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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Altération de la méthylation de l'ARN et maladaptation hypertrophique via TORC1-S6K1

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué comment la perte de FTO, une enzyme qui élimine une modification spécifique de l'ARN appelée m6A, influence l'adaptation du cœur à une surcharge de pression. Chez les souris présentant une perte de FTO dans les cardiomyocytes et dans les cellules cardiaques humaines dérivées de cellules souches pluripotentes induites, la réponse de croissance initialement compensatoire s'est révélée réduite. À la place, sont apparus une dilatation cardiaque, une fibrose, une mort cellulaire et des signes d'altération de l'élimination des composants cellulaires endommagés.La recherche contribue au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi consacré aux dommages potentiels produits par une hyperactivation persistante de l'axe mTORC1-S6K1. L'étude lie la perte de FTO à une augmentation de l'activité de cette voie, à une réduction de l'autophagie et à des signes d'apoptose. Des preuves indépendantes soutiennent la cohérence biologique de cette chaîne, incluant des données animales et une association observationnelle chez l'homme. Toutefois, les mécanismes spécifiques FTO-PRAS40-TFEB et l'efficacité thérapeutique de l'inhibition de cette voie nécessitent une confirmation clinique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24438257

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 la réduction de FTO dans les cardiomyocytes compromettait la phase initiale d'adaptation du cœur à une augmentation de la charge de travail. FTO est une déméthylase de l'ARN, c'est-à-dire une enzyme capable d'éliminer le signal chimique m6A de l'ARN messager. Cette modification peut influencer le niveau de traduction d'un ARN en protéine, sans nécessairement modifier la quantité d'ARN elle-même.L'hypothèse des auteurs était que la carence en FTO altérait la régulation de l'ARN et faisait basculer le cœur d'une croissance initialement compensatoire vers un remodelage défavorable. Le point pertinent par rapport au paragraphe 4.7 du livre concerne surtout le segment : perte de FTO hyperactivation de mTORC1-S6K1 réduction de l'autophagie et augmentation de la mort des cardiomyocytes.L'étude peut démontrer que, dans les modèles utilisés, la perte de FTO s'accompagne de ces altérations et que l'inhibition pharmacologique de mTORC1-S6K1 atténue certains résultats cellulaires. Elle ne peut en revanche pas démontrer que le même mécanisme cause l'insuffisance cardiaque chez l'humain, ni que les inhibiteurs de cette voie constituent des traitements efficaces ou sûrs pour cette pathologie.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont utilisé des souris adultes de huit semaines présentant une délétion sélective de FTO dans les cardiomyocytes, comparées à des souris témoins porteuses de la même composante Cre mais sans délétion du gène Fto. Les animaux ont été soumis à une constriction aortique transverse, une procédure chirurgicale qui augmente la résistance contre laquelle le cœur doit pomper et reproduit une surcharge de pression. Les animaux « sham » ont subi une procédure analogue sans rétrécissement de l'aorte.Une semaine après l'intervention, une échocardiographie, une analyse du poids du ventricule gauche, une histologie pour la taille cellulaire et la fibrose, une coloration TUNEL pour identifier les cellules présentant une fragmentation de l'ADN compatible avec l'apoptose, ainsi que des analyses protéiques ont été effectuées. Les effectifs variaient selon l'expérience : pour les paramètres échocardiographiques, de 3 à 11 animaux par groupe étaient rapportés ; pour certaines analyses histologiques, 3 ou 4 animaux par groupe étaient rapportés.Pour étudier la régulation de l'ARN, les auteurs ont réalisé un MeRIP-seq, une technique qui enrichit et séquence les ARN contenant de la m6A, dans les ventricules gauches des souris. Ils ont également utilisé des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines, dans lesquels FTO a été réduit par de petits ARN interférents. Dans ces cellules, ils ont mesuré les marqueurs de mTORC1-S6K1, l'autophagie et l'apoptose, et ont utilisé la rapamycine et le PF-4708671 pour inhiber respectivement mTORC1 et S6K1. Le nombre de donneurs de cellules humaines et les critères d'inclusion détaillés ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes pratiques, les souris dépourvues de FTO dans les cardiomyocytes n'ont pas développé de réponse structurelle initiale adéquate à la surcharge de pression. Une semaine après la constriction aortique, la fraction d'éjection, c'est-à-dire le pourcentage de sang expulsé par le ventricule à chaque contraction, était de 25 % chez les souris FTOcKO contre 45 % chez les témoins ayant subi la même procédure ; la différence était statistiquement significative avec P<0,0001. Le diamètre interne du ventricule gauche était plus important chez les souris FTOcKO, soit 4,8 mm contre 3,9 mm chez les témoins, également avec P<0,0001.Cette détérioration fonctionnelle s'accompagnait d'une augmentation de la dilatation et de la fibrose. Contrairement aux témoins, les souris FTOcKO ne présentaient pas d'augmentation adéquate de l'épaisseur relative de la paroi ni d'augmentation de la section transversale des cardiomyocytes après la surcharge. Les auteurs ont donc interprété ce tableau comme un remodelage dilatatif maladaptatif, et non comme une hypertrophie compensatoire.Dans les cellules cardiaques humaines, le silençage de FTO réduisait la taille cellulaire basale et atténuait l'augmentation de taille induite par l'endothéline-1, un signal qui favorise l'hypertrophie. Les analyses de l'ARN ont révélé une méthylation m6A accrue des transcrits AKT1S1 et TFEB. AKT1S1 code pour PRAS40, une protéine qui contribue

normalement à freiner mTORC1 ; TFEB est un régulateur de la formation des lysosomes et de l'autophagie.Conformément à cette hypothèse, dans les cellules présentant un taux réduit de FTO, les protéines PRAS40 et TFEB diminuaient, tandis que les signaux d'activation de mTORC1-S6K1 augmentaient : phosphorylation de S6K1, de la protéine ribosomique S6 et, dans les cellules humaines, également de 4E-BP1. La phosphorylation est un signal chimique qui peut modifier l'activité d'une protéine ; dans ce contexte, elle indique une activité accrue de la voie mTORC1.La perte de FTO augmentait également les marqueurs d'apoptose, notamment la caspase-3 et la PARP clivées, ainsi que le nombre de cellules TUNEL-positives. Concernant l'autophagie, les auteurs ont observé une augmentation de p62 et une réduction de LC3-II dans les conditions basales, ainsi qu'une moindre formation d'autophagosomes dans le test tandem RFP-GFP-LC3. Dans l'ensemble, ces données sont compatibles avec un flux autophagique compromis, c'est-à-dire une capacité réduite de la cellule à former et à éliminer correctement les structures destinées au recyclage intracellulaire.Enfin, dans les cardiomyocytes humains avec FTO silencié, la rapamycine et le PF-4708671 réduisaient les signaux de la voie mTORC1-S6K1 et atténuaient l'apoptose. L'inhibiteur de S6K1 permettait également de récupérer certains marqueurs de croissance et la réponse à l'endothéline-1. Ces résultats soutiennent un rôle fonctionnel de la voie dans le modèle cellulaire, mais n'établissent pas que le médicament puisse corriger le remodelage cardiaque chez l'être humain.

5. INTERPRÉTATION

Le résultat central est que mTORC1-S6K1 n'agit pas simplement comme un interrupteur de croissance. Dans des conditions physiologiques, une activation contrôlée de cette voie aide la cellule cardiaque à produire des protéines et à s'adapter à une charge de travail accrue. Dans l'étude analysée, en revanche, la perte de FTO était associée à une activation excessive persistante de la branche mTORC1-S6K1, accompagnée d'une diminution de l'autophagie, d'une atrophie cellulaire et d'une apoptose.Le détail proposé par les auteurs est le suivant : l'augmentation de m6A sur le transcrit AKT1S1 réduirait la quantité de protéine PRAS40, diminuant ainsi un frein de mTORC1 ; en parallèle, l'altération du transcrit TFEB réduirait une protéine importante pour l'autophagie. La conséquence serait un excès de signal anabolique combiné à une moindre capacité à recycler les composants cellulaires endommagés.Le segment réellement documenté par la publication est donc la relation expérimentale entre la perte de FTO, l'augmentation des marqueurs mTORC1-S6K1, les altérations de l'autophagie et les dommages aux cardiomyocytes. La séquence complète FTO AKT1S1/PRAS40 mTORC1-S6K1 et FTO TFEB autophagie est biologiquement plausible et étayée par plusieurs mesures, mais une partie de la relation causale reste inférentielle : les auteurs n'ont pas rétabli sélectivement PRAS40 ou TFEB pour vérifier si cela suffisait à corriger tous les effets observés.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation indépendante du rôle cardioprotecteur de FTO provient d'une étude ayant intégré des échantillons humains, des modèles porcins et murins, ainsi que des cardiomyocytes primaires. Dans les cœurs en insuffisance cardiaque et les cardiomyocytes exposés à l'hypoxie, le taux de FTO était réduit et la méthylation m6A augmentée. Chez les animaux ayant subi un infarctus, l'augmentation de FTO dans le cœur a atténué la réduction de la fonction contractile et la fibrose. Cette étude n'examine pas directement S6K1, mais confirme l'étape en amont du mécanisme : la réduction de FTO et l'altération de la méthylation de l'ARN peuvent contribuer à une dégradation de la fonction cardiaque [1].Une seconde étude, menée sur des souris traitées à l'isoprotérénol et sur des cardiomyocytes néonataux de rat, a examiné plus directement le lien entre mTORC1 et les dommages cellulaires. L'augmentation de mTORC1 était associée à une réduction des gènes régulés par TFEB, à une altération du flux autophagique et à la nécroptose, une forme régulée de mort cellulaire. Le prétraitement à la rapamycine atténuait la nécrose des cardiomyocytes, l'inflammation et les altérations du flux autophagique. Cela confirme de manière mécanistique la partie de la chaîne selon laquelle l'hyperactivation de mTORC1 peut réduire l'autophagie et favoriser les dommages cardiaques, bien que dans un modèle de stimulation catécholaminergique excessive et non de perte de FTO [2].La pertinence chez l'homme est suggérée par

une étude observationnelle portant sur 52 personnes atteintes de cardiomyopathie dilatée non ischémique et 10 témoins ayant une fonction ventriculaire normale. La zone myocardique positive pour la protéine S6 phosphorylée, utilisée comme indicateur de l'activité de mTORC1, était environ dix fois plus importante chez les patients que chez les témoins : 2,0±2,2 % contre 0,2±0,2 %, P<0,01. Un signal plus élevé était associé à une fibrose myocardique plus importante, avec une corrélation r=0,46 et P<0,01. La survie sans événement à cinq ans était numériquement plus faible dans le groupe présentant une activité élevée, 52,9 % contre 81,6 %, mais la différence n'était pas statistiquement significative, P=0,10. Ces travaux ne démontrent pas de causalité, mais rendent biologiquement et cliniquement cohérente l'hypothèse selon laquelle une activation durablement élevée de mTORC1 est liée à un remodelage défavorable [3].Ces preuves ne reproduisent pas à l'identique la séquence moléculaire de l'étude originale. Elles construisent cependant une chaîne convergente : une réduction de FTO et une augmentation de m6A peuvent aggraver la fonction cardiaque ; une hyperactivation de mTORC1 peut entraver l'autophagie et favoriser la mort cellulaire ; chez l'homme, des marqueurs élevés de l'axe mTORC1-S6K1 sont associés à la fibrose dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée.

7. PREUVES DISCORDANTES

Un élément de contexte important est que mTORC1 n'est pas nocif dans toutes les conditions. Chez des souris adultes présentant une délétion cardiaque de Raptor, un composant essentiel de mTORC1, la perte de cette voie a entraîné une cardiomyopathie dilatée et une mortalité élevée en l'espace de six semaines. Après une surcharge de pression, les animaux ne développaient pas de phase d'hypertrophie adaptative et présentaient, dès la première semaine, une dilatation sévère, une phosphorylation réduite de S6K1 et 4E-BP1, une apoptose accrue et une autophagie plus importante [4].Ce résultat ne contredit pas directement l'étude analysée, car il concerne une forte réduction de mTORC1 plutôt que sa surexcitation. Toutefois, il limite une interprétation simpliste : une activité trop faible comme une activité excessive ou persistante de la voie peuvent être défavorables. La direction de l'effet dépend de l'intensité, de la durée du stimulus, de la phase du remodelage et du contexte métabolique. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant l'axe spécifique FTO-PRAS40-TFEB ; 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 vérifier les différentes étapes du récit.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale et cellulaire	Souris FTOcKO soumises à une surcharge de pression ; cardiomyocytes humains dérivés d'iPSC	La perte de FTO augmente les signaux mTORC1-S6K1, compromet l'autophagie et augmente l'apoptose ; l'inhibition de la voie atténue certains résultats cellulaires	confirmation directe	modérée
[1]	Animale, cellulaire et échantillons humains	Cœurs humains en insuffisance cardiaque, modèles porcins et murins, cardiomyocytes primaires	Une réduction de FTO et une augmentation de m6A sont associées à une fonction contractile moindre ; l'augmentation de FTO atténue le dysfonctionnement et la fibrose chez la souris	confirmation indirecte	modérée
[2]	Animale et cellulaire	Souris traitées à l'isoprotérénol et cardiomyocytes néonatals de rat	Hyperactivation de mTORC1 associée à une moindre autophagie et à la nécroptose ; la rapamycine atténue les dommages	confirmation directe	modérée
[3]	Observationnelle	52 patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique et 10 témoins	Une activité myocardique de mTORC1 plus élevée est associée à une fibrose accrue ; pronostic numériquement moins bon mais non significatif	preuve biologiquement cohérente	faible

[4]	Animale	Souris adultes avec ablation cardiaque de Raptor soumises à une surcharge de pression	La réduction marquée de mTORC1 empêche l'hypertrophie adaptative et accélère la dilatation et l'insuffisance cardiaque	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière convaincante, dans ses modèles expérimentaux, que la perte de FTO peut faire basculer le cardiomyocyte d'une adaptation à la croissance vers un tableau d'atrophie, d'apoptose et d'autophagie altérée. L'élément le plus pertinent pour l'ouvrage est l'hyperactivation de mTORC1-S6K1 en tant que composante possible des dommages, et non comme simple indicateur de croissance cellulaire.Les preuves indépendantes sont cohérentes avec cette interprétation et indiquent que l'activation persistante de mTORC1 peut favoriser des défauts de l'autophagie et la mort des cellules cardiaques. Le tableau dépend toutefois du contexte : une inhibition sévère de cette même voie peut, à son tour, compromettre la réponse adaptative du cœur. Le récit est donc bien étayé sur le plan mécanistique, mais nécessite une validation chez l'homme avant toute application thérapeutique.

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] **FTO-Dependent N 6 -Methyladenosine Regulates Cardiac Function During Remodeling and Repair**
Mathiyalagan et al., 2019
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033794

[2] **mTORC1 hyperactivation and resultant suppression of macroautophagy contribute to the induction of cardiomyocyte necroptosis by catecholamine surges**
Cai et al., 2024
Physiological Reports
DOI: https://doi.org/10.14814/phy2.15966

[3] **Clinical impact of myocardial mTORC1 activation in nonischemic dilated cardiomyopathy**
Yano et al., 2016
Journal of Molecular and Cellular Cardiology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.022

[4] **Cardiac Raptor Ablation Impairs Adaptive Hypertrophy, Alters Metabolic Gene Expression, and Causes Heart Failure in Mice**
Shende et al., 2011
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977066