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

ORIGINAL RESEARCH

Régulation de la fonction de mTOR en réponse à l'hypoxie par REDD1 et le complexe suppresseur de tumeur TSC1/TSC2 - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

La publication analysée a étudié comment les cellules réduisent l'activité de mTOR lorsque l'oxygène est rare. Les auteurs ont observé que cette réponse nécessite REDD1, un gène induit par l'hypoxie, et le complexe TSC1/TSC2, un système qui agit comme un frein à la croissance cellulaire. Lorsque REDD1 ou TSC1/TSC2 étaient altérés, la capacité de l'hypoxie à réduire les signaux contrôlés par mTOR diminuait.Dans le contexte de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue principalement à la narration selon laquelle REDD1 relie le stress lié à une faible disponibilité en oxygène au complexe TSC1/TSC2 et à la réduction de l'activité de mTORC1. Des études ultérieures confirment cet axe dans les cellules et les fibroblastes, clarifiant les mécanismes impliquant TSC2, AKT et la protéine PP2A. Cependant, d'autres recherches montrent que dans le foie, l'hypoxie peut inhiber mTORC1 même sans REDD1 et TSC1/TSC2. La relation est donc bien étayée en tant que mécanisme cellulaire, mais elle n'est ni universelle entre les tissus ni démontrée comme explication clinique générale de l'insulinorésistance.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24307323

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, c'est-à-dire une disponibilité réduite en oxygène, parvient à ralentir mTOR, une protéine qui coordonne la synthèse des protéines et la croissance cellulaire. L'hypothèse évaluée était que cette réponse ne dépendait pas uniquement de la rareté de l'énergie, mais nécessitait REDD1 et le complexe TSC1/TSC2. Ce complexe peut être décrit comme un frein moléculaire : lorsqu'il est actif, il réduit le signal qui conduit à l'activation de mTORC1.La pertinence par rapport aux paragraphes 4.10 et 21.9 est directe : la recherche faisant l'objet de l'article documente le segment hypoxie augmentation de REDD1 dépendance vis-à-vis de TSC1/TSC2 réduction de l'activité de mTORC1. Pour le paragraphe 4.6, en revanche, elle soutient le rôle général de mTOR en tant qu'intégrateur de signaux de stress et de croissance, mais n'étudie pas directement mTORC2 et ne démontre pas que mTORC2 phosphoryle AKT. L'étude ne peut pas démontrer que ce circuit provoque une insulinorésistance chez l'homme, ni que toute forme de stress cellulaire utilise nécessairement REDD1.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au résumé. L'étude a utilisé des expériences cellulaires dans lesquelles l'hypoxie a été simulée et des cellules dotées d'un complexe TSC1/TSC2 fonctionnel ont été comparées à des cellules dépourvues de TSC1 ou TSC2. L'expression de REDD1 et l'activité de certaines protéines impliquées dans la réponse à la disponibilité énergétique, notamment AMPK et LKB1, ont également été modifiées expérimentalement.L'activité de mTOR a été évaluée par la phosphorylation de S6K et 4E-BP1. La phosphorylation est l'ajout d'un petit groupe chimique à une protéine, ce qui en modifie souvent l'activité ; dans ce cas, une réduction de la phosphorylation de S6K et 4E-BP1 a été utilisée comme indicateur d'une activité moindre de mTORC1. Les auteurs ont également évalué la prolifération cellulaire dans des conditions d'hypoxie. Le nombre d'expériences, les lignées cellulaires utilisées, la durée de l'hypoxie, le pourcentage d'oxygène, les critères d'exclusion, les détails des analyses statistiques et les valeurs numériques complètes ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal est que l'hypoxie a réduit l'activité de mTOR uniquement lorsque REDD1 et le complexe TSC1/TSC2 étaient tous deux présents. La perte de TSC1 ou de TSC2 a bloqué l'effet inhibiteur de l'hypoxie sur les cibles S6K et 4E-BP1. En termes simples, sans ce système de freinage, la cellule continuait à maintenir plus actifs les signaux normalement associés à la production de protéines et à la croissance.L'interruption de REDD1 a également empêché la réduction de l'activité de mTOR provoquée par l'hypoxie. À l'inverse, l'augmentation expérimentale de REDD1 s'est avérée suffisante pour diminuer la phosphorylation de S6K, mais seulement si TSC1/TSC2 était fonctionnel. Cette donnée place REDD1 en amont du complexe TSC1/TSC2 dans la réponse observée.Les auteurs ont également rapporté que, dans des conditions d'hypoxie, les cellules déficientes en TSC2 maintenaient une prolifération anormalement élevée. Ils ont aussi observé une accumulation anormale du facteur inductible par l'hypoxie, HIF, lorsque le complexe TSC1/TSC2 était inactif. L'étude a distingué cette voie de la réponse à la déplétion énergétique : l'inhibition de mTOR induite par l'hypoxie ne nécessitait ni AMPK ni LKB1. Le résumé ne rapporte pas de pourcentages, de valeurs P, d'intervalles de confiance ou de tailles d'effet ; ces données ne sont donc pas disponibles pour une évaluation quantitative.

5. INTERPRÉTATION

Pour une cellule recevant peu d'oxygène, continuer à croître et à produire des protéines peut augmenter la consommation de ressources. Les résultats indiquent que REDD1 contribue à activer un frein adaptatif, TSC1/TSC2, qui réduit l'activité de mTORC1. Il s'agit de l'étape scientifique effectivement documentée, ce qui explique pourquoi la publication a été citée dans les paragraphes consacrés à la relation REDD1–TSC1/TSC2–mTOR.Le résultat ne revient toutefois pas à démontrer que REDD1 « active » directement TSC1/TSC2 par un contact physique. L'étude montre une dépendance fonctionnelle : sans TSC1/TSC2, REDD1 ne parvient pas à réduire le signal mesuré sur S6K. Des recherches ultérieures ont

proposé des mécanismes plus détaillés, notamment la modulation de l'interaction entre TSC2 et les protéines 14-3-3 ou la réduction de l'activation d'AKT.La publication ne démontre pas directement que REDD1 provoque un dysfonctionnement métabolique persistant, une perte musculaire ou une insulinorésistance clinique. De plus, elle n'analyse pas mTORC2. Sa contribution au récit du livre concerne principalement mTORC1 et l'adaptation cellulaire à l'hypoxie.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation expérimentale récente provient de DeYoung et ses collègues, qui ont étudié des fibroblastes embryonnaires murins, des cellules U2OS et des modèles murins. En hypoxie, REDD1 a favorisé la dissociation de TSC2 des protéines 14-3-3, des protéines régulatrices capables de maintenir d'autres protéines dans une configuration moins active. La perte de REDD1 a empêché à la fois cette dissociation et la réduction de la phosphorylation de S6K1. L'augmentation expérimentale de REDD1 a également contrecarré l'activation de mTORC1 induite par l'insuline. Cela confirme directement le passage du livre selon lequel REDD1 favorise l'action du complexe TSC1/TSC2 et réduit mTORC1, mais cela reste une évidence principalement cellulaire et animale [1].Une seconde étude a esquissé une voie alternative ou complémentaire possible. Dennis et ses collègues ont utilisé des fibroblastes embryonnaires murins dépourvus de REDD1 et une lignée cellulaire avec REDD1 inductible. REDD1 a augmenté l'association de la phosphatase PP2A avec AKT et a réduit la phosphorylation d'AKT au niveau du site Thr308. Étant donné qu'AKT inactive normalement TSC2 par phosphorylation, la réduction d'AKT a favorisé un frein plus important exercé par TSC2 sur mTORC1. Le résultat soutient la direction décrite dans le livre, REDD1 vers une activité moindre de mTORC1, mais précise que le lien peut également passer par la modulation d'AKT et non uniquement par un mécanisme unique sur TSC2 [2].Ces preuves convergent vers la signification biologique principale : lorsque REDD1 augmente dans des conditions de stress particulières, les signaux de mTORC1 qui soutiennent la synthèse protéique et la croissance cellulaire diminuent. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de transférer automatiquement cette séquence à tous les tissus humains ni de la considérer comme une cause démontrée d'insulinorésistance clinique.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve directement pertinente a été identifiée, limitant la généralisation du mécanisme. Wolff et ses collègues ont comparé des fibroblastes, des thymocytes et des cellules hépatiques primaires de souris soumis à une hypoxie. Dans les fibroblastes et les thymocytes, la perte de REDD1 a compromis la réduction de mTORC1 induite par l'hypoxie, conformément à l'étude originale. Dans les hépatocytes, en revanche, l'hypoxie a continué à inhiber mTORC1 même en l'absence de REDD1 ou de TSC1/TSC2.Dans les cellules hépatiques, la réponse s'est révélée davantage dépendante de LKB1, de l'AMPK et de raptor, un composant du complexe mTORC1. Cette observation ne contredit pas le circuit REDD1–TSC1/TSC2 dans les modèles où il a été démontré, mais elle montre que l'hypoxie peut utiliser des voies différentes selon le type cellulaire. Par conséquent, il n'est pas correct de présenter REDD1 comme l'unique interrupteur universel de mTORC1 dans tous les tissus [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes qui en confirment ou en délimitent la portée.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Cellules présentant des altérations de REDD1, TSC1 ou TSC2 ; détails non rapportés dans le résumé disponible	L'hypoxie nécessite REDD1 et TSC1/TSC2 pour réduire les signaux S6K et 4E-BP1 associés à mTORC1	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et animale expérimentale	Fibroblastes embryonnaires murins, cellules U2OS et modèle murin	REDD1 favorise la dissociation TSC2/14-3-3 et réduit la phosphorylation de S6K1 en réponse à l'hypoxie	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire expérimentale	Fibroblastes embryonnaires murins déficients en REDD1 et lignée avec REDD1 inductible	REDD1 favorise la déphosphorylation d'AKT par PP2A, réduisant le signal vers mTORC1	confirmation indirecte	modérée
[3]	Cellulaire et animale expérimentale	Fibroblastes, thymocytes et hépatocytes primaires de souris	Dans les hépatocytes, l'hypoxie inhibe mTORC1 même sans REDD1 et TSC1/TSC2	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement que, dans des modèles cellulaires spécifiques soumis à l'hypoxie, REDD1 et le complexe TSC1/TSC2 sont nécessaires pour réduire l'activité de mTORC1. C'est le cœur scientifique pour lequel la publication est pertinente par rapport aux chapitres du livre consacrés à REDD1 et mTOR.Des recherches indépendantes confirment que REDD1 peut réduire le signal de mTORC1 par la régulation de TSC2 et d'AKT. Le cadre est bien étayé sur le plan mécanistique. Il reste toutefois nécessaire de distinguer l'adaptation cellulaire aiguë à l'hypoxie des conséquences cliniques chroniques : le mécanisme n'est pas universel selon les tissus et ne démontre pas à lui seul que REDD1 provoque une insulinorésistance chez l'homme.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **Hypoxia regulates TSC1/2–mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14–3–3 shuttling**
DeYoung et al., 2008
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1617608

[2] **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

[3] **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