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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

La cryptotanshinone active l'axe AMPK-TSC2, entraînant l'inhibition de la signalisation mTORC1 dans les cellules tumorales - Examen des preuves

Dott. A. Conte[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné si la cryptotanshinone, un composé liposoluble dérivé de la *Salvia miltiorrhiza*, pouvait ralentir la croissance des cellules tumorales en agissant sur le système cellulaire AMPK–TSC2–mTORC1. Les auteurs ont utilisé des lignées cellulaires de rhabdomyosarcome, de carcinome mammaire, de carcinome prostatique et de fibroblastes embryonnaires murins, en combinant des tests de viabilité, des analyses protéiques et des modifications génétiques de l'AMPK et de TSC2. Les résultats indiquent que la molécule augmente l'activation de l'AMPK, favorise la phosphorylation de TSC2 et réduit les signaux en aval de mTORC1 liés à la synthèse protéique et à la prolifération.La recherche contribue au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, qui décrit l'AMPK comme un régulateur capable de freiner mTOR par l'intermédiaire de TSC2. Des études indépendantes confirment solidement ce circuit biologique et un autre travail sur la cryptotanshinone en a observé l'activation dans des cellules tumorales et dans un modèle animal. Cependant, une étude ultérieure propose un mécanisme alternatif, directement lié au complexe mTORC1. L'ensemble des preuves soutient avant tout un mécanisme cellulaire, et non un traitement oncologique démontré chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24531211

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 cryptotanshinone pouvait inhiber le complexe mTORC1 (complexe protéique qui reçoit des signaux de nutriments et de croissance et favorise la production de protéines) par un mécanisme différent de celui de la rapamycine. L'hypothèse centrale était que la molécule ne bloquait pas directement mTORC1, mais activait l'AMPK, une protéine qui détecte les conditions de moindre disponibilité énergétique, et que cette activation impliquait TSC2, une protéine ayant une fonction inhibitrice sur mTORC1.Cette question est pertinente pour le paragraphe 6.3.1 car la publication faisant l'objet de la revue des preuves documente précisément le segment cellulaire AMPK TSC2 réduction de la signalisation mTORC1. Elle n'évalue cependant pas si la cryptotanshinone prévient ou traite les tumeurs chez l'homme, et ne démontre pas non plus que toute activation de l'AMPK produit le même effet dans tous les tissus ou dans toutes les néoplasies.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont étudié des cellules humaines de rhabdomyosarcome Rh30, de carcinome prostatique DU145 et de carcinome mammaire MCF-7. Ils ont également comparé des fibroblastes embryonnaires murins dotés d'AMPK et des fibroblastes dépourvus de la sous-unité AMPKa. Les cellules ont été exposées à de la cryptotanshinone à des concentrations comprises, selon les différentes expériences, entre 0 et 20 micromoles par litre. Dans certains tests, elles étaient d'abord privées de sérum, puis stimulées par l'IGF-1, un facteur de croissance qui active la signalisation vers mTOR.La prolifération cellulaire a été évaluée après 48 heures à l'aide d'un test colorimétrique ; chaque condition du test était réalisée en six réplicats techniques. Les protéines et leurs formes phosphorylées ont été mesurées par western blotting (technique qui rend visibles des protéines spécifiques dans un échantillon). La phosphorylation est une modification chimique qui peut augmenter ou diminuer l'activité d'une protéine, selon le site impliqué.Pour vérifier le rôle de l'AMPK, l'étude a utilisé le Compound C, un inhibiteur pharmacologique de l'AMPK, une forme dominante-négative d'AMPKa et des petits ARN en épingle à cheveux, ou shRNA, pour réduire l'expression d'AMPKa. La même approche de silençage a été appliquée à TSC2. Les auteurs ont également effectué une co-immunoprécipitation, technique qui évalue si des protéines présentes dans le même complexe restent associées, et un docking moléculaire, simulation informatique utile pour estimer si une molécule peut s'adapter à une région d'une protéine.Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne ± erreur standard et analysées par analyse de la variance et test de Dunnett ; le seuil de significativité déclaré était $P < 0,05$. Le nombre d'expériences biologiques indépendantes pour chaque western blot n'est pas indiqué dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes simples, la cryptotanshinone a réduit certains signaux par lesquels mTORC1 soutient la croissance cellulaire, mais elle ne s'est pas comportée comme la rapamycine. Dans les cellules Rh30 exprimant une forme de mTOR résistante à la rapamycine, la cryptotanshinone à 10 micromoles par litre a continué à réduire la phosphorylation de S6K1 et l'expression ou le signal de 4E-BP1, des protéines en aval de mTORC1 impliquées dans la synthèse protéique. Cela suggère que l'effet ne dépendait pas du site de liaison habituel rapamycine–FKBP12.Le docking moléculaire s'est révélé cohérent avec cette interprétation simulée : l'énergie CDOCKER estimée pour la rapamycine était de –69,294, contre –0,443 pour la cryptotanshinone. Une énergie plus basse indique, dans le modèle informatique utilisé par les auteurs, une interaction prévue plus stable. Cette donnée ne démontre pas à elle seule ce qui se produit dans les cellules ou dans l'organisme.Les protéines de la voie PTEN–PI3K, une autre voie importante pouvant moduler mTOR, n'ont pas montré de variations évidentes après le traitement. La formation des complexes mTORC1 et mTORC2 n'a pas non plus été clairement modifiée. Au contraire, la cryptotanshinone a augmenté la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC, cible biochimique de l'AMPK, de manière dépendante de la concentration et du temps. Dans les Rh30, un signal d'activation était observable dès 1 micromole par litre ; l'augmentation de la phospho-ACC apparaissait en dix minutes et celle de

la phospho-AMPK en une heure.Lorsque l'AMPK était inhibée par le Compound C ou réduite génétiquement, l'effet de la cryptotanshinone sur les signaux de mTORC1 s'atténuait : la phosphorylation de S6K1 récupérait partiellement et l'inhibition de 4E-BP1 était en partie ou totalement contrecarrée, selon la concentration expérimentale. Le nombre de cellules survivantes était également plus élevé avec la cryptotanshinone associée au Compound C qu'avec la cryptotanshinone seule. Étant donné que le Compound C peut avoir des effets non exclusifs sur l'AMPK, les vérifications génétiques sont importantes pour étayer cette interprétation.La comparaison la plus directe a porté sur les fibroblastes embryonnaires murins. Les cellules avec AMPKa avaient une concentration inhibitrice médiane, ou IC50, de 2,45 micromoles par litre ; dans les cellules sans AMPKa, l'IC50 montait à 16,14 micromoles par litre. En pratique, en l'absence d'AMPK, une concentration environ six fois plus élevée était nécessaire pour réduire la viabilité cellulaire de 50 %, une donnée compatible avec une moindre sensibilité à la cryptotanshinone.Enfin, la cryptotanshinone a augmenté la phosphorylation de TSC2. La réduction de TSC2 par shRNA rendait les Rh30 seulement partiellement moins sensibles à la molécule et augmentait les signaux de S6K1 et 4E-BP1 par rapport au témoin. Ce résultat place TSC2 comme un composant pertinent, mais non exclusif, du mécanisme observé.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique principale est qu'une cellule tumorale exposée à la cryptotanshinone a montré une augmentation d'un signal qui indique normalement une prudence énergétique. L'AMPK peut être considérée, par simplification, comme un capteur qui invite la cellule à ne pas investir de ressources dans la croissance lorsque l'équilibre énergétique est défavorable. Dans l'étude, l'AMPK a été associée à l'activation de TSC2 et à la réduction des signaux produits par mTORC1.Le segment effectivement documenté par la publication est donc : cryptotanshinone augmentation de la phosphorylation de l'AMPK augmentation de la phosphorylation de TSC2 réduction des marqueurs en aval de mTORC1, avec une prolifération ou une viabilité moindre dans les modèles cellulaires. Les expériences de perte de fonction de l'AMPK et de TSC2 rendent cette interprétation plus robuste qu'une simple observation de protéines phosphorylées.Il reste nécessaire de distinguer l'observation de la déduction. L'étude démontre que l'effet de la cryptotanshinone dépend en grande partie de l'AMPK dans les lignées cellulaires examinées ; elle ne prouve pas que TSC2 soit le seul médiateur, car son silençage n'a récupéré que partiellement les signaux de mTORC1. Elle ne prouve pas non plus que le composé atteigne des concentrations efficaces et sûres dans les tumeurs humaines, ni qu'il puisse être considéré comme une thérapie oncologique.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

L'étape la plus générale du paragraphe, à savoir le frein exercé par l'AMPK sur mTORC1 via TSC2, a été documentée indépendamment par Inoki et ses collègues. Dans des modèles cellulaires soumis à une disponibilité énergétique réduite, les auteurs ont montré que l'AMPK phosphoryle TSC2 et augmente son activité ; cette modification était nécessaire pour réguler la traduction protéique et la taille cellulaire en réponse à la carence énergétique. L'étude est mécanistique et cellulaire, mais elle offre une confirmation directe du lien AMPK TSC2 contrôle de mTORC1 [1].Une confirmation indépendante plus proche de la molécule étudiée provient de Park et ses collègues. Dans des cellules d'hépatome HepG2 et d'autres lignées tumorales exprimant LKB1, protéine en amont de l'AMPK, la cryptotanshinone a activé la signalisation LKB1–AMPK, y compris TSC2, et a supprimé mTORC1. Les auteurs ont également observé un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 dépendant de l'AMPK et une réduction de la croissance de xénogreffes HCT116 chez la souris, accompagnée d'une activation des signaux de l'AMPK. Le modèle animal augmente la pertinence biologique, mais n'équivaut pas à une expérimentation chez l'homme et n'établit pas d'efficacité clinique [2].Le circuit ne semble pas limité aux cellules tumorales. Dans des cellules musculaires lisses vasculaires traitées pour induire une différenciation de type ostéoblastique, Zhan et ses collègues ont observé que l'adiponectine augmentait la phosphorylation de l'AMPK, augmentait TSC2 et réduisait la phosphorylation de mTOR et S6K1. L'inhibition de

l'AMPK bloquait l'effet de l'adiponectine, tandis qu'un activateur de l'AMPK le renforçait ; parallèlement, la minéralisation et la différenciation ostéoblastique diminuaient. Cela confirme la cohérence de la voie AMPK–TSC2–mTOR–S6K1 dans un contexte cellulaire différent, mais ne confirme pas directement l'effet de la cryptotanshinone dans le cancer [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Une publication ultérieure a obtenu un résultat partiellement différent sur la manière dont la cryptotanshinone réduit le signal de mTORC1. Dans les cellules SK-Hep1 et JB6 Cl41, Jeoung et ses collègues ont observé une réduction de la phosphorylation de S6K1, de la croissance clonogénique et de la transformation cellulaire induite par l'IGF-1. Cependant, les auteurs ont suggéré que la molécule empêchait l'association de S6K1 avec le complexe mTOR–Raptor, plutôt que d'agir principalement sur les régulateurs en amont de mTORC1 ; dans le même travail, aucune réduction de la phosphorylation de 4E-BP1 n'a été observée [4].Cette preuve n'annule pas l'observation de l'axe AMPK–TSC2 dans l'étude analysée, mais indique que l'effet de la cryptotanshinone peut dépendre de la lignée cellulaire, de la cible mesurée et des conditions expérimentales. Il est possible que plusieurs mécanismes coexistent, ou que certains ne soient prévalents que dans des contextes spécifiques. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant le fait général que l'AMPK puisse inhiber mTORC1 par l'intermédiaire de TSC2 ; 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 Révision des preuves des recherches indépendantes utilisées pour confirmer ou circonscrire la narration du paragraphe.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et mécanistique	Lignées tumorales humaines Rh30, DU145, MCF-7 et fibroblastes embryonnaires murins avec ou sans AMPKa	La cryptotanshinone augmente les signaux de l'AMPK et de TSC2, réduit les marqueurs de mTORC1 et montre une efficacité moindre sans AMPKa.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et mécanistique	Modèles cellulaires soumis à un stress énergétique	L'AMPK phosphoryle et active TSC2 ; TSC2 assure le contrôle de la traduction et de la croissance cellulaire lors d'une carence énergétique.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et animal	Cellules tumorales, dont HepG2, et xénogreffes HCT116 chez la souris	La cryptotanshinone active LKB1–AMPK–TSC2, supprime mTORC1, arrête le cycle cellulaire et réduit la croissance tumorale dans le modèle murin.	confirmation directe	modérée

[3]	Cellulaire	Cellules musculaires lisses vasculaires avec différenciation ostéoblastique induite	L'activation de l'AMPK augmente TSC2 et réduit la phosphorylation de mTOR et S6K1, avec une minéralisation cellulaire moindre.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[4]	Cellulaire	Cellules SK-Hep1 et JB6 Cl41	La cryptotanshinone réduit la phosphorylation de S6K1 et la transformation cellulaire, mais une action sur l'interaction S6K1–mTOR/Raptor est suggérée.	preuve discordante	préliminaire

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI CONCLUSIONS

Le passage du livre est bien étayé sur le plan mécanistique : l'AMPK peut activer TSC2 et contribuer à la réduction de l'activité de mTORC1, limitant ainsi les signaux cellulaires favorisant la croissance. L'étude analysée documente cette séquence dans des cellules tumorales traitées avec de la cryptotanshinone par le biais d'interventions pharmacologiques et génétiques. Des preuves indépendantes confirment à la fois le circuit biologique et, dans d'autres modèles, l'activation de l'AMPK par la même molécule. Une validation chez l'homme reste toutefois nécessaire, et le mécanisme de la cryptotanshinone peut varier en fonction du type cellulaire et de la cible mesurée.

Aggiornato al 25/11/2026. 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] **TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival**
Inoki et al., 2003
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00929-2

[2] **Cryptotanshinone induces G1 cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG2 hepatoma**
Park et al., 2014
Apoptosis
DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-013-0929-0

[3] **Adiponectin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the AMPK/mTOR pathway**
Zhan et al., 2014
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.02.016

[4] **Cryptotanshinone Prevents the Binding of S6K1 to mTOR/Raptor Leading to the Suppression of mTORC1-S6K1 Signaling Activity and Neoplastic Cell Transformation**
Jeoung et al., 2021
Journal of Cancer Prevention
DOI: https://doi.org/10.15430/JCP.2021.26.2.145