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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'hypoxie régule le signal TSC1/2-mTOR et la suppression tumorale par le déplacement de 14-3-3 médié par REDD1 - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment le manque d'oxygène, appelé hypoxie, réduit l'activité de mTORC1, un complexe protéique qui favorise la synthèse protéique et la croissance cellulaire. Les auteurs ont observé, dans des cellules de mammifères et dans un modèle murin, que l'hypoxie et REDD1 favorisent la séparation entre TSC2 et les protéines 14-3-3. Cela réactive le complexe TSC1/TSC2, qui réduit le signal de mTORC1.Dans le paragraphe 4.10 et le paragraphe 21.9 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue au récit selon lequel REDD1 est un frein induit par le stress capable de limiter le signal dirigé vers mTOR. Des études indépendantes confirment que REDD1 peut réduire mTORC1 par l'intermédiaire de TSC1/TSC2 et, dans certains modèles, également par une réduction de la phosphorylation d'AKT. Cependant, le travail original ne documente pas une déphosphorylation d'AKT pendant l'hypoxie et ne démontre pas directement que ce mécanisme provoque une insulinorésistance chez l'homme. La confirmation est donc principalement mécanistique et dépendante du contexte cellulaire.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24334419

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 comment l'hypoxie parvient à réduire rapidement l'activité de mTORC1, c'est-à-dire le complexe qui signale à la cellule de synthétiser des protéines, de croître et de consommer des ressources. L'hypothèse évaluée était que REDD1, une protéine induite par le stress, agissait sur le complexe TSC1/TSC2, un frein physiologique de mTORC1, en modifiant le rapport entre TSC2 et les protéines 14-3-3.La pertinence par rapport au paragraphe du livre concerne le segment REDD1 TSC1/TSC2 inhibition de mTORC1. L'étude montre que REDD1 s'oppose au signal de croissance qui maintient TSC2 associée à 14-3-3 et donc moins active. Elle ne montre pas, en revanche, que REDD1 déphosphoryle directement AKT pendant l'hypoxie : dans le matériel disponible, les auteurs rapportent que l'effet de REDD1 sur TSC2 et mTORC1 n'était pas associé à des variations de la phosphorylation d'AKT. De plus, il s'agit principalement d'une démonstration expérimentale cellulaire et animale, et non d'une preuve clinique sur l'insulinorésistance humaine.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont utilisé des cellules de mammifères, y compris des cellules présentant une perte de REDD1 ou des variantes de REDD1 et TSC2 incapables de se lier à 14-3-3. Ils ont exposé les cellules à une hypoxie et ont évalué l'association entre TSC2 et 14-3-3 ainsi que l'activité de mTORC1.L'étude a également évalué la prolifération cellulaire et la croissance indépendante de l'ancrage, un test qui mesure la capacité des cellules à croître sans leur ancrage normal à une surface. Un modèle murin de tumorigenèse a également été utilisé. Le nombre d'expériences, la taille des échantillons animaux, les critères d'inclusion, les temps d'observation, les procédures statistiques, les valeurs de significativité et les caractéristiques détaillées des modèles ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal est que l'hypoxie a réduit l'activité de mTORC1 en libérant TSC2 de son association avec 14-3-3. En termes simples, REDD1 a contribué à réactiver le frein TSC1/TSC2 lorsque l'oxygène était rare. La REDD1 endogène, c'est-à-dire produite naturellement par les cellules, était nécessaire à la fois pour la dissociation TSC2/14-3-3 et pour l'inhibition de mTORC1 induite par l'hypoxie.Les variantes de REDD1 qui ne parvenaient pas à se lier à 14-3-3 n'induisaient pas efficacement la séparation TSC2/14-3-3 ni l'inhibition de mTORC1. De même, les variantes de TSC2 incapables de se lier à 14-3-3 ne transmettaient pas correctement le signal de l'hypoxie à mTORC1. Cela confirme une relation fonctionnelle entre REDD1, 14-3-3, TSC2 et mTORC1.La perte du signal de REDD1 a favorisé la prolifération et la croissance indépendante de l'adhésion dans des conditions hypoxiques. Dans le modèle murin, la perte de REDD1 a favorisé la tumorigenèse ; une réduction de REDD1 a également été observée dans un sous-groupe de tumeurs humaines. Le matériel disponible ne rapporte pas de valeurs absolues, de pourcentages, d'intervalles de confiance, de valeurs P ou d'effectifs. Un élément particulièrement important pour le texte du livre est que l'effet décrit ne dépendait pas d'une réduction de la phosphorylation d'AKT : REDD1 s'opposait au résultat du signal PI3K/AKT sur TSC2 et mTORC1 sans modifier, dans le modèle étudié, la phosphorylation d'AKT.

5. INTERPRÉTATION

Lorsqu'une cellule reçoit peu d'oxygène, continuer à soutenir intensément la synthèse protéique et la croissance peut s'avérer défavorable. REDD1 apparaît donc comme un composant de la réponse d'économie : il favorise le rétablissement de la fonction inhibitrice de TSC1/TSC2 et réduit mTORC1. Le détail moléculaire proposé est que REDD1 interagit avec 14-3-3 et favorise le détachement de 14-3-3 de TSC2 ; TSC2 peut ainsi contribuer à réprimer l'activation de mTORC1.Ce résultat soutient directement la partie du récit qui relie le stress hypoxique à REDD1, au complexe TSC1/TSC2 et à la réduction de mTORC1. Il ne soutient qu'indirectement le lien avec le signal insulinique, car l'expérience montre que REDD1 peut contrer l'effet en aval de la voie PI3K/AKT, mais n'observe pas de déphosphorylation d'AKT en situation d'hypoxie. La phrase du livre relative à la déphosphorylation d'AKT est donc plus précisément étayée par des études ultérieures menées dans d'autres systèmes expérimentaux, et non par le mécanisme spécifique documenté dans la publication faisant

l'objet de l'examen des preuves.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante est venue d'expériences sur des fibroblastes embryonnaires murins, des cellules HEK293 et des cellules HeLa. Dans cette étude, l'hypoxie a réduit l'activité de mTOR uniquement lorsque le complexe TSC1/TSC2 était fonctionnel ; la perte de TSC1, TSC2 ou REDD1 a empêché la réduction de la phosphorylation de S6K et 4E-BP1, deux cibles en aval de mTORC1. L'augmentation expérimentale de REDD1 a également réduit la phosphorylation de S6K de manière dépendante de TSC1/TSC2. Cela confirme directement le passage hypoxie REDD1 TSC1/TSC2 activité réduite de mTORC1, bien qu'il s'agisse d'une évidence principalement cellulaire [1].Une deuxième étude, menée sur des fibroblastes murins avec et sans REDD1 et avec des manipulations expérimentales de l'expression génique, a étendu le modèle au stress énergétique. La présence de REDD1 était nécessaire à la réduction normale de la phosphorylation de S6K et 4E-BP1 après déplétion en ATP ou activation de l'AMPK, une protéine qui signale une faible disponibilité énergétique. L'induction de REDD1 a réduit la taille cellulaire, tandis que son inhibition l'a augmentée. Le résultat renforce le rôle de REDD1 en tant que frein de mTORC1 dans les conditions de stress, mais ne démontre pas que toutes les formes de stress utilisent le même détail moléculaire que l'hypoxie [2].La partie du texte du livre qui traite de la déphosphorylation d'AKT trouve une confirmation indépendante dans un travail réalisé sur des cellules HEK293 inductibles et des fibroblastes embryonnaires murins. REDD1 a favorisé l'action de la phosphatase PP2A, une enzyme qui élimine les groupes phosphate, augmentant la déphosphorylation d'AKT au niveau du site Thr308. La réduction de ce signal a été accompagnée d'une phosphorylation moindre de TSC2, d'une activation moindre de Rheb et d'une répression de mTORC1. Il s'agit d'une confirmation mécanistique de la possibilité que REDD1 limite AKT et mTORC1, mais elle concerne un modèle différent de celui de l'hypoxie de l'étude originale et n'implique pas que la voie PP2A-AKT soit toujours nécessaire [3].Dans leur ensemble, ces recherches convergent sur le rôle de REDD1 en tant que régulateur négatif de mTORC1. La convergence est plus solide pour la séquence REDD1 TSC1/TSC2 mTORC1 ; elle est plus circonscrite et dépendante du modèle pour la séquence REDD1 PP2A AKT TSC2 mTORC1.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve contextuelle importante provient d'une étude ayant comparé plusieurs types cellulaires et tissus. Les auteurs ont observé que l'induction de REDD1 par l'hypoxie et la transmission du signal vers mTORC1 n'étaient pas uniformes : dans certains contextes cellulaires, REDD1 et TSC1/TSC2 contribuaient de manière significative, tandis que dans les cellules hépatiques, la phosphorylation de raptor, un composant de mTORC1, médiée par AMPK, s'avérait également essentielle. Cela ne remet pas en cause le mécanisme documenté dans l'étude originale, mais montre que l'hypoxie peut réduire mTORC1 par des voies différentes selon le type cellulaire [4].Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant le fait que REDD1 puisse réduire mTORC1 par l'intermédiaire de TSC1/TSC2 ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires. Les preuves disponibles indiquent surtout que le poids relatif de REDD1, TSC1/TSC2, AKT et AMPK varie selon le tissu, l'état de transformation cellulaire et le type de stress.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes et résume le niveau auquel chacune contribue à la narration REDD1-TSC1/TSC2-mTORC1.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et animale	Cellules de mammifères et modèle murin	En hypoxie, REDD1 favorise la dissociation TSC2/14-3-3 et réduit mTORC1 ; la perte de REDD1 favorise la croissance cellulaire et la tumorigenèse	preuve biologiquement cohérente	modérée
[1]	Cellulaire	Fibroblastes embryonnaires murins, HEK293 et HeLa	L'hypoxie et REDD1 réduisent l'activité de mTOR de manière dépendante de TSC1/TSC2	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Fibroblastes embryonnaires murins avec manipulation de REDD1	REDD1 réduit la phosphorylation des cibles de mTORC1 et limite la croissance cellulaire pendant le stress énergétique	confirmation indirecte	modérée
[3]	Cellulaire	HEK293 inductibles et fibroblastes embryonnaires murins	REDD1 favorise la déphosphorylation d'AKT Thr308 médiée par PP2A et réprime mTORC1	confirmation indirecte	modérée
[4]	Cellulaire et animale	Cellules et tissus murins de différents types	La régulation hypoxique de mTORC1 dépend du type cellulaire et peut impliquer des voies autres que REDD1-TSC1/TSC2	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement que REDD1 participe à la réponse à l'hypoxie en réduisant mTORC1 par le biais du complexe TSC1/TSC2 et de la régulation de l'interaction TSC2/14-3-3. Ce noyau mécanistique est confirmé par des preuves indépendantes. L'idée que REDD1 puisse également favoriser la déphosphorylation d'AKT est soutenue dans d'autres modèles cellulaires, mais ce n'est pas le résultat spécifique observé dans l'étude originale.Le récit selon lequel REDD1 agit comme un frein à l'état anabolique cellulaire est donc bien étayé au niveau mécanistique. En revanche, il n'est pas possible de déduire de ces données que l'activation de REDD1 provoque directement une insulinorésistance chez l'homme, ni que le rapport REDD1-mTOR ait toujours le même effet dans tous les tissus ou dans toutes les conditions de stress.

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] **Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex**
Brugarolas et al., 2004
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1256804

[2] **Regulation of mTOR and Cell Growth in Response to Energy Stress by REDD1**
Sofer et al., 2005
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005

[3] **REDD1 enhances protein phosphatase 2A–mediated dephosphorylation of Akt to repress mTORC1 signaling**
Dennis et al., 2014
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.2005103

[4] **Cell-Type-Dependent Regulation of mTORC1 by REDD1 and the Tumor Suppressors TSC1/TSC2 and LKB1 in Response to Hypoxia**
Wolff et al., 2011
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.01393-10