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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'inibizione delle istone deacetilasi supera la resistenza alla rapamicina nel linfoma diffuso a grandi cellule B inibendo la segnalazione di Akt attraverso mTORC2 - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato perché la rapamicina, un farmaco che inibisce il complesso mTORC1, abbia un effetto citotossico limitato in modelli di linfoma diffuso a grandi cellule B. In linee cellulari e tumori primari, il farmaco ha inibito bersagli di mTORC1 ma ha contemporaneamente aumentato la fosforilazione di AKT, una modifica chimica che contribuisce alla piena attività di questa proteina di sopravvivenza cellulare. Gli esperimenti hanno collegato tale risposta a mTORC2 e alla sua proteina essenziale Rictor.La ricerca è pertinente al paragrafo 4.11 di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta un esempio sperimentale in cui il blocco selettivo di mTORC1 può attivare una risposta compensatoria associata alla sopravvivenza cellulare. L'inibitore delle istone deacetilasi LBH589 ha impedito l'attivazione di AKT e ha superato la resistenza alla rapamicina nel modello studiato. Ricerche indipendenti confermano che l'inibizione di mTORC1 può aumentare AKT attraverso circuiti di feedback e che il blocco di entrambi i complessi può essere più efficace in alcuni modelli linfatici. Tuttavia, il meccanismo dipende dal tipo cellulare, dalla durata dell'esposizione e dal farmaco; non dimostra un beneficio clinico nel linfoma diffuso a grandi cellule B.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366861

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'effetto limitato della rapamicina nelle cellule di linfoma diffuso a grandi cellule B dipendesse dall'attivazione di segnali alternativi di sopravvivenza. Gli autori hanno valutato l'ipotesi che il blocco di mTORC1, il complesso di mTOR che sostiene soprattutto sintesi proteica e crescita cellulare, potesse innescare l'attivazione di AKT attraverso mTORC2, il secondo complesso di mTOR che contribuisce alla regolazione di AKT.Il punto centrale per il paragrafo del libro non è che la rapamicina sia inefficace in ogni contesto, né che ogni tumore risponda allo stesso modo. Lo studio documenta invece un segmento specifico della catena: nelle cellule di linfoma esaminate, l'inibizione di mTORC1 da parte della rapamicina è stata accompagnata da un aumento della fosforilazione di AKT dipendente da mTORC2. Quando è stato aggiunto LBH589, un inibitore delle istone deacetilasi, questo adattamento è stato bloccato e l'effetto antitumorale è aumentato.Si tratta di una ricerca preclinica. Può quindi mostrare relazioni causali in cellule e campioni tumorali trattati sperimentalmente, ma non stabilire che la combinazione farmacologica migliori sopravvivenza, qualità di vita o risposta clinica nelle persone con linfoma diffuso a grandi cellule B.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Secondo l'abstract disponibile, gli autori hanno utilizzato linee cellulari di linfoma diffuso a grandi cellule B e tumori primari. La numerosità delle linee cellulari, il numero dei campioni primari, i criteri di selezione, il periodo di raccolta e le caratteristiche cliniche dei pazienti non sono riportati nel materiale disponibile.La rapamicina è stata impiegata per inibire mTORC1. Gli autori hanno valutato la citotossicità, cioè la capacità del trattamento di danneggiare o eliminare cellule tumorali, e l'attività della via molecolare attraverso proteine fosforilate. La fosforilazione è l'aggiunta di un gruppo fosfato ad una proteina; in questo caso è stata usata come indicatore dell'attività di mTORC1, di mTORC2 e di AKT. Sono stati inoltre ridotti sperimentalmente Rictor, componente di mTORC2, e Raptor, componente di mTORC1, mediante knockdown genetico, cioè diminuzione mirata dell'espressione di un gene.Per verificare se fosse possibile impedire la risposta compensatoria, è stato aggiunto LBH589. Gli autori hanno anche studiato il possibile ruolo della fosfatasi PP1, un enzima che può rimuovere gruppi fosfato dalle proteine, e di HDAC3, una istone deacetilasi. Dosi, tempi di esposizione, dettagli delle tecniche di laboratorio, criteri degli endpoint e metodi statistici non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato iniziale è stato che la rapamicina ha inibito mTORC1 sia nelle linee cellulari sia nei tumori primari valutati, ma ha prodotto solo una citotossicità minima. In parole semplici, il farmaco ha bloccato una parte della rete che favorisce crescita e sintesi proteica, senza però eliminare in modo rilevante le cellule di linfoma nel modello sperimentale. Valori quantitativi, percentuali di vitalità cellulare e valori P non sono riportati nell'abstract disponibile.Parallelamente al blocco di mTORC1, la rapamicina ha aumentato l'attivazione di eIF4E e di AKT. eIF4E è una proteina coinvolta nell'avvio della sintesi proteica; AKT è una chinasi, cioè una proteina che regola numerosi segnali cellulari legati a metabolismo, crescita e sopravvivenza. Il dato più pertinente alla narrazione del libro è che la fosforilazione di AKT indotta dalla rapamicina è stata ridotta dal knockdown di Rictor, ma non dal knockdown di Raptor. Questo indica che, nelle cellule studiate, la risposta di AKT richiedeva mTORC2 e non era una conseguenza diretta del mantenimento di mTORC1.L'aggiunta di LBH589 ha superato la resistenza alla rapamicina, bloccando l'attivazione di AKT. Gli esperimenti hanno inoltre sostenuto il coinvolgimento di PP1 nella riduzione della fosforilazione di AKT indotta da LBH589; il knockdown di HDAC3 ha riprodotto questo effetto. L'abstract interpreta questi risultati come evidenza di un meccanismo in cui l'inibizione delle istone deacetilasi ostacola l'attivazione di mTORC2 e di AKT. Non sono riportati nell'abstract disponibile dati numerici completi su sinergia farmacologica, apoptosi o confronto tra dosi.

5. INTERPRETAZIONE

Per una cellula tumorale, bloccare mTORC1 può significare ridurre i programmi che sostengono produzione di proteine e crescita. Tuttavia, la cellula

può attivare percorsi alternativi per mantenere la sopravvivenza. Nello studio analizzato, l'aumento della fosforilazione di AKT dopo rapamicina rappresenta proprio questa risposta adattativa: mentre un ramo di mTOR veniva frenato, il ramo mTORC2-AKT rimaneva o diventava più attivo.Il segmento specificamente documentato è quindi: in cellule di linfoma diffuso a grandi cellule B, rapamicina inibizione di mTORC1 aumento della fosforilazione di AKT dipendente da Rictor/mTORC2 minore efficacia citotossica. LBH589 ha interrotto questo segmento riducendo la fosforilazione di AKT e aumentando l'effetto della rapamicina. Questo è il motivo preciso per cui la pubblicazione è coerente con il passaggio del paragrafo 4.11 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi.La conclusione causale è solida all'interno delle cellule studiate perché la dipendenza da mTORC2 è stata verificata anche riducendo Rictor. Rimangono però limiti importanti. L'attivazione di AKT dopo inibizione di mTORC1 può dipendere da diversi circuiti di feedback; lo studio non prova che lo stesso meccanismo prevalga in tutti i sottotipi di linfoma o nei pazienti. Inoltre, LBH589 può influenzare numerosi geni e proteine, perciò il suo effetto non può essere attribuito esclusivamente a PP1 o a mTORC2.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente riguarda il principio generale della risposta compensatoria. O'Reilly e colleghi hanno studiato linee tumorali umane e campioni di tumore di pazienti trattati con l'analogo della rapamicina RAD001. L'inibizione di mTOR ha aumentato l'espressione di IRS-1, una proteina che trasmette segnali dai recettori per fattori di crescita, e ha attivato AKT. L'inibizione del recettore IGF-1R ha prevenuto questa attivazione e ha aumentato la sensibilità delle cellule al blocco di mTOR. Lo studio conferma quindi che l'inibizione di mTORC1 può rimuovere un freno di feedback e aumentare AKT; il meccanismo a monte non coincide necessariamente con quello identificato nel linfoma, ma la direzione dell'adattamento è coerente [1].Wan e colleghi hanno osservato un risultato analogo in linee cellulari e xenotrapianti di rabdomiosarcoma. Rapamicina e riduzione sperimentale di S6K1, bersaglio a valle di mTORC1, hanno aumentato la fosforilazione di AKT. Il blocco del recettore IGF-1R ha impedito l'aumento di AKT indotto dalla rapamicina; la combinazione tra inibizione di mTOR e di IGF-1R ha prodotto una maggiore riduzione della crescita e della sopravvivenza cellulare rispetto ai singoli trattamenti. Questo conferma che un blocco apparentemente selettivo di mTORC1 può attivare segnali che contrastano l'effetto antitumorale, ma mostra anche che il nodo compensatorio può essere un recettore a monte e non soltanto mTORC2 [2].Un riscontro particolarmente vicino alla parte terapeutica della narrazione proviene da un successivo studio su neoplasie linfatiche. Gupta e colleghi hanno confrontato rapamicina con OSI-027, un inibitore della chinasi mTOR capace di bloccare sia mTORC1 sia mTORC2. In linee cellulari e campioni clinici di varie neoplasie linfoidi, OSI-027 ha ridotto la proliferazione e indotto apoptosi, cioè morte cellulare programmata, più marcatamente della rapamicina. Il farmaco ha ridotto la fosforilazione dei bersagli di entrambi i complessi e ha indotto regressione di xenotrapianti di linfoma mantellare. Il risultato sostiene l'idea che il blocco contemporaneo dei due complessi possa evitare una quota di segnalazione di sopravvivenza; tuttavia non riguarda direttamente il linfoma diffuso a grandi cellule B e coinvolge autori in parte sovrapposti allo studio originale, pur usando modelli e dati diversi [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La risposta di mTORC2 alla rapamicina non è uniforme. Sarbassov e colleghi hanno dimostrato che un trattamento prolungato con rapamicina può impedire l'assemblaggio di nuovi complessi mTORC2 e ridurre la fosforilazione di AKT in molti tipi cellulari. In quel contesto, la rapamicina riduceva quindi, anziché aumentare, la segnalazione sostenuta da mTORC2-AKT [4].Questa evidenza non contraddice l'osservazione dello studio analizzato nelle cellule di linfoma, ma ne delimita la generalizzabilità. La direzione dell'effetto dipende almeno dal tipo cellulare, dalla durata dell'esposizione e dall'equilibrio tra circuiti di feedback e formazione di nuovi complessi mTORC2. Di conseguenza, non è corretto affermare che la rapamicina aumenti sempre AKT o che inibisca sempre mTORC2 dopo trattamento prolungato.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della review dalle pubblicazioni indipendenti utilizzate per valutare la narrazione del paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e campioni tumorali primari	Linee cellulari e tumori primari di linfoma diffuso a grandi cellule B; numerosità non riportata nel materiale disponibile	Rapamicina ha inibito mTORC1 ma ha aumentato la fosforilazione di AKT dipendente da Rictor/mTORC2; LBH589 ha bloccato questo adattamento	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e campioni tumorali umani	Linee tumorali e biopsie di tumori solidi trattati con RAD001	L'inibizione di mTOR ha aumentato IRS-1 e attivato AKT; il blocco di IGF-1R ha prevenuto l'attivazione di AKT	conferma indiretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Linee di rabdomiosarcoma umano, xenotrapianti e modelli cellulari supplementari	Rapamicina ha aumentato la fosforilazione di AKT attraverso IGF-1R; il doppio blocco ha ridotto maggiormente crescita e sopravvivenza	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare, campioni clinici e animale	Neoplasie linfoidi, campioni clinici e xenotrapianti di linfoma mantellare	L'inibizione congiunta di mTORC1 e mTORC2 ha ridotto AKT, proliferazione e aumentato apoptosi rispetto alla rapamicina	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Cellulare	Diversi tipi cellulari	Rapamicina prolungata ha impedito l'assemblaggio di mTORC2 e ridotto la segnalazione di AKT in molti contesti	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che, nelle cellule di linfoma diffuse a grandi cellule B esaminate, il blocco di mTORC1 con rapamicina può essere accompagnato dall'aumento della fosforilazione di AKT attraverso mTORC2. L'inibizione delle istone deacetilasi con LBH589 ha impedito questo adattamento e ha aumentato l'effetto antitumorale nel modello.La letteratura indipendente conferma che i circuiti di feedback possono limitare l'efficacia degli inibitori di mTORC1 e che il blocco combinato di mTORC1 e mTORC2 è biologicamente promettente in alcuni modelli tumorali. La forza della conclusione è però meccanicistica: le risposte variano secondo contesto cellulare e durata del trattamento, e sono necessarie validazioni cliniche specifiche prima di attribuire a questa strategia un'utilità terapeutica dimostrata nelle persone con linfoma diffuso a grandi cellule 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. 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] **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