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

ORIGINAL RESEARCH

Rôle de la voie de signalisation mTORC1-S6K1 dans la régulation des cellules souches hématopoïétiques et de la leucémie myéloïde aiguë - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24300283

1. ABSTRACT

La publication analysée est une revue narrative consacrée à la voie mTORC1-S6K1, un système cellulaire qui relie la disponibilité des nutriments et des facteurs de croissance aux programmes de synthèse protéique, de croissance, de métabolisme, de prolifération et d'autophagie. Le texte disponible est uniquement le résumé : il ne rapporte pas de nouvelle expérimentation, de nombre de participants ou d'analyse statistique originale, mais synthétise des études antérieures sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules souches leucémiques et la leucémie myéloïde aiguë.Dans le paragraphe 4.7, « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie », le Dr A. Colonnese et R. Panzironi utilisent cette publication principalement pour décrire S6K1 comme un effecteur important en aval de mTORC1 : une protéine qui transforme le signal reçu en modifications de la synthèse protéique, de la croissance cellulaire et du métabolisme. La littérature indépendante confirme ce rôle mécanistique et soutient également l'existence d'un rétrocontrôle de mTORC1-S6K1 vers IRS-1, une protéine essentielle à la transmission du signal insulinique. Cependant, les sites individuels de phosphorylation d'IRS-1 et les effets métaboliques finaux ne sont pas identiques dans tous les tissus et modèles expérimentaux. La confirmation de la narration est donc forte sur le plan biologique et mécanistique, mais ne permet pas de traiter S6K1 comme le seul déterminant de l'insulinorésistance chez l'homme.

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

L'objectif de recherche de la publication était de comprendre comment la voie mTORC1-S6K1 contribue au fonctionnement des cellules souches hématopoïétiques, c'est-à-dire les cellules dont dérivent les éléments du sang, et des cellules souches leucémiques dans la leucémie myéloïde aiguë. L'hypothèse générale est que cette voie régule des processus indispensables à la vie cellulaire, notamment la prolifération, le métabolisme et l'autophagie, c'est-à-dire le système par lequel la cellule recycle ses composants endommagés ou devenus inutiles.Dans le paragraphe 4.7 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la pertinence est plus circonscrite : S6K1 est présentée comme l'une des principales cibles de mTORC1 et comme un médiateur de la croissance cellulaire, de la synthèse protéique et de l'adaptation métabolique. Le résumé disponible affirme explicitement que mTORC1-S6K1 régule la prolifération, le métabolisme et l'autophagie ; il ne décrit cependant pas directement d'expériences sur IRS-1, ni de données quantitatives sur le mécanisme de rétroaction reliant l'hyperactivation de la voie à l'insulinorésistance. Ce dernier segment ne peut donc être lié à la publication qu'au niveau du cadre biologique général et doit être évalué par des études indépendantes spécifiques.S'agissant d'une revue, l'étude analysée ne démontre pas à elle seule une relation causale chez l'homme. Sa valeur réside dans le fait de placer mTORC1-S6K1 au centre d'un réseau de contrôle cellulaire et de discuter des limites des inhibiteurs de cette voie dans la leucémie myéloïde aiguë.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se compose exclusivement du résumé. Il en ressort qu'il s'agit d'une revue de la littérature sur les fonctions de la voie mTORC1-S6K1 dans les cellules souches hématopoïétiques normales, les cellules souches leucémiques et la leucémie myéloïde aiguë.Le matériel disponible ne mentionne pas de stratégie de recherche bibliographique, les bases de données consultées, les termes de recherche, les critères d'inclusion ou d'exclusion des études, le nombre de publications examinées, de protocole pré-enregistré, d'évaluation systématique du risque de biais ou de méta-analyse. Ne sont pas non plus indiqués les effectifs, le suivi, les critères d'évaluation cliniques, les comparaisons entre groupes ou les analyses statistiques originales, car la publication ne présente pas de nouvelle expérience clinique ou de laboratoire.Le résumé indique que les auteurs discutent également d'approches thérapeutiques possibles et de médicaments dirigés contre mTORC1-S6K1, y compris le RapaLink-1. Cependant, le matériel disponible ne contient pas de résultats expérimentaux détaillés sur ce composé ; ces aspects ne sont donc pas utilisés pour évaluer le récit du livre.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal rapporté dans le résumé est que la dérégulation de la voie mTORC1-S6K1 est fréquente chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë et que cette voie contribue aux fonctions des cellules souches hématopoïétiques normales ainsi que des cellules souches leucémiques. En termes simples, ce système aide les cellules à décider quand synthétiser de nouvelles protéines, augmenter leur masse, utiliser les nutriments et activer des programmes de survie ou de recyclage interne.Le résumé identifie la prolifération, le métabolisme et l'autophagie comme des processus régulés par mTORC1. Il indique également que les inhibiteurs de cette voie, utilisés seuls dans les essais cliniques sur la leucémie myéloïde aiguë, ont donné des résultats hétérogènes. Aucun nombre de patients, médicament spécifique, taux de réponse, taux de survie, intervalle de confiance ou valeur P n'est rapporté ; ces informations ne sont donc pas disponibles dans le matériel fourni.Par rapport au passage du livre, la donnée la plus pertinente est l'attribution à mTORC1-S6K1 d'un rôle régulateur dans la croissance et le métabolisme cellulaires. Le résumé ne quantifie pas la contribution de S6K1 par rapport à d'autres effecteurs de mTORC1, tels que 4E-BP1, et ne démontre pas directement que la phosphorylation de S6K1 soit une mesure quantitative de la synthèse protéique dans tous les tissus.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de cette publication est que mTORC1 n'agit pas comme un simple interrupteur capable de produire directement tous les effets de la croissance. Il transmet plutôt le signal à des protéines

effectrices ; S6K1 en est une et contribue à mettre en œuvre des programmes de synthèse protéique, de croissance de la masse cellulaire et d'adaptation à l'abondance de nutriments.Cette interprétation est cohérente avec la description proposée dans « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi. Le segment effectivement soutenu par la publication faisant l'objet de la revue des preuves est : activation de mTORC1 régulation de S6K1 contrôle de la prolifération, du métabolisme et des processus biosynthétiques. La formulation selon laquelle S6K1 est le principal effecteur doit toutefois être lue comme une simplification vulgarisée : mTORC1 possède plusieurs cibles en aval et les effets varient en fonction du type cellulaire, de l'état nutritionnel et de la durée du signal.Le lien final avec IRS-1 est biologiquement plausible et documenté par des études indépendantes, mais il n'est pas décrit dans le résumé disponible de l'étude analysée. De plus, la phosphorylation d'IRS-1 peut être produite par plusieurs kinases, c'est-à-dire des enzymes qui ajoutent des groupes phosphate aux protéines ; tous les sites phosphorylés d'IRS-1 n'ont pas la même signification fonctionnelle.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation du rôle de S6K1 dans la croissance cellulaire provient d'expériences menées sur des cellules de mammifères. Fingar et ses collègues ont montré que l'inhibition de mTOR par la rapamycine réduisait la taille cellulaire ; l'expression de formes de S6K1 partiellement résistantes à la rapamycine atténuait cette réduction. De plus, l'augmentation expérimentale de S6K1 accroissait la taille des cellules. L'étude soutient le passage du livre selon lequel mTOR transmet une partie de son effet sur la croissance par l'intermédiaire de S6K1, mais elle ne démontre pas que S6K1 soit l'unique effecteur, ni ne mesure directement l'insulinorésistance [1].Holz et ses collègues ont clarifié une étape plus proche de la synthèse protéique. Dans des lignées cellulaires, la stimulation par les nutriments, l'énergie et les facteurs de croissance favorisait l'association de mTOR/raptor avec le complexe eIF3, impliqué dans l'initiation de la traduction de l'ARN en protéines. La phosphorylation activait S6K1, qui modifiait ensuite des cibles telles que eIF4B. En langage courant, le signal d'abondance rend plus efficace le démarrage de la production de protéines. Il s'agit d'une confirmation mécaniste directe, mais obtenue sur des cellules et non sur un organisme humain [2].Le lien entre S6K1 et la régulation négative du signal insulinique a également été observé chez les animaux. Chez les souris dépourvues du gène S6K1, Um et ses collègues ont relevé une sensibilité accrue à l'insuline par rapport aux souris normales, malgré la présence de certaines altérations métaboliques. Chez les souris normales nourries avec un régime riche en graisses et dans des modèles murins d'obésité, l'activité de S6K1 et la phosphorylation d'IRS-1 aux sites Ser307 et Ser636/639 étaient augmentées. Les auteurs ont interprété ces données comme la perte d'un rétrocontrôle négatif de S6K1 vers IRS-1 chez les souris dépourvues de la kinase [3].Une preuve particulièrement pertinente inclut également des données humaines. Tremblay et ses collègues ont identifié le site Ser1101 d'IRS-1 comme étant directement phosphorylable par S6K1 in vitro. La mutation de ce site réduisait la capacité des acides aminés à supprimer la phosphorylation tyrosinique d'IRS-1 et d'AKT, une protéine qui transmet le signal insulinique. Chez les souris obèses, la phosphorylation hépatique de Ser1101 augmentait ; chez les êtres humains, une perfusion d'acides aminés était associée à l'activation de S6K1, à une phosphorylation accrue d'IRS-1 Ser1101, à une réduction de la fonction d'IRS-1 et à une insulinorésistance dans le muscle squelettique. Le résultat renforce la chaîne nutriments S6K1 modification d'IRS-1 réduction de la réponse insulinique, mais il concerne une exposition aiguë et ne démontre pas que toute forme d'insulinorésistance repose sur ce même mécanisme [4].Une étude supplémentaire a montré que l'activation de S6K1 induite par le facteur inflammatoire TNF-alpha augmentait la phosphorylation de plusieurs sites sérine d'IRS-1 dans les adipocytes et les hépatocytes. Des expériences utilisant l'ARN interférent, c'est-à-dire la réduction ciblée de l'expression de S6K1, et une forme dominante négative de la kinase ont atténué l'inhibition d'IRS-1 et la détérioration de l'entrée du glucose induite par l'insuline. L'effet a également été observé avec des protéines purifiées in vitro et dans le tissu adipeux de souris obèses, mais le mécanisme est contextuel à l'inflammation par le TNF-alpha et ne constitue pas une démonstration générale chez l'homme [5].

7. PREUVES DISCORDANTES

Les preuves indépendantes ne permettent pas de considérer chaque phosphorylation d'IRS-1 comme un effet direct de S6K1. Dans des adipocytes humains primaires isolés chez six sujets, Rajan et ses collègues ont étudié le site IRS-1 Ser307. La réduction expérimentale de S6K1 et l'inhibiteur sélectif PF-4708671 diminuaient la phosphorylation de S6, une cible connue de S6K1, mais ne réduisaient pas la phosphorylation d'IRS-1 Ser307 induite par l'insuline. Les auteurs ont donc conclu que, dans ce type cellulaire humain précis, S6K1 n'est probablement pas la kinase physiologique responsable de Ser307 [6].Ce résultat ne nie pas le mécanisme de rétroaction global mTORC1-S6K1-IRS-1, ni les données relatives à d'autres sites comme Ser1101. Il montre cependant que le détail moléculaire dépend du tissu et du site d'IRS-1 considéré. En particulier, il n'est pas correct d'étendre automatiquement à tous les organes ou à toutes les phosphorylations d'IRS-1 un mécanisme démontré dans des modèles cellulaires, animaux ou des conditions de surcharge nutritionnelle spécifiques.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes utilisées pour confirmer ou délimiter les étapes du récit.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Revue narrative	Littérature sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules souches leucémiques et la leucémie myéloïde aiguë	Décrit mTORC1-S6K1 comme régulateur de la prolifération, du métabolisme et de l'autophagie.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[1]	Cellulaire	Cellules de mammifères	S6K1 contribue aux effets de mTOR sur la taille cellulaire.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Lignées cellulaires	mTOR et S6K1 coordonnent l'initiation de la synthèse protéique via eIF3 et eIF4B.	confirmation directe	modérée
[3]	Animal	Souris déficientes en S6K1, régime riche en graisses et modèles murins d'obésité	L'absence de S6K1 augmente la sensibilité à l'insuline et réduit le rétrocontrôle vers IRS-1.	confirmation indirecte	modérée

[4]	Cellulaire, animal et humain	Protéines purifiées, souris obèses et muscle squelettique humain	S6K1 phosphoryle IRS-1 Ser1101 ; la perfusion d'acides aminés chez l'homme est associée à une fonction réduite d'IRS-1 et à une insulinorésistance.	confirmation directe	modérée
[5]	Cellulaire et animal	Adipocytes, hépatocytes et tissu adipeux de souris obèses	S6K1 augmente les phosphorylations inhibitrices d'IRS-1 et réduit l'entrée de glucose stimulée par l'insuline.	confirmation directe	modérée
[6]	Cellulaire humain	Adipocytes primaires humains issus de six sujets	S6K1 ne semble pas responsable de la phosphorylation insulinique d'IRS-1 Ser307.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient de manière pertinente le rôle de la voie mTORC1-S6K1 dans la régulation de processus cellulaires essentiels, notamment la croissance, le métabolisme et la prolifération. Les recherches indépendantes confirment que S6K1 participe à la synthèse protéique et à la croissance de la masse cellulaire. Elles confirment également, avec des limites importantes, que l'activation persistante de cette voie peut atténuer le signal insulinique par le biais de modifications d'IRS-1.La relation avec l'insulinorésistance est assez bien étayée au niveau mécanistique ainsi que dans certains modèles animaux et humains, mais il ne s'agit ni d'un parcours unique ni d'un processus identique dans tous les tissus. En particulier, tous les sites d'IRS-1 régulés par l'insuline ne dépendent pas directement de S6K1. Le récit du livre est donc bien étayé s'il est interprété comme la description d'un réseau de régulation, et non comme une séquence universelle et invariable.

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] **Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E**
Fingar et al., 2002
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.995802

[2] **mTOR and S6K1 Mediate Assembly of the Translation Preinitiation Complex through Dynamic Protein Interchange and Ordered Phosphorylation Events**
Holz et al., 2005
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.10.024

[3] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866

[4] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

[5] **S6K Directly Phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to Promote Insulin Resistance in Response to TNF-a Signaling through IKK2**
Zhang et al., 2008
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M806480200

[6] **Phosphorylation of IRS1 at Serine 307 in Response to Insulin in Human Adipocytes Is Not Likely to be Catalyzed by p70 Ribosomal S6 Kinase**
Rajan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059725