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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'insuline stimule le facteur inductible par l'hypoxie 1 via une voie de signalisation dépendante de la phosphatidylinositol 3-kinase/cible de la rapamycine - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si l'insuline pouvait augmenter l'activité de HIF-1, un facteur de transcription qui aide les cellules à modifier l'expression des gènes en réponse aux conditions environnementales. Dans le modèle de cellules épithéliales rétiniennes, l'insuline a augmenté la quantité de la sous-unité HIF-1α, l'activité de HIF-1 et l'expression du VEGF, une protéine impliquée dans la formation des vaisseaux sanguins. Les auteurs ont identifié PI3K et mTOR comme des composants pertinents de la voie de signalisation.La recherche contribue aux paragraphes consacrés à la relation entre l'insuline, mTOR et HIF-1α dans « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi. Le point spécifique soutenu est que HIF-1α peut intégrer des signaux métaboliques et nutritionnels même lorsque l'oxygène est normal, et que l'insuline peut augmenter sa disponibilité, notamment en régulant la synthèse protéique. Des études indépendantes confirment ce lien dans différents modèles cellulaires, mais montrent également que le mécanisme n'est pas identique dans tous les types cellulaires. La confirmation est donc avant tout mécaniste, et non une démonstration directe d'effets dans le cerveau humain ou dans la maladie d'Alzheimer.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24334810

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'insuline, au-delà de son rôle bien connu dans la facilitation de l'entrée et de l'utilisation des nutriments, pouvait modifier l'activité de HIF-1. HIF-1 est un facteur de transcription, c'est-à-dire une protéine qui contribue à décider quels gènes une cellule doit activer. Sa composante régulatrice, HIF-1α, est généralement rapidement éliminée lorsque l'oxygène est disponible ; lorsqu'elle augmente, elle peut contribuer à l'activation de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose, l'adaptation cellulaire et la production de VEGF.L'hypothèse évaluée était que l'insuline augmentait HIF-1α via la voie PI3K/mTOR. PI3K, la phosphatidylinositol 3-kinase, est une enzyme qui transmet les signaux reçus par la cellule ; mTOR, la cible de la rapamycine chez les mammifères, est un régulateur de la synthèse protéique et de la croissance cellulaire. La raison précise pour laquelle cette publication est pertinente pour le texte « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est qu'elle documente un segment de la chaîne insuline PI3K/mTOR augmentation de HIF-1α activité transcriptionnelle accrue de HIF-1.L'étude peut démontrer un effet expérimental de l'insuline dans des cellules cultivées et vérifier si cet effet dépend de voies moléculaires spécifiques. Elle ne peut en revanche pas démontrer que le même mécanisme se produit dans tous les tissus, dans le cerveau humain, chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou lors d'une insulinothérapie.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au seul résumé ; par conséquent, toutes les informations qui ne sont pas explicitement mentionnées dans le résumé ne figurent pas dans le matériel disponible. Les auteurs ont utilisé des cellules épithéliales rétiniennes. L'origine précise des cellules, le nombre d'expériences, les critères de sélection, les concentrations d'insuline, la composition des milieux de culture et le nombre de réplicats biologiques ne sont pas indiqués dans le matériel disponible.Les cellules ont été exposées à l'insuline et les paramètres suivants ont été évalués : la quantité de protéine HIF-1α, la liaison de HIF-1 à l'ADN et l'activation d'un gène rapporteur dépendant de HIF-1. Un gène rapporteur est un outil expérimental qui produit un signal mesurable lorsqu'une voie de transcription spécifique est active. Les auteurs ont également comparé l'ARNm de HIF-1α, c'est-à-dire la molécule contenant les instructions pour produire la protéine, avec la quantité de protéine HIF-1α.Pour explorer le mécanisme, des inhibiteurs de PI3K, de la voie MAPK (protéines kinases activées par des mitogènes) et de TOR/mTOR ont été utilisés. Une forme active de protéine kinase B, aujourd'hui plus communément appelée AKT, une protéine agissant en aval de PI3K, a également été exprimée. Les détails relatifs aux composés individuels, aux doses, aux analyses statistiques, aux valeurs P et aux critères selon lesquels les différences ont été interprétées ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes simples, l'insuline a provoqué une augmentation, au sein des cellules, d'une protéine qui rend HIF-1 plus disponible pour activer les gènes d'adaptation. Plus précisément, l'insuline a augmenté HIF-1a de manière dépendante de la dose et du temps, avec un pic observé dans les six heures. L'augmentation de HIF-1a était accompagnée d'une capacité accrue de HIF-1 à se lier à l'ADN et d'une activité plus élevée du gène rapporteur contrôlé par HIF-1.Le passage le plus pertinent pour le chapitre du livre concerne l'origine de cette augmentation. Le résumé indique que l'insuline ne semblait pas augmenter la transcription de l'ARNm de HIF-1a. Les auteurs ont donc interprété ce résultat comme étant principalement compatible avec une augmentation de la traduction, c'est-à-dire de la production de protéine à partir de l'ARNm déjà disponible, plutôt qu'avec une transcription accrue du gène HIF1A. Cette distinction est importante : produire davantage de protéine et empêcher la dégradation de la protéine existante sont deux mécanismes biologiques différents.Les expériences menées avec la forme active d'AKT et avec des inhibiteurs ont indiqué que PI3K était principalement nécessaire à l'augmentation de HIF-1a induite par l'insuline et que TOR/mTOR y contribuait dans une moindre mesure. L'activité de HIF-1 et l'augmentation de l'expression du VEGF dépendaient également de la signalisation PI3K/TOR. Aucune valeur quantitative des variations, aucun intervalle de

confiance ni aucune valeur P ne sont rapportés dans le matériel disponible ; il n'est donc pas possible d'indiquer l'ampleur numérique des effets ni la précision statistique des estimations.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ce résultat est que HIF-1α n'est pas régulée exclusivement par la rareté de l'oxygène. Dans ce modèle cellulaire, un signal nutritionnel et hormonal, l'insuline, a également augmenté la quantité de la protéine et l'activité transcriptionnelle de HIF-1. Cela concorde avec l'idée que la cellule intègre la disponibilité des nutriments et les conditions environnementales avant de modifier ses propres programmes génétiques.Le segment directement documenté par la recherche est : insuline PI3K/AKT et TOR/mTOR augmentation de la production de HIF-1α augmentation de l'activité de HIF-1 et de VEGF. La donnée la plus spécifique est l'absence de variation apparente de l'ARNm de HIF-1α, associée à une dépendance vis-à-vis d'une voie de traduction protéique. Cette observation soutient l'hypothèse d'un contrôle post-transcriptionnel, c'est-à-dire intervenant après la production de l'ARNm.Ce résultat ne prouve pas que l'insuline stabilise HIF-1α dans tous les contextes. Il ne prouve pas non plus que mTOR agisse toujours avec le même poids relatif par rapport à PI3K, AKT ou d'autres voies. L'ouvrage décrit correctement un cadre plus large, à condition de distinguer ce qui a été observé directement dans les cellules rétiniennes de ce qui découle de la convergence d'études menées sur d'autres types cellulaires et d'interprétations physiopathologiques plus générales.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante concerne le fait que l'insuline peut activer des programmes génétiques typiquement associés à HIF-1, même en l'absence d'hypoxie. Zelzer et ses collaborateurs ont étudié divers modèles cellulaires et ont observé que l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) augmentaient la formation du complexe HIF-1α/ARNT, où ARNT est la sous-unité partenaire nécessaire à HIF-1 pour agir sur l'ADN. Dans les cellules présentant un ARNT défectueux, l'expression basale et celle induite par l'insuline de GLUT1, GLUT3, des enzymes de la glycolyse et du VEGF diminuaient. Cette étude confirme le passage du récit selon lequel HIF-1 peut lier le signal insulinique à la régulation de gènes métaboliques et vasculaires ; toutefois, elle ne définit pas de manière complète le rôle de mTOR [1].Une vérification plus proche du mécanisme de l'étude originale a été obtenue par Doronzo et ses collaborateurs dans des cellules musculaires lisses de l'aorte humaine et de rat maintenues en normoxie, c'est-à-dire avec une disponibilité normale en oxygène. L'insuline a augmenté HIF-1α dans le cytoplasme et dans le noyau et a accru la liaison de HIF-1 à la région de l'ADN qui régule le VEGF. L'effet a été réduit par l'inhibiteur de la synthèse protéique cycloheximide, par l'inhibition de PI3K et par la rapamycine, qui inhibe mTOR. Dans les cellules de rats Zucker obèses insulino-résistants, l'augmentation induite par l'insuline s'est révélée réduite. Cela renforce l'idée que la disponibilité de HIF-1α peut dépendre de la synthèse protéique et de plusieurs branches du signal insulinique ; cela reste une expérience sur des cellules cultivées, et non une démonstration clinique [2].Hudson et ses collaborateurs ont examiné la relation entre mTOR et HIF-1 dans des cellules de carcinome prostatique PC-3, soumises à une hypoxie ou à du chlorure de cobalt, une substance qui simule certains aspects du signal hypoxique. La rapamycine a réduit l'accumulation de HIF-1α et la transcription dépendante de HIF-1, tandis que l'augmentation expérimentale de mTOR a amplifié la réponse. L'étude ne concerne pas l'insuline, mais confirme un passage nécessaire de la chaîne décrite dans le livre : mTOR peut agir en amont de HIF-1α et de sa fonction transcriptionnelle. Puisque le modèle est tumoral et que le stimulus est hypoxique ou pseudo-hypoxique, il représente une confirmation mécanistique indirecte, et non une réplique complète de l'étude originale [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Un travail de Yim et ses collaborateurs montre pourquoi cette chaîne ne doit pas être considérée comme universelle. Dans des cellules 3T3 et HeLa, les auteurs ont observé que l'insuline et l'hypoxie pouvaient augmenter certains gènes cibles communs par le biais d'éléments régulateurs dépendants d'ARNT et de PI3K. Cependant, dans leur modèle, l'insuline ne stabilisait pas HIF-1α et n'empêchait pas

l'hydroxylation de la protéine, un processus qui favorise normalement sa dégradation en présence d'oxygène. Les auteurs ont donc suggéré que l'insuline pourrait utiliser des partenaires d'ARNT différents d'HIF-1α [4].Ce résultat n'annule pas l'observation de l'étude analysée, qui avait indiqué une augmentation de la synthèse d'HIF-1α et non une stabilisation de la protéine. Il montre toutefois que l'activation de gènes communs à l'insuline et à l'hypoxie peut dépendre du type cellulaire, du milieu de culture, de l'état métabolique et des outils expérimentaux utilisés. Par conséquent, le concept d'HIF-1α en tant qu'intégrateur de signaux métaboliques est biologiquement cohérent, mais le détail moléculaire n'est pas identique dans chaque modèle.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la révision des preuves indépendantes utilisées pour évaluer la même narration biologique.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Cellules épithéliales rétiniennes	L'insuline augmente HIF-1a, l'activité de HIF-1 et le VEGF ; PI3K et TOR/mTOR contribuent au phénomène.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire expérimentale	Divers types cellulaires avec altération expérimentale de ARNT	L'insuline induit l'activité HIF-1a/ARNT ; un ARNT défectueux réduit GLUT1, GLUT3 et le VEGF induits par l'insuline.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire expérimentale	Cellules musculaires lisses aortiques humaines et de rat	L'insuline augmente HIF-1a et l'activité sur le promoteur VEGF ; la synthèse protéique, PI3K et mTOR contribuent à l'effet.	confirmation directe	modérée
[3]	Cellulaire expérimentale	Cellules de carcinome prostatique PC-3	L'inhibition de mTOR réduit HIF-1a et la transcription dépendante de HIF-1 pendant l'hypoxie ou une stimulation pseudo-hypoxique.	confirmation indirecte	modérée
[4]	Cellulaire expérimentale	Cellules 3T3 et HeLa	L'insuline induit des gènes partagés avec l'hypoxie mais ne stabilise pas HIF-1a dans le modèle étudié.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement un passage circonscrit de la narration : dans les cellules épithéliales rétiniennes, l'insuline peut augmenter HIF-1α et l'activité de HIF-1 via une signalisation dépendant principalement de PI3K et en partie de mTOR. Cette donnée est cohérente avec l'idée que HIF-1α intègre des signaux d'oxygène et des signaux métaboliques.Les preuves indépendantes confirment que le signal insulinique peut activer des programmes transcriptionnels liés à HIF-1 et que mTOR peut réguler la disponibilité ou l'activité de HIF-1α. Toutefois, cette relation est principalement soutenue au niveau cellulaire et dépend du type de cellule et du stimulus. Il n'est pas démontré que ce mécanisme explique directement les altérations cérébrales dans la maladie d'Alzheimer, ni qu'il ait une signification clinique uniforme chez l'homme.

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] **Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia inducible factor HIF 1a/ARNT**
Zelzer et al., 1998
The EMBO Journal
DOI: https://doi.org/10.1093/emboj/17.17.5085

[2] **Insulin activates hypoxia-inducible factor-1a in human and rat vascular smooth muscle cells via phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways: impairment in insulin resistance owing to defects in insulin signalling**
Doronzo et al., 2006
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-006-0156-0

[3] **Insulin and Hypoxia Share Common Target Genes but Not the Hypoxia-inducible Factor-1a**
Yim et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M306016200

[4] **Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 1a Expression and Function by the Mammalian Target of Rapamycin**
Hudson et al., 2002
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.22.20.7004-7014.2002