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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Segnalazione e funzioni del complesso 2 di mTOR - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato è una revisione narrativa che ha esaminato le conoscenze disponibili nel 2011 sul complesso mTORC2, una delle due principali forme attraverso cui agisce la proteina mTOR. Il suo obiettivo era chiarire come mTORC2 contribuisca alla crescita, al metabolismo e alla sopravvivenza cellulare, con particolare attenzione alla regolazione di AKT, una proteina centrale nella risposta a insulina e fattori di crescita.Nel paragrafo 4.11 di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, questa pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui mTORC2 non è un semplice regolatore secondario di mTOR, ma partecipa alla piena funzionalità di AKT. Studi sperimentali indipendenti hanno confermato che il complesso contenente RICTOR favorisce la fosforilazione di AKT in un sito essenziale per molte risposte cellulari. Tuttavia, i dati indicano anche che l’importanza di questo segnale varia fra tessuti e bersagli di AKT. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e preclinica, non una dimostrazione clinica nell’uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24349146

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 comprendere quali funzioni distinguessero mTORC2 da mTORC1 e quale fosse il contributo specifico di mTORC2 ai segnali che controllano crescita, metabolismo e sopravvivenza delle cellule. L'ipotesi discussa dagli autori era che mTORC2 avesse un ruolo rilevante nella regolazione di AKT, una chinasi, cioè una proteina che attiva o modifica altre proteine mediante fosforilazione.La pertinenza rispetto al paragrafo 4.11 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda precisamente questo punto: mTORC2 viene presentato come un regolatore importante della famiglia di chinasi che comprende AKT. Lo studio analizzato può sostenere questa cornice biologica perché riassume evidenze sperimentali sulla relazione fra mTORC2 e AKT. Essendo però una revisione narrativa, non costituisce un singolo esperimento indipendente e non dimostra da solo conseguenze metaboliche o cliniche nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile consiste nel solo abstract. La pubblicazione è una revisione narrativa della letteratura e non uno studio sperimentale con partecipanti, animali o colture cellulari arruolati direttamente dagli autori. Gli autori hanno discusso risultati ottenuti mediante inibitori farmacologici della chinasi mTOR e modelli murini con eliminazione genetica di componenti dei complessi mTOR.La strategia di ricerca bibliografica, i criteri di inclusione ed esclusione degli studi, il numero delle pubblicazioni valutate, il periodo esatto di ricerca e metodi quantitativi di sintesi non sono riportati nel materiale disponibile. Non sono quindi disponibili una numerosità complessiva, endpoint predefiniti, analisi statistiche aggregate o un follow-up, elementi che sarebbero invece attesi in una revisione sistematica o in una metanalisi.

4. RISULTATI

Il messaggio principale della revisione è che mTOR forma due complessi proteici distinti, mTORC1 e mTORC2. In linguaggio semplice, sono due gruppi di proteine che condividono mTOR ma svolgono compiti in parte diversi. mTORC1 era già più studiato perché la rapamicina ne inibisce più facilmente l'attività; mTORC2 era meno definito, ma nuovi strumenti farmacologici e modelli genetici ne stavano chiarendo le funzioni.Per il passaggio pertinente al libro, gli autori riportano che mTORC2 partecipa alla regolazione di AKT. La fosforilazione è l'aggiunta di un piccolo gruppo chimico che può modificare il comportamento di una proteina. Nel caso di AKT, la fosforilazione della serina 473, indicata come Ser473, contribuisce alla sua attivazione completa in molti contesti sperimentali. L'abstract non riporta valori numerici, dimensioni campionarie, valori P o misure quantitative dei singoli studi discussi.La revisione segnala inoltre che gli effetti di mTORC2 devono essere rivalutati in tumori, disturbi metabolici e invecchiamento. Questa è un'indicazione di rilevanza biologica, non la dimostrazione che alterare mTORC2 produca un beneficio terapeutico in persone con tali condizioni.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che AKT non agisce come un interruttore isolato. Per molte delle sue risposte, deve ricevere segnali coordinati da più proteine. mTORC2 rappresenta uno dei sistemi che rendono possibile questa regolazione, in particolare favorendo la fosforilazione di AKT su Ser473. Questo aiuta a comprendere perché la via dell'insulina non possa essere attribuita genericamente a mTOR senza distinguere i due complessi.Il segmento sostenuto dallo studio analizzato è quindi: mTORC2 contribuisce alla regolazione funzionale di AKT. Non dimostra invece che ogni effetto attribuito ad AKT dipenda sempre da mTORC2, né che questa relazione abbia identica importanza in tutti i tessuti. La letteratura sperimentale mostra infatti che alcune proteine bersaglio di AKT dipendono maggiormente dalla fosforilazione su Ser473 rispetto ad altre.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta è arrivata da esperimenti in cellule umane e di Drosophila. Sarbassov e collaboratori hanno ridotto l'espressione di mTOR o RICTOR e hanno osservato una riduzione della fosforilazione di AKT su Ser473. Inoltre, il complesso RICTOR-mTOR isolato dalle cellule ha fosforilato direttamente AKT in provetta. Il risultato sostiene il

passaggio centrale del libro perché identifica mTORC2 come regolatore diretto di un sito necessario alla piena attività di AKT. Il limite è che si tratta di modelli cellulari e di esperimenti biochimici, non di dati clinici [1].Una seconda conferma proviene da topi con eliminazione genetica di Rictor, componente caratteristico di mTORC2. Nei tessuti e negli embrioni privi di Rictor, gli autori hanno rilevato una riduzione della fosforilazione del motivo idrofobico di AKT e alterazioni del segnale verso FOXO, una famiglia di proteine che regola geni coinvolti nel metabolismo e nella sopravvivenza cellulare. Poiché il modello modifica selettivamente un componente essenziale di mTORC2, questo studio rafforza il collegamento causale fra integrità del complesso e specifiche funzioni di AKT in un organismo vivente. Rimane tuttavia un modello murino di sviluppo e non una sperimentazione nell'uomo [2].Un ulteriore studio nei muscoli di topi privi di Rictor conferma che la perdita di mTORC2 elimina la fosforilazione di AKT su Ser473 indotta dall'insulina e riduce il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina. Lo stesso lavoro, però, mostra che la fosforilazione di AKT su Thr308 e alcuni segnali a valle possono rimanere conservati. Questa osservazione è importante perché conferma il ruolo di mTORC2 ma indica che AKT non diventa necessariamente inattiva in modo uniforme: la dipendenza dal complesso varia con il substrato e il tessuto [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che neghino il ruolo di mTORC2 nella fosforilazione di AKT su Ser473. Esistono però evidenze che limitano una lettura troppo ampia del meccanismo. Nel muscolo di topi senza Rictor, la perdita della fosforilazione di AKT su Ser473 non ha ridotto la fosforilazione di AKT su Thr308 e non ha abolito tutti i segnali verso le proteine bersaglio studiate [3].Questa non è una smentita della relazione mTORC2-AKT. Indica piuttosto che la formula "mTORC2 regola AKT" deve essere interpretata nel suo significato corretto: mTORC2 è essenziale per alcune modifiche e alcune funzioni di AKT, ma la risposta complessiva dipende dalla cellula, dal tessuto, dallo stimolo e dal bersaglio molecolare considerato.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per valutare il passaggio del libro relativo alla regolazione di AKT da parte di mTORC2.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Sintesi di letteratura su modelli cellulari, animali e farmacologici	Descrive mTORC2 come regolatore di AKT e delle sue funzioni cellulari	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare e biochimico	Cellule umane, cellule di Drosophila e saggi in vitro	La riduzione di RICTOR o mTOR diminuisce la fosforilazione di AKT su Ser473; il complesso fosforila AKT in vitro	conferma diretta	moderata
[2]	Animale e cellulare	Topi, embrioni e fibroblasti con perdita di Rictor o altri componenti mTOR	Rictor e mLST8 sono necessari per la fosforilazione del motivo idrofobico di AKT e per segnali AKT-FOXO	conferma diretta	moderata
[3]	Animale	Topi con delezione di Rictor nel muscolo scheletrico	La perdita di Rictor riduce AKT Ser473 e il trasporto di glucosio indotto dall'insulina, ma preserva alcuni segnali di AKT	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata è coerente con il suo utilizzo nel paragrafo dedicato a mTORC2 e AKT. Il punto scientifico meglio sostenuto è che mTORC2, attraverso componenti quali RICTOR, favorisce la fosforilazione di AKT su Ser473 e modula specifiche risposte a valle.Le evidenze indipendenti confermano questo rapporto a livello cellulare e nei modelli murini. La formulazione più prudente è che mTORC2 rappresenti un regolatore importante della funzionalità di AKT, con effetti selettivi secondo il tessuto e il bersaglio molecolare. L'estensione diretta a malattie o trattamenti nell'uomo richiede ulteriore validazione clinica.

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] **Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex**
Sarbassov et al., 2005
Science
DOI: https://doi.org/10.1126/science.1106148

[2] **Ablation in Mice of the mTORC Components raptor, rictor, or mLST8 Reveals that mTORC2 Is Required for Signaling to Akt-FOXO and PKCa, but Not S6K1**
Guertin et al., 2006
Developmental Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.10.007

[3] **Muscle-Specific Deletion of Rictor Impairs Insulin-Stimulated Glucose Transport and Enhances Basal Glycogen Synthase Activity**
Kumar et al., 2008
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.01405-07