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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'inhibition des histones désacétylases surmonte la résistance à la rapamycine dans le lymphome diffus à grandes cellules B en inhibant la signalisation d'Akt via mTORC2 - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné pourquoi la rapamycine, un médicament qui inhibe le complexe mTORC1, a un effet cytotoxique limité dans les modèles de lymphome diffus à grandes cellules B. Dans les lignées cellulaires et les tumeurs primaires, le médicament a inhibé les cibles de mTORC1 mais a simultanément augmenté la phosphorylation d'AKT, une modification chimique qui contribue à la pleine activité de cette protéine de survie cellulaire. Les expériences ont lié cette réponse à mTORC2 et à sa protéine essentielle Rictor.La recherche est pertinente au paragraphe 4.11 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi car elle documente un exemple expérimental dans lequel le blocage sélectif de mTORC1 peut activer une réponse compensatoire associée à la survie cellulaire. L'inhibiteur des histones désacétylases LBH589 a empêché l'activation d'AKT et a surmonté la résistance à la rapamycine dans le modèle étudié. Des recherches indépendantes confirment que l'inhibition de mTORC1 peut augmenter AKT via des circuits de rétroaction et que le blocage des deux complexes peut être plus efficace dans certains modèles lymphatiques. Cependant, le mécanisme dépend du type cellulaire, de la durée de l'exposition et du médicament ; il ne démontre pas de bénéfice clinique dans le lymphome diffus à grandes cellules B.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366867

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si l'effet limité de la rapamycine dans les cellules de lymphome diffus à grandes cellules B dépendait de l'activation de signaux de survie alternatifs. Les auteurs ont évalué l'hypothèse selon laquelle le blocage de mTORC1, le complexe de mTOR qui soutient principalement la synthèse protéique et la croissance cellulaire, pourrait déclencher l'activation d'AKT via mTORC2, le second complexe de mTOR qui contribue à la régulation d'AKT.Le point central pour le paragraphe du livre n'est pas que la rapamycine soit inefficace dans tous les contextes, ni que chaque tumeur réponde de la même manière. L'étude documente plutôt un segment spécifique de la chaîne : dans les cellules de lymphome examinées, l'inhibition de mTORC1 par la rapamycine a été accompagnée d'une augmentation de la phosphorylation d'AKT dépendante de mTORC2. Lorsque le LBH589, un inhibiteur des histones désacétylases, a été ajouté, cette adaptation a été bloquée et l'effet antitumoral a été renforcé.Il s'agit d'une recherche préclinique. Elle peut donc démontrer des relations causales dans des cellules et des échantillons tumoraux traités expérimentalement, mais ne peut établir que la combinaison pharmacologique améliore la survie, la qualité de vie ou la réponse clinique chez les personnes atteintes d'un lymphome diffus à grandes cellules B.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Selon le résumé disponible, les auteurs ont utilisé des lignées cellulaires de lymphome diffus à grandes cellules B ainsi que des tumeurs primaires. Le nombre de lignées cellulaires, le nombre d'échantillons primaires, les critères de sélection, la période de collecte et les caractéristiques cliniques des patients ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.La rapamycine a été utilisée pour inhiber mTORC1. Les auteurs ont évalué la cytotoxicité, c'est-à-dire la capacité du traitement à endommager ou à éliminer les cellules tumorales, ainsi que l'activité de la voie moléculaire par le biais de protéines phosphorylées. La phosphorylation est l'ajout d'un groupe phosphate à une protéine ; dans ce cas, elle a été utilisée comme indicateur de l'activité de mTORC1, de mTORC2 et d'AKT. Rictor, un composant de mTORC2, et Raptor, un composant de mTORC1, ont également été réduits expérimentalement par knockdown génétique, c'est-à-dire une diminution ciblée de l'expression d'un gène.Pour vérifier s'il était possible d'empêcher la réponse compensatoire, du LBH589 a été ajouté. Les auteurs ont également étudié le rôle possible de la phosphatase PP1, une enzyme capable de retirer les groupes phosphate des protéines, et de HDAC3, une histone désacétylase. Les doses, les temps d'exposition, les détails des techniques de laboratoire, les critères des critères d'évaluation (endpoints) et les méthodes statistiques ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat initial a montré que la rapamycine a inhibé mTORC1, tant dans les lignées cellulaires que dans les tumeurs primaires évaluées, mais n'a produit qu'une cytotoxicité minimale. En termes simples, le médicament a bloqué une partie du réseau favorisant la croissance et la synthèse protéique, sans toutefois éliminer de manière significative les cellules de lymphome dans le modèle expérimental. Les valeurs quantitatives, les pourcentages de viabilité cellulaire et les valeurs P ne sont pas rapportés dans le résumé disponible.Parallèlement au blocage de mTORC1, la rapamycine a augmenté l'activation d'eIF4E et d'AKT. eIF4E est une protéine impliquée dans l'initiation de la synthèse protéique ; AKT est une kinase, c'est-à-dire une protéine qui régule de nombreux signaux cellulaires liés au métabolisme, à la croissance et à la survie. La donnée la plus pertinente pour le récit du livre est que la phosphorylation d'AKT induite par la rapamycine a été réduite par le knockdown de Rictor, mais pas par le knockdown de Raptor. Cela indique que, dans les cellules étudiées, la réponse d'AKT nécessitait mTORC2 et n'était pas une conséquence directe du maintien de mTORC1.L'ajout de LBH589 a permis de surmonter la résistance à la rapamycine en bloquant l'activation d'AKT. Les expériences ont également soutenu l'implication de PP1 dans la réduction de la phosphorylation d'AKT induite par le LBH589 ; le knockdown d'HDAC3 a reproduit cet effet. Le résumé interprète ces résultats comme la preuve d'un mécanisme dans lequel l'inhibition des histones désacétylases entrave l'activation de mTORC2 et d'AKT. Aucune donnée numérique complète sur la synergie pharmacologique, l'apoptose ou la

comparaison entre les doses n'est rapportée dans le résumé disponible.

5. INTERPRÉTATION

Pour une cellule tumorale, bloquer mTORC1 peut signifier réduire les programmes qui soutiennent la production de protéines et la croissance. Cependant, la cellule peut activer des voies alternatives pour maintenir sa survie. Dans l'étude analysée, l'augmentation de la phosphorylation d'AKT après l'administration de rapamycine représente précisément cette réponse adaptative : alors qu'une branche de mTOR était freinée, la branche mTORC2-AKT restait ou devenait plus active.Le segment spécifiquement documenté est donc le suivant : dans les cellules de lymphome diffus à grandes cellules B, rapamycine inhibition de mTORC1 augmentation de la phosphorylation d'AKT dépendante de Rictor/mTORC2 efficacité cytotoxique moindre. Le LBH589 a interrompu ce segment en réduisant la phosphorylation d'AKT et en augmentant l'effet de la rapamycine. C'est la raison précise pour laquelle la publication est cohérente avec le passage du paragraphe 4.11 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi.La conclusion causale est solide au sein des cellules étudiées car la dépendance à mTORC2 a également été vérifiée en réduisant Rictor. Il subsiste cependant des limites importantes. L'activation d'AKT après l'inhibition de mTORC1 peut dépendre de différents circuits de rétroaction ; l'étude ne prouve pas que le même mécanisme prévaut dans tous les sous-types de lymphome ou chez les patients. De plus, le LBH589 peut influencer de nombreux gènes et protéines, par conséquent son effet ne peut être attribué exclusivement à PP1 ou à mTORC2.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante concerne le principe général de la réponse compensatoire. O'Reilly et ses collègues ont étudié des lignées tumorales humaines et des échantillons de tumeurs provenant de patients traités avec le RAD001, un analogue de la rapamycine. L'inhibition de mTOR a augmenté l'expression d'IRS-1, une protéine qui transmet les signaux des récepteurs des facteurs de croissance, et a activé AKT. L'inhibition du récepteur IGF-1R a empêché cette activation et a augmenté la sensibilité des cellules au blocage de mTOR. L'étude confirme donc que l'inhibition de mTORC1 peut lever un frein de rétroaction et augmenter AKT ; le mécanisme en amont ne coïncide pas nécessairement avec celui identifié dans le lymphome, mais la direction de l'adaptation est cohérente [1].Wan et ses collègues ont observé un résultat analogue dans des lignées cellulaires et des xénogreffes de rhabdomyosarcome. La rapamycine et la réduction expérimentale de S6K1, cible en aval de mTORC1, ont augmenté la phosphorylation d'AKT. Le blocage du récepteur IGF-1R a empêché l'augmentation d'AKT induite par la rapamycine ; la combinaison de l'inhibition de mTOR et d'IGF-1R a produit une réduction plus importante de la croissance et de la survie cellulaire que les traitements isolés. Cela confirme qu'un blocage apparemment sélectif de mTORC1 peut activer des signaux qui contrecarrent l'effet antitumoral, mais montre également que le nœud compensatoire peut être un récepteur en amont et non seulement mTORC2 [2].Un constat particulièrement proche de l'aspect thérapeutique du récit provient d'une étude ultérieure sur les néoplasies lymphoïdes. Gupta et ses collègues ont comparé la rapamycine à l'OSI-027, un inhibiteur de la kinase mTOR capable de bloquer à la fois mTORC1 et mTORC2. Dans des lignées cellulaires et des échantillons cliniques de diverses néoplasies lymphoïdes, l'OSI-027 a réduit la prolifération et induit l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée, de manière plus marquée que la rapamycine. Le médicament a réduit la phosphorylation des cibles des deux complexes et a induit la régression de xénogreffes de lymphome à cellules du manteau. Ce résultat soutient l'idée que le blocage simultané des deux complexes peut éviter une partie de la signalisation de survie ; toutefois, il ne concerne pas directement le lymphome diffus à grandes cellules B et implique des auteurs en partie communs avec l'étude originale, bien qu'en utilisant des modèles et des données différents [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

La réponse de mTORC2 à la rapamycine n'est pas uniforme. Sarbassov et ses collègues ont démontré qu'un traitement prolongé par la rapamycine peut empêcher l'assemblage de nouveaux complexes mTORC2 et réduire la phosphorylation d'AKT dans de

nombreux types cellulaires. Dans ce contexte, la rapamycine réduisait donc, plutôt qu'elle n'augmentait, la signalisation soutenue par mTORC2-AKT [4].Cette preuve ne contredit pas l'observation de l'étude analysée dans les cellules de lymphome, mais elle en limite la généralisation. La direction de l'effet dépend au moins du type cellulaire, de la durée de l'exposition et de l'équilibre entre les circuits de rétroaction et la formation de nouveaux complexes mTORC2. Par conséquent, il n'est pas correct d'affirmer que la rapamycine augmente toujours AKT ou qu'elle inhibe toujours mTORC2 après un traitement prolongé.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la revue des publications indépendantes utilisées pour évaluer la narration du paragraphe du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et échantillons tumoraux primaires	Lignées cellulaires et tumeurs primaires de lymphome diffus à grandes cellules B ; effectif non rapporté dans le matériel disponible	La rapamycine a inhibé mTORC1 mais a augmenté la phosphorylation d'AKT dépendante de Rictor/mTORC2 ; le LBH589 a bloqué cette adaptation	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et échantillons tumoraux humains	Lignées tumorales et biopsies de tumeurs solides traitées avec le RAD001	L'inhibition de mTOR a augmenté IRS-1 et activé AKT ; le blocage de l'IGF-1R a empêché l'activation d'AKT	confirmation indirecte	modérée
[2]	Cellulaire et animal	Lignées de rhabdomyosarcome humain, xénogreffes et modèles cellulaires supplémentaires	La rapamycine a augmenté la phosphorylation d'AKT via l'IGF-1R ; le double blocage a davantage réduit la croissance et la survie	confirmation indirecte	modérée
[3]	Cellulaire, échantillons cliniques et animal	Néoplasies lymphoïdes, échantillons cliniques et xénogreffes de lymphome à cellules du manteau	L'inhibition conjointe de mTORC1 et mTORC2 a réduit AKT, la prolifération et a augmenté l'apoptose par rapport à la rapamycine	preuve biologiquement cohérente	modérée

[4]	Cellulaire	Différents types cellulaires	La rapamycine prolongée a empêché l'assemblage de mTORC2 et réduit la signalisation d'AKT dans de nombreux contextes	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement que, dans les cellules de lymphome diffus à grandes cellules B examinées, le blocage de mTORC1 par la rapamycine peut s'accompagner d'une augmentation de la phosphorylation d'AKT via mTORC2. L'inhibition des histones désacétylases par le LBH589 a empêché cette adaptation et a renforcé l'effet antitumoral dans le modèle.La littérature indépendante confirme que les boucles de rétroaction peuvent limiter l'efficacité des inhibiteurs de mTORC1 et que le blocage combiné de mTORC1 et mTORC2 est biologiquement prometteur dans certains modèles tumoraux. La portée de cette conclusion est toutefois mécanistique : les réponses varient selon le contexte cellulaire et la durée du traitement, et des validations cliniques spécifiques sont nécessaires avant de pouvoir attribuer à cette stratégie une utilité thérapeutique démontrée chez les personnes atteintes de lymphome diffus à grandes cellules B.

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. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

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