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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'inibizione del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) come potenziale terapia antiepilettogena: dalla sclerosi tuberosa alle comuni epilessie acquisite - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato è una pubblicazione di sintesi che valuta l'inibizione di mTOR (bersaglio della rapamicina nei mammiferi, una proteina che coordina crescita cellulare e sintesi proteica) come possibile strategia per prevenire lo sviluppo dell'epilessia. Il testo disponibile descrive soprattutto evidenze ottenute in modelli murini di sclerosi tuberosa, nei quali gli inibitori di mTOR hanno prevenuto crisi epilettiche e anomalie cerebrali associate al processo epilettogeno.Nella narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui la perdita o il malfunzionamento di TSC1 e TSC2, rispettivamente amartina e tuberina, deregolano mTOR e possono avere conseguenze cliniche rilevanti nella sclerosi tuberosa. Evidenze indipendenti confermano che il complesso TSC1/TSC2 limita i segnali cellulari controllati da mTOR e che l'inibizione farmacologica di questa via può ridurre alcune manifestazioni della malattia nell'uomo. Rimangono però limiti importanti: non tutte le conseguenze cliniche dipendono soltanto da mTOR e la risposta ai farmaci non è uniforme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306488

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 l'inibizione di mTOR potesse diventare una terapia antiepilettogena, cioè capace non soltanto di ridurre le crisi già presenti, ma di modificare i processi biologici che favoriscono la comparsa dell'epilessia. L'ipotesi centrale è che intervenire su una via di segnalazione posta a monte di molte alterazioni cellulari possa limitare le modificazioni del cervello che rendono più probabili le crisi.Il collegamento con il paragrafo del libro riguarda la sclerosi tuberosa, una condizione genetica nella quale alterazioni di TSC1 o TSC2 compromettono il complesso proteico che normalmente limita l'attività di mTOR. Lo studio analizzato usa questa malattia come esempio della rilevanza biologica di mTOR nelle anomalie della crescita cellulare e nell'epilessia. Non misura però direttamente, nel materiale disponibile, il rapporto fra insulina, AKT e TSC2 descritto nel paragrafo del libro; né può dimostrare che ogni manifestazione clinica della sclerosi tuberosa derivi esclusivamente dall'attivazione di mTOR.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract della pubblicazione. Da questo risulta che si tratta di un articolo di sintesi scientifica, non di una nuova sperimentazione clinica o di un singolo esperimento con partecipanti arruolati dagli autori. L'obiettivo era integrare le prove allora disponibili sul ruolo di mTOR nell'epilettogenesi, cioè nell'insieme dei cambiamenti che rendono il cervello predisposto alle crisi epilettiche.L'abstract richiama modelli murini di sclerosi tuberosa e altri modelli animali di epilessia acquisita, inclusi quelli successivi a stato epilettico o trauma cranico. La numerosità degli animali, i criteri di selezione, i dosaggi degli inibitori di mTOR, la durata delle osservazioni, gli endpoint dettagliati e le analisi statistiche non sono riportati nel materiale disponibile. Non è inoltre riportata una strategia di ricerca bibliografica sistematica; non è quindi possibile valutare dall'abstract come siano stati selezionati gli studi discussi.

4. RISULTATI

Il risultato principale riportato nell'abstract è qualitativo: nei modelli murini di sclerosi tuberosa, gli inibitori di mTOR hanno prevenuto lo sviluppo dell'epilessia e alcune anomalie cerebrali associate all'epilettogenesi. In termini semplici, ridurre un segnale cellulare eccessivamente attivo ha limitato, negli animali, sia le crisi sia alcune alterazioni del cervello collegate alla loro comparsa.La pubblicazione segnala inoltre che mTOR potrebbe partecipare all'epilettogenesi anche in altre condizioni, come displasia corticale focale e lesioni cerebrali acquisite. Tuttavia, nell'abstract non sono riportati valori numerici, percentuali di riduzione delle crisi, valori P, intervalli di confidenza o dettagli sperimentali che consentano di quantificare questi effetti.Per il passaggio del libro, il dato più pertinente è il seguente: la sclerosi tuberosa viene presentata come un esempio in cui l'alterazione del sistema TSC1/TSC2 è associata a un'attività anomala di mTOR e a conseguenze neurologiche importanti. Questo supporta il ruolo del complesso TSC1/TSC2 come regolatore biologico di mTOR, ma non dimostra da solo tutte le conseguenze cliniche citate nel paragrafo.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che TSC1 e TSC2 agiscono insieme come un freno: quando funzionano, aiutano a impedire che i segnali di crescita e di sintesi proteica rimangano attivi oltre il necessario. mTOR è uno dei principali nodi controllati da questo freno. Se il complesso TSC1/TSC2 è difettoso, la cellula può ricevere in modo persistente segnali che favoriscono produzione di proteine, aumento di dimensioni e crescita di tessuti disorganizzati.Nel linguaggio tecnico, il complesso TSC1/TSC2 limita soprattutto mTORC1, una delle due principali forme funzionali di mTOR. L'attivazione eccessiva di mTORC1 modifica la fosforilazione, cioè l'aggiunta di gruppi chimici che regolano l'attività delle proteine, di bersagli coinvolti nella sintesi proteica. Lo studio analizzato interpreta questa deregolazione come una spiegazione plausibile per anomalie cerebrali ed epilessia nella sclerosi tuberosa.Questa interpretazione è coerente con il paragrafo del libro, ma richiede precisione. La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove documenta soprattutto una plausibilità biologica e

risultati preclinici negli animali; non costituisce una dimostrazione clinica definitiva che l'inibizione di mTOR prevenga l'epilessia in tutte le persone con sclerosi tuberosa o che il malfunzionamento di TSC1/TSC2 produca lo stesso effetto in tutti gli organi.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma meccanicistica diretta proviene da esperimenti cellulari nei quali amartina e tuberina sono state espresse insieme. Il complesso TSC1/TSC2 ha ridotto l'attivazione di 4E-BP1 e S6K1, due proteine poste a valle di mTOR che favoriscono la sintesi proteica. Inoltre, una variante di TSC2 identificata in persone con sclerosi tuberosa non riusciva a reprimere adeguatamente la fosforilazione di 4E-BP1. Questo studio sostiene direttamente il concetto che TSC1/TSC2 svolga una funzione frenante sui segnali regolati da mTOR. Il limite è che il modello principale era cellulare e non misura gli esiti clinici della malattia [1].Una verifica nell'uomo è stata fornita da uno studio prospettico non randomizzato condotto in 25 persone con sclerosi tuberosa o linfangioleiomiomatosi sporadica, una malattia correlata che può anch'essa coinvolgere alterazioni dei geni TSC. Durante dodici mesi di trattamento con sirolimus, inibitore di mTOR, il volume medio degli angiomiolipomi renali era pari al 53,2% del valore iniziale, con una riduzione statisticamente significativa. Dopo un anno dalla sospensione, il volume medio era risalito all'85,9% del basale. Il risultato è coerente con il fatto che l'attività di mTOR contribuisca alla crescita di alcune lesioni associate a questa biologia, ma il disegno senza gruppo di controllo e la popolazione mista limitano la forza causale dell'inferenza [2].La rilevanza neurologica nell'uomo è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo su 366 persone di età compresa fra 2 e 65 anni con sclerosi tuberosa e crisi focali resistenti ai farmaci. La proporzione di partecipanti con almeno il 50% di riduzione delle crisi è stata del 15,1% con placebo, del 28,2% con esposizione bassa a everolimus e del 40,0% con esposizione alta. Anche la riduzione mediana della frequenza delle crisi è stata maggiore con everolimus rispetto al placebo. Questi dati confermano che, per una parte dei pazienti, inibire mTOR può ridurre una manifestazione neurologica clinicamente rilevante della sclerosi tuberosa. Non dimostrano però che il farmaco corregga tutte le anomalie della malattia; inoltre, gli eventi avversi gravi di grado 3 o 4 sono stati più frequenti nei gruppi everolimus [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Esistono tuttavia elementi che richiedono prudenza. Il ritorno verso il volume iniziale degli angiomiolipomi dopo la sospensione del sirolimus indica che la riduzione dell'attività di mTOR può controllare una parte della crescita delle lesioni senza eliminare necessariamente la causa genetica sottostante [2]. Inoltre, nello studio randomizzato sulle crisi epilettiche, una quota importante di partecipanti non ha raggiunto una riduzione delle crisi pari o superiore al 50%, e gli eventi avversi gravi sono risultati più frequenti con everolimus rispetto al placebo [3]. Questi risultati non contraddicono il ruolo biologico di mTOR, ma mostrano che il meccanismo è dipendente dal tessuto, dalla manifestazione clinica e dal contesto terapeutico.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle evidenze indipendenti utilizzate per valutare il passaggio del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Articolo di sintesi	Modelli murini di sclerosi tuberosa e di epilessie acquisite, descritti nell'abstract	Gli inibitori di mTOR hanno prevenuto epilessia e anomalie cerebrali nei modelli murini di sclerosi tuberosa.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare	Cellule U2OS con espressione sperimentale di TSC1/TSC2 e variante di TSC2 associata a sclerosi tuberosa	TSC1/TSC2 ha ridotto i segnali a valle di mTOR; la variante di TSC2 non ha represso adeguatamente 4E-BP1.	conferma diretta	moderata
[2]	Interventistico prospettico non randomizzato	25 persone con sclerosi tuberosa o linfangioleiomiomatosi sporadica	Il sirolimus ha ridotto il volume medio degli angiomiolipomi durante il trattamento; il volume è aumentato dopo la sospensione.	conferma indiretta	moderata
[3]	RCT in doppio cieco controllato con placebo	366 persone con sclerosi tuberosa e crisi focali resistenti ai farmaci	Everolimus ha aumentato la quota di persone con almeno il 50% di riduzione delle crisi rispetto al placebo.	conferma indiretta	alta

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata è pertinente al passaggio del libro perché usa la sclerosi tuberosa come esempio della rilevanza biologica e clinica della regolazione di mTOR da parte del complesso TSC1/TSC2. Il collegamento è ben sostenuto a livello meccanicistico e rafforzato da studi clinici che mostrano una riduzione di alcune manifestazioni della malattia con inibitori di mTOR.Le prove non consentono tuttavia di considerare mTOR l'unica causa di tutte le conseguenze della sclerosi tuberosa, né di interpretare l'efficacia dei farmaci come uniforme o definitiva. Il controllo della crescita delle lesioni e la riduzione delle crisi appaiono dipendenti dal trattamento, dalla sede della malattia e dalla risposta individuale. La narrazione del libro risulta quindi fortemente confermata nel suo nucleo biologico, con limiti importanti nella sua estensione clinica generale.

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. 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] **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