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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Le traitement prolongé par rapamycine inhibe l'assemblage de mTORC2 et Akt/PKB - Revue des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

La publication analysée a évalué si la rapamycine, médicament historiquement considéré comme un inhibiteur de mTORC1, peut également influencer mTORC2, le complexe protéique qui contribue à la pleine activation d'AKT. Les auteurs ont rapporté qu'un traitement prolongé réduit l'assemblage de nouveaux complexes mTORC2 et, dans de nombreux types cellulaires, diminue le signal d'AKT. Ils ont également observé qu'une variante d'AKT résistante à la rapamycine atténuait les effets pro-apoptotiques et antitumoraux du médicament dans les cellules expérimentales.Le travail est cité dans « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi pour soutenir deux points liés : la possibilité qu'une exposition prolongée à la rapamycine réduise la phosphorylation d'AKT via mTORC2 et la pertinence potentielle de ce phénomène pour les effets antitumoraux et métaboliques. Des études indépendantes confirment que la perte de mTORC2 peut compromettre la signalisation insulinique in vivo et dans les cellules adipeuses humaines. Cependant, d'autres expériences montrent que dans certaines cellules tumorales, AKT peut augmenter malgré la réduction de l'assemblage de mTORC2, en raison de circuits de compensation. La conclusion la plus prudente est donc que le mécanisme est biologiquement fondé, mais dépend fortement du type cellulaire, de la dose et de la durée de l'exposition.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366657

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 la rapamycine agissait uniquement sur mTORC1, le complexe qui régule principalement la synthèse protéique, ou si elle pouvait également altérer mTORC2 au fil du temps. Ce dernier est un complexe multiprotéique qui contribue à la phosphorylation d'AKT/PKB, une protéine qui intègre les signaux de survie, de croissance et de métabolisme.L'hypothèse évaluée était qu'une exposition prolongée au médicament entraverait la formation de mTORC2. Selon le résumé disponible, cette réduction aurait conduit, dans de nombreux types cellulaires, à des niveaux de mTORC2 insuffisants pour maintenir le signal d'AKT. La pertinence par rapport à « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi concerne donc le segment de la chaîne : rapamycine prolongée moindre assemblage de mTORC2 réduction de la phosphorylation d'AKT.L'étude peut démontrer un effet moléculaire et cellulaire de la rapamycine dans les modèles examinés. Elle ne peut cependant pas établir que le même effet se produise dans tous les tissus, dans toutes les néoplasies ou chez chaque personne traitée par rapamycine. Elle ne démontre pas non plus que la réduction d'AKT soit la seule cause des éventuels effets antitumoraux ou métaboliques du médicament.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible contient uniquement le résumé de la publication. L'étude a comparé le comportement de mTORC1 et mTORC2 dans des conditions de traitement à la rapamycine et a évalué le signal AKT/PKB. Les auteurs ont également utilisé des cellules exprimant une variante mutée d'AKT résistante à la rapamycine, afin de vérifier si le maintien du signal AKT modifiait les effets cellulaires du traitement.Le plan expérimental détaillé, le nombre et l'identité complète des types cellulaires, les concentrations du médicament, la durée précise des traitements, les procédures de laboratoire, les analyses statistiques, les valeurs numériques et les critères d'exclusion ne sont pas indiqués dans le matériel disponible. Aucun suivi clinique, participant humain ou essai thérapeutique sur des patients n'est mentionné.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal est qu'un traitement prolongé par la rapamycine a inhibé l'assemblage de mTORC2. En termes simples, le médicament ne se contenterait pas de ralentir l'activité d'un complexe déjà présent, mais entraverait la formation de nouveaux complexes fonctionnels. Dans de nombreux types cellulaires, cela a réduit mTORC2 en dessous du niveau nécessaire pour maintenir la signalisation d'AKT/PKB.AKT est une protéine qui reçoit des signaux provenant des nutriments, de l'insuline et des facteurs de croissance. Sa phosphorylation, c'est-à-dire l'ajout d'un groupe phosphate sur des sites régulateurs, est l'une des modifications qui permettent sa pleine activité. Le résumé rapporte donc une réduction du signal d'AKT après une exposition prolongée à la rapamycine, mais ne mentionne ni pourcentages, ni durées exactes, ni valeurs P, ni intervalles de confiance.Les auteurs ont également observé que les effets pro-apoptotiques, c'est-à-dire favorisant la mort programmée des cellules, et antitumoraux de la rapamycine étaient atténués dans les cellules présentant une variante d'AKT résistante à la rapamycine. Cette donnée soutient l'interprétation selon laquelle la réduction du signal d'AKT contribue aux effets observés dans le modèle expérimental. Elle ne permet toutefois pas de quantifier le poids de cette contribution dans les tumeurs humaines.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est que la rapamycine peut avoir des conséquences différentes de celles attendues si elle est administrée sur une longue période. Au début, l'effet le plus connu concerne mTORC1 ; avec des expositions prolongées, dans certains modèles, mTORC2 peut également être impliqué. Étant donné que mTORC2 contribue à l'activation d'AKT, la réduction de son intégrité peut affaiblir les signaux qui favorisent la survie cellulaire et la réponse à l'insuline.Le passage documenté directement par la publication faisant l'objet de la revue des preuves est le suivant : rapamycine prolongée moindre assemblage de mTORC2 moindre capacité à maintenir le signal d'AKT. C'est ce point qui explique sa présence dans les paragraphes du livre consacrés à la relation entre mTORC2 et AKT. L'hypothèse selon laquelle ce

mécanisme contribue aux effets antitumoraux est cohérente avec le modèle cellulaire, mais elle exige de la prudence : l'effet n'est pas nécessairement uniforme entre les différentes tumeurs.La littérature ultérieure clarifie également pourquoi il n'est pas correct de transformer ce mécanisme en une règle universelle. mTORC2 est important pour la maturation et la stabilité d'AKT [1]. Cependant, la rapamycine peut simultanément supprimer certains freins en amont de la voie PI3K-AKT, permettant dans certaines cellules tumorales une augmentation compensatoire de la phosphorylation d'AKT [2].

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation particulièrement pertinente pour le chapitre métabolique du livre provient d'une étude expérimentale chez la souris. L'exposition chronique à la rapamycine a altéré mTORC2 in vivo et a été associée à une aggravation de la tolérance au glucose et de l'action de l'insuline. Les auteurs ont également montré que mTORC2 était nécessaire pour que l'insuline supprime la gluconéogenèse hépatique, c'est-à-dire la production de glucose par le foie. Ce résultat soutient le passage selon lequel la perte prolongée de la fonction de mTORC2 peut réduire le signal insulinique via AKT. La limite réside dans le fait qu'il s'agit principalement d'un modèle murin, et non de la démonstration directe d'un effet clinique identique chez tous les individus [3].Une seconde étude a analysé des adipocytes, c'est-à-dire des cellules du tissu adipeux, obtenus à partir de biopsies humaines sous-cutanées et omentales. À la concentration thérapeutique de 0,01 µM, la rapamycine a réduit de 20 à 30 % la captation basale et stimulée par l'insuline du glucose après 15 minutes ou 20 heures de culture. Dans les cellules sous-cutanées, la phosphorylation d'AKT sur la sérine 473 ainsi que les interactions mTOR-RICTOR et mTOR-SIN1 ont également diminué, ce qui est compatible avec une formation moindre de mTORC2. Il s'agit d'un constat biologiquement très proche de la narration du livre, bien qu'il reste une expérience ex vivo sur des cellules isolées et non un essai clinique [4].Une preuve supplémentaire clarifie pourquoi la réduction de mTORC2 est pertinente pour AKT. Dans des expériences cellulaires et des modèles in vivo, l'absence de composants essentiels de mTORC2 a réduit les phosphorylations nécessaires à la maturation correcte d'AKT. La conséquence a été une moindre stabilité de la protéine nouvellement synthétisée. Cette étude ne teste pas la rapamycine, mais confirme le maillon de la chaîne selon lequel un mTORC2 intact contribue à rendre AKT structurellement et fonctionnellement compétente [1].

7. PREUVES DISCORDANTES

Toutes les cellules ne répondent pas à la rapamycine prolongée par une réduction de la phosphorylation d'AKT. Dans des lignées cellulaires de cancer du poumon, une expérience a révélé que 24 heures de rapamycine réduisaient l'association de RICTOR avec mTOR, un signe compatible avec un assemblage moindre de mTORC2, mais augmentaient néanmoins la phosphorylation d'AKT. Les effets variaient également en fonction de la dose : dans les cellules PC-3, 1 nM augmentait la phosphorylation d'AKT, tandis que 100 nM la réduisait [2].Ce résultat ne dément pas le fait que la rapamycine puisse entraver l'assemblage de mTORC2. Il montre en revanche que le niveau final de phosphorylation d'AKT dépend également de boucles de rétroaction. En bloquant mTORC1, la cellule peut augmenter les signaux en amont, y compris ceux qui activent PI3K et AKT. Dans le contexte tumoral, par conséquent, un assemblage moindre de mTORC2 ne garantit pas automatiquement une activité globale moindre d'AKT ni un effet antitumoral accru.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la révision des recherches indépendantes qui en confirment ou en délimitent la signification biologique.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et moléculaire	Types cellulaires non spécifiés dans le résumé disponible	La rapamycine prolongée a réduit l'assemblage de mTORC2 et le signal d'AKT dans de nombreux types cellulaires ; les effets antitumoraux étaient atténués par une AKT résistante à la rapamycine.	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Cellulaire et in vivo	Cellules et modèles expérimentaux mammifères	mTORC2 est nécessaire aux phosphorylations qui favorisent la maturation et la stabilité d'AKT.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Animal et génétique	Souris traitées de manière chronique par la rapamycine et modèles avec altération de mTORC2	La perte de mTORC2 a compromis la suppression insulinique de la gluconéogenèse hépatique et a contribué à l'insulinorésistance.	confirmation directe	modérée
[4]	Cellulaire ex vivo humain	Adipocytes issus de biopsies sous-cutanées et omentales humaines	La rapamycine a réduit la captation de glucose, la phosphorylation d'AKT et les interactions nécessaires à la formation de mTORC2.	confirmation directe	modérée

[2]	Cellulaire tumoral	Lignées cellulaires de cancer du poumon et de la prostate	La rapamycine a réduit l'assemblage de mTORC2 mais, dans certaines conditions, a augmenté la phosphorylation d'AKT par rétroaction compensatoire.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement l'idée que la rapamycine, en cas d'exposition prolongée, peut compromettre l'assemblage de mTORC2 et réduire le signal d'AKT dans certains types cellulaires. Des preuves indépendantes confirment que mTORC2 est important pour la fonction d'AKT et que sa perte peut aggraver la réponse insulinique dans des modèles expérimentaux et des cellules adipeuses humaines. La contribution possible aux effets antitumoraux est biologiquement plausible, mais n'est pas uniforme : certaines tumeurs activent des mécanismes de rétroaction qui maintiennent ou augmentent AKT. Le récit du livre est donc modérément étayé et nécessite toujours une lecture dépendante du contexte.

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] **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