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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il trattamento prolungato con rapamicina inibisce l'assemblaggio di mTORC2 e Akt/PKB - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366653

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata ha valutato se la rapamicina, farmaco storicamente considerato un inibitore di mTORC1, possa influenzare anche mTORC2, il complesso proteico che contribuisce alla piena attivazione di AKT. Gli autori hanno riportato che un trattamento prolungato riduce l'assemblaggio di nuovi complessi mTORC2 e, in molti tipi cellulari, abbassa il segnale di AKT. Hanno inoltre osservato che una variante di AKT resistente alla rapamicina attenuava gli effetti pro-apoptotici e antitumorali del farmaco nelle cellule sperimentali.Il lavoro è citato in "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi per sostenere due passaggi collegati: la possibilità che l'esposizione prolungata alla rapamicina riduca la fosforilazione di AKT attraverso mTORC2 e la potenziale rilevanza di questo fenomeno per gli effetti antitumorali e metabolici. Studi indipendenti confermano che la perdita di mTORC2 può compromettere la segnalazione insulinica in vivo e nelle cellule adipose umane. Tuttavia, altri esperimenti mostrano che in alcune cellule tumorali AKT può aumentare nonostante la riduzione dell'assemblaggio di mTORC2, per effetto di circuiti di compensazione. La conclusione più prudente è quindi che il meccanismo è biologicamente fondato, ma dipende fortemente dal tipo cellulare, dalla dose e dalla durata dell'esposizione.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se la rapamicina agisse soltanto su mTORC1, il complesso che regola soprattutto la sintesi proteica, oppure potesse alterare nel tempo anche mTORC2. Quest'ultimo è un complesso multiproteico che contribuisce alla fosforilazione di AKT/PKB, una proteina che integra segnali di sopravvivenza, crescita e metabolismo.L'ipotesi valutata era che l'esposizione prolungata al farmaco ostacolasse la formazione di mTORC2. Secondo l'abstract disponibile, questa riduzione avrebbe portato in molti tipi cellulari a livelli di mTORC2 insufficienti per mantenere il segnale di AKT. La pertinenza con "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda quindi il segmento della catena rapamicina prolungata minore assemblaggio di mTORC2 riduzione della fosforilazione di AKT.Lo studio può dimostrare un effetto molecolare e cellulare della rapamicina nei modelli esaminati. Non può però stabilire che lo stesso effetto avvenga in tutti i tessuti, in tutte le neoplasie o in ogni persona trattata con rapamicina. Non dimostra neppure che la riduzione di AKT sia l'unica causa degli eventuali effetti antitumorali o metabolici del farmaco.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile contiene soltanto l'abstract della pubblicazione. Lo studio ha confrontato il comportamento di mTORC1 e mTORC2 in condizioni di trattamento con rapamicina e ha valutato il segnale di AKT/PKB. Gli autori hanno inoltre utilizzato cellule che esprimevano una variante mutata di AKT resistente alla rapamicina, per verificare se il mantenimento del segnale di AKT modificasse gli effetti cellulari del trattamento.Il disegno sperimentale dettagliato, il numero e l'identità completa dei tipi cellulari, le concentrazioni del farmaco, la durata precisa dei trattamenti, le procedure di laboratorio, le analisi statistiche, i valori numerici e i criteri di esclusione non sono riportati nel materiale disponibile. Non sono riportati follow-up clinici, partecipanti umani o sperimentazioni terapeutiche su pazienti.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che il trattamento prolungato con rapamicina ha inibito l'assemblaggio di mTORC2. In parole semplici, il farmaco non avrebbe soltanto rallentato un'attività del complesso già presente, ma avrebbe ostacolato la formazione di nuovi complessi funzionali. In molti tipi cellulari ciò ha ridotto mTORC2 al di sotto del livello necessario per mantenere la segnalazione di AKT/PKB.AKT è una proteina che riceve segnali da nutrienti, insulina e fattori di crescita. La sua fosforilazione, cioè l'aggiunta di un gruppo fosfato in siti regolatori, è una delle modifiche che ne permettono la piena attività. L'abstract riferisce quindi una riduzione del segnale di AKT dopo esposizione prolungata alla rapamicina, ma non riporta percentuali, tempi esatti, valori P o intervalli di confidenza.Gli autori hanno anche osservato che gli effetti pro-apoptotici, cioè favorevoli alla morte programmata delle cellule, e antitumorali della rapamicina risultavano attenuati nelle cellule con una variante di AKT resistente alla rapamicina. Questo dato sostiene l'interpretazione secondo cui la riduzione del segnale di AKT contribuisce agli effetti osservati nel modello sperimentale. Non permette tuttavia di quantificare quanto questo contributo pesi nei tumori umani.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che la rapamicina può avere conseguenze diverse da quelle attese se viene somministrata a lungo. All'inizio l'effetto più noto riguarda mTORC1; con esposizioni prolungate, in alcuni modelli, può essere coinvolto anche mTORC2. Poiché mTORC2 contribuisce all'attivazione di AKT, la riduzione della sua integrità può indebolire segnali che favoriscono sopravvivenza cellulare e risposta all'insulina.Il passaggio documentato direttamente dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è: rapamicina prolungata minore assemblaggio di mTORC2 minore capacità di mantenere il segnale di AKT. Questo è il punto che spiega la sua presenza nei paragrafi del libro dedicati al rapporto fra mTORC2 e AKT. L'ipotesi che tale meccanismo contribuisca agli effetti antitumorali è coerente con il modello cellulare, ma richiede prudenza: l'effetto non è necessariamente uniforme tra tumori diversi.La letteratura successiva chiarisce anche perché non sia

corretto trasformare questo meccanismo in una regola universale. mTORC2 è importante per la maturazione e la stabilità di AKT [1]. Tuttavia, la rapamicina può contemporaneamente rimuovere alcuni freni a monte della via PI3K-AKT, consentendo in specifiche cellule tumorali un aumento compensatorio della fosforilazione di AKT [2].

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente rilevante per il paragrafo metabolico del libro proviene da uno studio sperimentale nei topi. L'esposizione cronica alla rapamicina ha alterato mTORC2 in vivo ed è stata associata a peggioramento della tolleranza al glucosio e dell'azione insulinica. Gli autori hanno inoltre mostrato che mTORC2 era necessario affinché l'insulina sopprimesse la gluconeogenesi epatica, cioè la produzione di glucosio da parte del fegato. Il risultato sostiene il passaggio secondo cui la perdita prolungata di funzione di mTORC2 può ridurre il segnale insulinico attraverso AKT. Il limite è che si tratta soprattutto di un modello murino, non della dimostrazione diretta di un identico effetto clinico in tutte le persone [3].Un secondo studio ha analizzato adipociti, cioè cellule del tessuto adiposo, ottenuti da biopsie umane sottocutanee e omentali. Alla concentrazione terapeutica di 0,01 μM, la rapamicina ha ridotto del 20–30% la captazione basale e stimolata dall'insulina del glucosio dopo 15 minuti o 20 ore di coltura. Nelle cellule sottocutanee sono diminuite anche la fosforilazione di AKT sulla serina 473 e le interazioni mTOR-RICTOR e mTOR-SIN1, compatibili con una minore formazione di mTORC2. Questo è un riscontro biologicamente molto vicino alla narrazione del libro, pur restando un esperimento ex vivo su cellule isolate e non una sperimentazione clinica [4].Un'ulteriore evidenza chiarisce perché la riduzione di mTORC2 sia rilevante per AKT. In esperimenti cellulari e in modelli in vivo, l'assenza di componenti essenziali di mTORC2 ha ridotto fosforilazioni necessarie alla corretta maturazione di AKT. La conseguenza è stata una minore stabilità della proteina appena sintetizzata. Questo studio non testa la rapamicina, ma conferma il passaggio della catena secondo cui un mTORC2 integro contribuisce a rendere AKT strutturalmente e funzionalmente competente [1].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non tutte le cellule rispondono alla rapamicina prolungata con una riduzione della fosforilazione di AKT. In linee cellulari di tumore polmonare, un esperimento ha rilevato che 24 ore di rapamicina riducevano l'associazione di RICTOR con mTOR, segno compatibile con minore assemblaggio di mTORC2, ma aumentavano comunque la fosforilazione di AKT. Gli effetti variavano inoltre con la dose: in cellule PC-3, 1 nM aumentava la fosforilazione di AKT, mentre 100 nM la riduceva [2].Questo risultato non smentisce il fatto che la rapamicina possa ostacolare l'assemblaggio di mTORC2. Mostra invece che il livello finale di fosforilazione di AKT dipende anche da circuiti di feedback. Bloccando mTORC1, la cellula può aumentare segnali a monte, inclusi quelli che attivano PI3K e AKT. Nel contesto tumorale, pertanto, minore assemblaggio di mTORC2 non garantisce automaticamente minore attività complessiva di AKT né un maggiore effetto antitumorale.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della revisione dalle ricerche indipendenti che ne confermano o delimitano il significato biologico.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e molecolare	Tipi cellulari non specificati nell'abstract disponibile	La rapamicina prolungata ha ridotto l'assemblaggio di mTORC2 e il segnale di AKT in molti tipi cellulari; gli effetti antitumorali erano attenuati da AKT resistente alla rapamicina.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare e in vivo	Cellule e modelli sperimentali mammiferi	mTORC2 è necessario per fosforilazioni che favoriscono maturazione e stabilità di AKT.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale e genetico	Topi trattati cronicamente con rapamicina e modelli con alterazione di mTORC2	La perdita di mTORC2 ha compromesso la soppressione insulinica della gluconeogenesi epatica e ha contribuito all'insulino-resistenza	conferma diretta	moderata
[4]	Cellulare ex vivo umano	Adipociti da biopsie sottocutanee e omentali umane	La rapamicina ha ridotto la captazione di glucosio, la fosforilazione di AKT e interazioni necessarie alla formazione di mTORC2.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare tumorale	Linee cellulari di tumore polmonare e prostata	La rapamicina ha ridotto l'assemblaggio di mTORC2 ma, in alcune condizioni, ha aumentato la fosforilazione di AKT per feedback compensatorio.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto l'idea che la rapamicina, quando l'esposizione è prolungata, possa compromettere l'assemblaggio di mTORC2 e ridurre il segnale di AKT in specifici tipi cellulari. Le evidenze indipendenti confermano che mTORC2 è importante per la funzione di AKT e che la sua perdita può peggiorare la risposta insulinica in modelli sperimentali e cellule adipose umane. Il possibile contributo agli effetti antitumorali è biologicamente plausibile, ma non uniforme: alcuni tumori attivano feedback che mantengono o aumentano AKT. La narrazione del libro risulta quindi moderatamente sostenuta e richiede sempre una lettura dipendente dal contesto.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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