se refiere al principio general de la respuesta compensatoria. O'Reilly y sus colegas estudiaron líneas tumorales humanas y muestras de tumores de pacientes tratados con el análogo de la rapamicina RAD001. La inhibición de mTOR aumentó la expresión de IRS-1, una proteína que transmite señales desde los receptores de factores de crecimiento, y activó AKT. La inhibición del receptor IGF-1R previno esta activación y aumentó la sensibilidad de las células al bloqueo de mTOR. Por tanto, el estudio confirma que la inhibición de mTORC1 puede eliminar un freno de retroalimentación y aumentar AKT; el mecanismo ascendente no coincide necesariamente con el identificado en el linfoma, pero la dirección de la adaptación es coherente [1].Wan y sus colegas observaron un resultado análogo en líneas celulares y xenoinjertos de rabdomiosarcoma. La rapamicina y la reducción experimental de S6K1, diana descendente de mTORC1, aumentaron la fosforilación de AKT. El bloqueo del receptor IGF-1R impidió el aumento de AKT inducido por la rapamicina; la combinación de la inhibición de mTOR y de IGF-1R produjo una mayor reducción del crecimiento y de la supervivencia celular en comparación con los tratamientos individuales. Esto confirma que un bloqueo aparentemente selectivo de mTORC1 puede activar señales que contrarrestan el efecto antitumoral, pero también muestra que el nodo compensatorio puede ser un receptor ascendente y no solo mTORC2 [2].Un hallazgo particularmente cercano a la parte terapéutica de la narrativa proviene de un estudio posterior sobre neoplasias linfáticas. Gupta y sus colegas compararon la rapamicina con OSI-027, un inhibidor de la quinasa mTOR capaz de bloquear tanto mTORC1 como mTORC2. En líneas celulares y muestras clínicas de diversas neoplasias linfoides, OSI-027 redujo la proliferación e indujo apoptosis, es decir, muerte celular programada, de forma más marcada que la rapamicina. El fármaco redujo la fosforilación de las dianas de ambos complejos e indujo la regresión de xenoinjertos de linfoma de células del manto. El resultado respalda la idea de que el bloqueo simultáneo de los dos complejos puede evitar una parte de la señalización de supervivencia; sin embargo, no se refiere directamente al linfoma difuso de células B grandes e involucra a autores parcialmente superpuestos con el estudio original, aunque utilizando modelos y datos diferentes [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La respuesta de mTORC2 a la rapamicina no es uniforme. Sarbassov y sus colegas demostraron que un tratamiento prolongado con rapamicina puede impedir el ensamblaje de nuevos complejos mTORC2 y reducir la fosforilación de AKT en muchos tipos celulares. En ese contexto, la rapamicina reducía entonces, en lugar de aumentar, la señalización sostenida por mTORC2-AKT [4].Esta evidencia no contradice la observación del estudio analizado en las

células de linfoma, pero delimita su generalización. La dirección del efecto depende al menos del tipo celular, de la duración de la exposición y del equilibrio entre los circuitos de retroalimentación y la formación de nuevos complejos mTORC2. En consecuencia, no es correcto afirmar que la rapamicina aumente siempre AKT o que inhiba siempre mTORC2 tras un tratamiento prolongado.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio objeto de la revisión de las publicaciones independientes utilizadas para evaluar 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 y muestras tumorales primarias	Líneas celulares y tumores primarios de linfoma difuso de células B grandes; tamaño de muestra no reportado en el material disponible	La rapamicina inhibió mTORC1 pero aumentó la fosforilación de AKT dependiente de Rictor/mTORC2; LBH589 bloqueó esta adaptación	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y muestras tumorales humanas	Líneas tumorales y biopsias de tumores sólidos tratados con RAD001	La inhibición de mTOR aumentó IRS-1 y activó AKT; el bloqueo de IGF-1R previno la activación de AKT	confirmación indirecta	moderada
[2]	Celular y animal	Líneas de rabdomiosarcoma humano, xenoinjertos y modelos celulares adicionales	La rapamicina aumentó la fosforilación de AKT a través de IGF-1R; el doble bloqueo redujo en mayor medida el crecimiento y la supervivencia	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular, muestras clínicas y animal	Neoplasias linfoides, muestras clínicas y xenoinjertos de linfoma de células del manto	La inhibición conjunta de mTORC1 y mTORC2 redujo AKT, la proliferación y aumentó la apoptosis en comparación con la rapamicina	evidencia biológicamente coherente	moderada
[4]	Celular	Diversos tipos celulares	La rapamicina prolongada impidió el ensamblaje de mTORC2 y redujo la señalización de AKT en muchos contextos	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que, en las células de linfoma difuso de células B grandes examinadas, el bloqueo de mTORC1 con rapamicina puede ir acompañado de un aumento de la fosforilación de AKT a través de mTORC2. La inhibición de las histona desacetilasas con LBH589 impidió esta adaptación y aumentó el efecto antitumoral en el modelo.La literatura independiente confirma que los circuitos de retroalimentación pueden limitar la eficacia de los inhibidores de mTORC1 y que el bloqueo combinado de mTORC1 y mTORC2 es biológicamente prometedor en algunos modelos tumorales. Sin embargo, la fuerza de la conclusión es mecanicista: las respuestas varían según el contexto celular y la duración del tratamiento, y son necesarias validaciones clínicas específicas antes de atribuir a esta estrategia una utilidad terapéutica demostrada en personas con linfoma difuso de células B grandes.

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] **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