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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Los reguladores mitóticos y la vía SHP2-MAPK promueven la endocitosis del receptor de insulina y la regulación por retroalimentación de la señalización insulínica: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

La publicación analizada estudió cómo la célula interrumpe o reduce con el tiempo la señal activada por la insulina. Los autores proponen que ERK1/2 y SHP2 participan en un circuito de retroalimentación: tras la activación del receptor de insulina, favorecen su endocitosis, es decir, el traslado del receptor desde el exterior hacia el interior de la célula. Este proceso limitaría sobre todo el componente de la señal asociado al crecimiento celular, dejando más prolongado el componente metabólico.En el apartado 5.4 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye a la afirmación de que los mediadores de la cascada MAPK-ERK participan en circuitos de retroalimentación que modulan la activación del receptor insulínico en la membrana plasmática. Evidencias independientes muestran que la insulina puede favorecer la activación de ERK a través de redes que involucran a IRS y SHP2, y que la reducción de SHP2 hepática aumenta la sensibilidad insulínica en ratones. Sin embargo, otros datos indican que la forma en que el receptor es internalizado varía entre los tipos celulares. Por lo tanto, la narrativa está moderadamente respaldada: el principio de la retroalimentación regulatoria es coherente, mientras que el mecanismo preciso no está demostrado de manera uniforme en los diferentes tejidos humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24459158

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la activación del receptor de insulina está regulada no solo por las señales que parten del receptor, sino también por un mecanismo de retroalimentación capaz de controlar su permanencia en la superficie celular. La hipótesis evaluada era que las proteínas IRS1 e IRS2, normalmente involucradas en la transmisión de la señal insulínica, colaboraban con ERK1/2 y SHP2 para favorecer la endocitosis del receptor de insulina.El tema es pertinente al párrafo del libro porque distingue las dos grandes ramas de la señal insulínica. La vía PI3K-AKT está vinculada sobre todo a los efectos metabólicos, como la utilización de la glucosa. La vía MAPK-ERK está mayormente asociada a cambios en la expresión génica y a señales mitogénicas, es decir, que favorecen la multiplicación celular. El estudio analizado propone que MAPK-ERK no sea solo una vía activada por la insulina, sino que también contribuya a controlar la duración de la activación del receptor.La publicación puede documentar un mecanismo experimental de regulación del receptor y observar consecuencias metabólicas en ratones. Sin embargo, no puede demostrar que el mismo circuito opere con idéntica intensidad en todos los órganos, ni establecer por sí sola cuál es su peso en el desarrollo de la resistencia a la insulina en humanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material presenta un estudio experimental mecanístico, complementado con observaciones en ratones. Los autores examinaron la relación entre IRS1/2, el complejo adaptador AP2 implicado en la endocitosis mediada por clatrina, ERK1/2 y SHP2. Asimismo, evaluaron las consecuencias de la inhibición de SHP2 sobre la regulación de la señal de insulina y la sensibilidad a la insulina en ratones.El resumen indica que la endocitosis del receptor de insulina depende del reclutamiento de AP2 y de un cambio coordinado en la fosforilación de IRS1/2. La fosforilación es la adición de grupos fosfato a una proteína y puede modificar sus interacciones y su función. Esta información no especifica qué líneas celulares se utilizaron, cuántos animales fueron estudiados, el sexo o la edad de los mismos, las dosis del inhibidor, la duración de los tratamientos, los criterios de inclusión y exclusión, los criterios de valoración cuantitativos, los análisis estadísticos o los valores de significación. Esta información no figura en el material disponible.

4. RESULTADOS

El hallazgo central es que IRS1 e IRS2 cooperan con proteínas del control mitótico para promover la endocitosis del receptor de insulina. En términos sencillos, después de que el receptor recibe la señal de la insulina, ciertas proteínas ayudan a eliminar selectivamente una parte del mismo de la membrana celular. Según los autores, esto contribuye a evitar que la señal permanezca activa durante demasiado tiempo.El paso molecular propuesto es un interruptor de fosforilación en IRS1/2. ERK1/2, componentes terminales de la cascada MAPK, modifican IRS1/2; SHP2, una fosfatasa, es decir, una enzima que elimina grupos fosfato, completa la modificación necesaria para hacer posible la interacción con AP2. AP2 favorece entonces la transferencia del receptor a vesículas intracelulares a través de un proceso mediado por clatrina.El resumen también informa que la inhibición de SHP2 bloqueó esta regulación por retroalimentación y el componente de la señal del receptor asociado al crecimiento celular. Al mismo tiempo, prolongó la acción metabólica de la insulina y mejoró la sensibilidad a la insulina en ratones. El significado práctico es que la misma red de regulación podría influir de manera diferente en las funciones metabólicas y mitogénicas de la insulina. Los valores absolutos, porcentajes, tamaños del efecto, intervalos de confianza y valores P no se mencionan en el material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del trabajo es que la insulina no actúa como un interruptor simplemente encendido o apagado. La célula dispone de sistemas que modulan cuánto tiempo permanece disponible el receptor en la membrana y qué ramas de la señal permanecen predominantes. En el estudio analizado, ERK1/2 y SHP2 se sitúan en uno de estos sistemas de control por retroalimentación.El segmento de la narración del libro efectivamente documentado es: activación de la señal insulínica a través de MAPK-ERK y SHP2 modificación de IRS1/2 reclutamiento de AP2

internalización selectiva del receptor insulínico activado. Esto es coherente con la afirmación de que los mediadores de la cascada MAPK-ERK participan en circuitos que modulan la activación del receptor insulínico en la membrana plasmática.La interpretación requiere, sin embargo, prudencia. La endocitosis no equivale automáticamente al apagado completo de la señal: en algunos contextos, el receptor internalizado puede seguir enviando señales desde el interior de la célula. Además, el efecto atribuido a la inhibición de SHP2 en ratones no demuestra que una intervención análoga sea eficaz o segura en humanos, ya que SHP2 participa en muchas redes biológicas además de la señalización insulínica.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente del vínculo entre la insulina, IRS, SHP2 y la activación de la vía MAPK-ERK proviene de un estudio experimental realizado en células HEK293, células humanas utilizadas comúnmente para análisis de señalización. Los autores combinaron mediciones de laboratorio y modelización matemática para estudiar la respuesta a la insulina y al factor de crecimiento epidérmico. La insulina por sí sola activaba poco ERK en ese modelo, pero junto con bajas concentraciones de factor de crecimiento epidérmico aumentaba la activación de ERK más allá de la suma de los efectos por separado. A los 1,5 minutos, la señal ERK combinada era 2,57 ± 0,44 veces superior a la suma prevista; a los 15 minutos era 1,4 ± 0,1 veces superior. El modelo y los experimentos indicaron un papel de IRS y SHP2 en la amplificación de la red Ras-ERK. Esto confirma el paso inicial de la narrativa, es decir, que la señal insulínica puede integrarse con SHP2 y MAPK-ERK. Sin embargo, no demuestra la endocitosis del receptor de insulina ni el interruptor de fosforilación específico descrito en el estudio original [1].Un segundo estudio, realizado en ratones con eliminación selectiva de Shp2 en el hígado, confirma que SHP2 puede actuar como freno de la respuesta metabólica hepática a la insulina. Tanto la deleción crónica como la aguda de Shp2 aumentaron la sensibilidad a la insulina y mejoraron la tolerancia a la glucosa en comparación con los controles. Estos cambios estaban asociados a una mayor señalización PI3K-AKT aguas abajo de IRS1/2. El estudio, sin embargo, también observó una fuerte reducción de la activación de ERK inducida por la insulina. Por lo tanto, respalda la parte funcional de la narrativa según la cual SHP2 contribuye a la regulación de la sensibilidad a la insulina, pero no replica directamente el mecanismo de endocitosis mediada por AP2. El modelo es animal y está limitado al hígado, por lo que no permite extender automáticamente el resultado a otros órganos o al ser humano [2].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre el hecho de que MAPK-ERK y SHP2 puedan participar en circuitos reguladores de la señal insulínica; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.Sin embargo, existe una evidencia importante de dependencia del contexto para el paso de la endocitosis. En adipocitos primarios de rata, es decir, células del tejido adiposo, el receptor insulínico activado se internalizaba rápidamente con un tiempo de semivida inferior a tres minutos junto con caveolina-1 fosforilada. En este modelo, el inhibidor de la endocitosis mediada por clatrina no redujo la internalización del receptor, mientras que bloqueaba la internalización del receptor de la transferrina utilizado como control. Por tanto, los autores atribuyeron el proceso principalmente a las caveolas, pequeñas invaginaciones de la membrana ricas en lípidos, y no a la vía mediada por clatrina [3].Este resultado no anula el mecanismo propuesto en el estudio original, obtenido en un contexto experimental diferente, pero limita su generalización. El hecho de que el receptor insulínico pueda internalizarse a través de vías distintas sugiere que la modulación por parte de MAPK-ERK, SHP2 y AP2 podría depender del tipo celular, del órgano y del estado metabólico.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar el paso narrativo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Experimental mecanístico con observaciones en ratones	Modelos celulares no especificados en el resumen y ratones	ERK1/2 y SHP2 regulan IRS1/2, AP2 y la endocitosis selectiva del receptor de insulina; la inhibición de SHP2 mejora la sensibilidad a la insulina en ratones	confirmación directa	moderada
[1]	Celular con modelización de sistemas	Células HEK293	La insulina y el factor de crecimiento epidérmico aumentan sinérgicamente la activación de Ras-ERK; IRS y SHP2 contribuyen a la red	confirmación indirecta	moderada
[2]	Animal genético	Ratones con deleción hepática crónica o aguda de Shp2	La pérdida de Shp2 aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora la tolerancia a la glucosa y aumenta la señal PI3K-AKT hepática	evidencia biológicamente coherente	moderada
[3]	Celular ex vivo	Adipocitos primarios de rata	El receptor de insulina se internaliza rápidamente a través de caveolas; el bloqueo de la clatrina no reduce su endocitosis	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que la vía MAPK-ERK y SHP2 participan en un mecanismo de retroalimentación que favorece la endocitosis del receptor de insulina activado. Este es el paso específico por el cual la publicación es coherente con el párrafo del libro. Las investigaciones independientes confirman que SHP2, IRS y MAPK-ERK participan en la regulación de la respuesta a la insulina y que SHP2 puede influir en la sensibilidad a la insulina en el hígado de los ratones.La narrativa está moderadamente respaldada, pero el detalle del mecanismo no debe considerarse idéntico en todos los tejidos. En los adipocitos, por ejemplo, la internalización del receptor puede seguir una vía dependiente de las caveolas. Se necesitan más validaciones en tejidos humanos para definir cuánto contribuye el circuito MAPK-ERK/SHP2/AP2 a la regulación fisiológica y patológica del receptor de insulina.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Systems level interactions between insulin–EGF networks amplify mitogenic signaling**
Borisov et al., 2009
Molecular Systems Biology
DOI: https://doi.org/10.1038/msb.2009.19

[2] **Altered Glucose Homeostasis in Mice with Liver-specific Deletion of Src Homology Phosphatase 2**
Matsuo et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M110.153734

[3] **Rapid Insulin-Dependent Endocytosis of the Insulin Receptor by Caveolae in Primary Adipocytes**
Fagerholm et al., 2009
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005985