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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Activation de TSC/Rheb/mTOR/S6K, insulinorésistance et déplétion d'IRS1/2

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si une activation constante de la voie TSC/Rheb/mTOR/S6K était suffisante pour réduire la réponse cellulaire à l'insuline. Dans les modèles cellulaires décrits dans le résumé, la perte de TSC1 ou TSC2 ou l'augmentation artificielle de Rheb ont entraîné une réduction des protéines IRS1 et IRS2, nécessaires au transfert du signal du récepteur de l'insuline vers la PI3K. Par conséquent, l'insuline et l'IGF-I ne parvenaient plus à activer adéquatement AKT, une protéine importante pour les réponses métaboliques et la survie cellulaire.La recherche contribue au récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi car elle documente un segment précis de la chaîne : l'hyperactivation de mTOR/S6K peut appauvrir la cellule en IRS et interrompre la connexion entre le récepteur de l'insuline, la PI3K et AKT. Des preuves indépendantes confirment ce rétrocontrôle négatif dans les cellules, les animaux et, pour certaines étapes, dans le muscle humain. Il reste toutefois nécessaire de distinguer ce mécanisme expérimental des conséquences cliniques dans l'obésité, le diabète et les maladies neurodégénératives.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24446335

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 l'activation persistante de la cascade formée par TSC, Rheb, mTOR et S6K était capable, à elle seule, de rendre les cellules résistantes à l'insuline. TSC1 et TSC2 forment un complexe qui limite normalement Rheb, une protéine qui favorise l'activation de mTOR. mTOR, à son tour, active S6K, une kinase (enzyme qui modifie d'autres protéines en ajoutant des groupes phosphate) impliquée dans la croissance et la synthèse protéique.L'hypothèse des auteurs était que l'hyperactivation de cette voie ne produisait pas seulement des signaux de croissance, mais activait également un frein interne à la transmission du signal insulinique. Le point central concerne IRS1 et IRS2, des protéines adaptatrices qui reçoivent le signal du récepteur de l'insuline et le transfèrent à la PI3K (phosphoinositide 3-kinase), dont dépend également l'activation d'AKT.C'est la raison de la pertinence par rapport aux paragraphes 4.8, 14.10 et 15.9 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi : la publication documente que la perte du contrôle exercé par TSC1/TSC2 peut réduire IRS1/2 et rendre inefficace le segment de la cascade compris entre le récepteur insulinique et AKT. L'étude peut donc démontrer un mécanisme cellulaire sélectif. Elle ne peut en revanche pas établir, à elle seule, dans quelle mesure ce mécanisme explique l'insulinorésistance dans l'organisme humain entier, ni démontrer un rôle direct dans la maladie d'Alzheimer.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Seul le résumé de la publication est disponible. Les auteurs ont comparé des cellules présentant une perte génétique de TSC1 ou TSC2 avec des modèles dans lesquels Rheb était exprimé artificiellement. Ils ont également évalué la capacité des signaux dépendants de l'IRS, à savoir l'insuline et l'IGF-I (facteur de croissance analogue à l'insuline 1), à activer AKT ; comme élément de comparaison, ils ont utilisé le PDGF, un facteur de croissance capable d'activer AKT via des voies non dépendantes de l'IRS.Le résumé indique que les niveaux d'IRS1 et d'IRS2, l'activation d'AKT et la réponse anti-apoptotique induite par l'IGF-I ou le PDGF ont été mesurés. L'apoptose est une forme régulée de mort cellulaire. Le nombre d'expériences, les lignées cellulaires utilisées, les critères de sélection, les temps d'exposition, les concentrations des traitements, les détails des techniques de laboratoire, les analyses statistiques et les valeurs numériques ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal est que la perte de TSC1 ou TSC2, ou l'expression accrue de Rheb, a suffi à produire une insulinorésistance cellulaire. En termes simples, les cellules possédaient toujours le récepteur de l'insuline, mais transmettaient beaucoup moins efficacement son message vers l'intérieur.Selon le résumé, l'activation constitutive, c'est-à-dire continue et non plus régulée, de l'axe Rheb/mTOR/S6K a réduit IRS1 et IRS2. Comme ces protéines devenaient limitantes, la transmission du signal du récepteur insulinique vers la PI3K diminuait. En aval de la PI3K, AKT s'est révélée complètement réfractaire à l'activation induite par l'insuline ou l'IGF-I dans les cellules dépourvues de TSC1 ou TSC2. À l'inverse, AKT pouvait encore être activée par le PDGF, qui ne nécessite pas d'IRS pour transmettre son signal.Cette comparaison est particulièrement instructive : elle indique qu'AKT n'était pas nécessairement absente ou inutilisable, mais que le défaut était localisé en amont, dans la liaison dépendante d'IRS entre le récepteur insulinique et la PI3K. De plus, dans les cellules sans TSC2, le programme anti-apoptotique induit par l'IGF-I était gravement compromis, alors que celui induit par le PDGF ne l'était pas. Le résumé ne rapporte pas de valeurs absolues, de pourcentages, d'intervalles de confiance ou de valeurs P ; ces données ne sont donc pas mentionnées dans le matériel disponible.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est qu'une voie normalement utile pour coordonner la disponibilité des nutriments et la croissance peut, si elle est maintenue constamment active, affaiblir le signal insulinique même qui contribue à la réguler. Pour simplifier, mTOR/S6K fonctionne également comme un frein : lorsque le frein est transitoire, il contribue à l'équilibre ; lorsqu'il reste enclenché trop longtemps, il limite la réponse à l'insuline.Le segment documenté

par l'étude analysée est TSC1/TSC2 inactif ou Rheb augmenté hyperactivation de Rheb/mTOR/S6K réduction de IRS1/2 signal IRS-dépendant moindre vers PI3K et AKT. Cela correspond directement au passage des paragraphes du livre relatif à la perte des protéines IRS et à l'altération sélective de l'activation d'AKT par l'insuline.Le matériel disponible ne permet cependant pas de vérifier en détail certains éléments supplémentaires mentionnés dans le livre, tels que le rétablissement des niveaux d'IRS1/2 avec la rapamycine, la réduction des ARNm d'IRS ou la surexpression expérimentale d'IRS1. Ces aspects ne doivent pas être attribués avec certitude à l'étude analysée sur la seule base du résumé disponible. De plus, la démonstration concerne des modèles cellulaires : elle n'équivaut pas à la preuve que toute forme d'insulinorésistance humaine est principalement influencée par ce seul circuit.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation très proche du mécanisme décrit provient d'une étude cellulaire indépendante sur le complexe TSC1/TSC2. Les auteurs ont montré que TSC1/TSC2 favorise le signal insulinique vers PI3K en réprimant un rétrocontrôle négatif provenant de mTOR/S6K vers IRS1. En d'autres termes, lorsque le contrôle de TSC1/TSC2 fait défaut, le signal de croissance peut réduire la disponibilité ou la fonctionnalité de l'adaptateur IRS et affaiblir la communication entre le récepteur de l'insuline et PI3K. Le modèle est expérimental et cellulaire, mais il confirme directement l'étape moléculaire centrale du récit [1].Une seconde étude a identifié un site spécifique d'IRS1, la sérine 1101, qui peut être phosphorylée directement par S6K1. La phosphorylation est une modification chimique capable de modifier l'activité d'une protéine. Dans des cellules et chez des souris nourries avec un régime riche en graisses, l'augmentation de l'activité de S6K1 était associée à une phosphorylation accrue d'IRS1 et à une moindre fonctionnalité du signal insulinique. L'aspect le plus pertinent pour le récit du livre est que, chez les êtres humains soumis à une perfusion d'acides aminés, l'activation de S6K1 s'accompagnait d'une phosphorylation d'IRS1, d'une réduction de la fonction d'IRS1 et d'une insulinorésistance dans le muscle squelettique. Cette donnée soutient chez l'homme le lien entre l'abondance de nutriments, S6K1 et l'affaiblissement du signal insulinique, bien que sans démontrer la déplétion quantitative d'IRS1/2 observée dans l'étude originale [2].Un modèle animal d'hyperinsulinémie chronique a montré qu'une exposition prolongée à des niveaux élevés d'insuline peut être associée à une activité accrue de mTOR et p70 S6K, à une phosphorylation sur sérine d'IRS1/2 et à une signalisation insulinique réduite dans le foie et le muscle. Dans ce modèle, la rapamycine a prévenu l'insulinorésistance induite par l'hyperinsulinémie dans les deux tissus. Le résultat renforce la plausibilité causale du circuit mTOR/S6K–IRS, mais il s'agit d'une donnée obtenue chez l'animal avec un médicament pouvant avoir des effets plus larges que la simple inhibition de S6K1 [3].Dans l'ensemble, les preuves indépendantes convergent vers une séquence biologiquement cohérente : des nutriments ou des signaux anaboliques persistants peuvent maintenir mTOR/S6K1 actif ; S6K1 peut modifier IRS1 de manière inhibitrice ; la moindre efficacité d'IRS limite le transfert du signal vers PI3K et AKT. La démonstration de la perte quantitative d'IRS1/2 est plus robuste dans les modèles cellulaires que dans les études chez l'homme.

7. PREUVES DISCORDANTES

La partie la plus délicate du récit concerne l'interprétation de la rapamycine comme moyen de rétablir durablement la sensibilité à l'insuline. Chez des souris traitées de manière chronique par la rapamycine, un inhibiteur de mTOR, on a observé au contraire une réduction de la tolérance au glucose et de l'action de l'insuline. Les auteurs ont attribué cet effet principalement à l'altération de mTORC2, un second complexe de mTOR nécessaire, entre autres, à une suppression normale de la production hépatique de glucose par l'insuline [4].Cette preuve ne contredit pas le rétrocontrôle négatif mTORC1/S6K1 vers IRS décrit dans l'étude originale. Elle montre cependant que l'effet global de l'inhibition pharmacologique de mTOR dépend de la durée du traitement, du tissu, de la dose et de l'implication de mTORC2. Par conséquent, le rétablissement du signal IRS/PI3K/AKT observé dans certains modèles expérimentaux ne peut pas être automatiquement transformé en une prévision clinique générale. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente par

rapport à la réduction d'IRS1/2 induite par la perte de TSC1/TSC2 n'a été identifiée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes utilisées pour évaluer le récit du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire	Cellules présentant une perte de TSC1 ou TSC2 ou une expression accrue de Rheb	L'hyperactivation de Rheb/mTOR/S6K a réduit IRS1/2 et rendu AKT réfractaire à l'insuline et à l'IGF-I, mais pas au PDGF.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et moléculaire	Modèles expérimentaux avec régulation de TSC1/TSC2, IRS et PI3K	TSC1/TSC2 limite le rétrocontrôle mTOR/S6K vers IRS et favorise le signal insulinique vers PI3K.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire, animale et humaine expérimentale	Cellules ; souris obèses ou sous régime riche en graisses ; muscle squelettique humain après perfusion d'acides aminés	L'activation de S6K1 a augmenté la phosphorylation inhibitrice d'IRS1 et réduit la fonction d'IRS1 ; chez l'homme, elle a été associée à une insulinorésistance musculaire.	confirmation directe	modérée
[3]	Animale	Rats avec hyperinsulinémie chronique ; foie et muscle	L'hyperinsulinémie a augmenté l'activité mTOR/S6K et la phosphorylation d'IRS1/2 ; la rapamycine a prévenu l'insulinorésistance dans ce modèle.	confirmation indirecte	modérée
[4]	Animale	Souris traitées de manière chronique par la rapamycine	La rapamycine chronique a compromis la tolérance au glucose et l'action insulinique par une perte de fonction de mTORC2.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement une étape spécifique du récit : une activation non régulée de l'axe TSC/Rheb/mTOR/S6K peut réduire IRS1 et IRS2 et compromettre la réponse d'AKT à l'insuline et à l'IGF-I. Des preuves indépendantes rendent ce circuit assez bien étayé sur le plan mécanistique et montrent que la relation entre S6K1, IRS1 et la résistance à l'insuline est également détectable dans le muscle humain dans des conditions expérimentales.La force de la conclusion diminue lorsque l'on étend le modèle à toutes les formes de diabète de type 2, à l'organisme entier ou à la maladie d'Alzheimer. En particulier, la réponse aux médicaments qui inhibent mTOR n'est pas univoque et dépend de la durée de l'exposition et de l'implication de mTORC2. Le mécanisme est donc bien étayé en tant que composante de la physiopathologie de l'insulinorésistance, mais nécessite une validation clinique spécifique pour chaque contexte pathologique.

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 TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[2] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

[3] **Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway**
Ueno et al., 2005
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-004-1662-6

[4] **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