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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Modelado dinámico y análisis del diálogo cruzado entre las vías de señalización insulina/AKT y MAPK/ERK - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado construyó un modelo matemático de las interacciones entre dos ramas principales de la señal de insulina: la vía PI3K-AKT, vinculada predominantemente a los efectos metabólicos, y la vía MAPK-ERK, involucrada también en la regulación de la expresión génica y el crecimiento celular. El objetivo era identificar los circuitos de retroalimentación capaces de influir en la duración, la intensidad y el comportamiento dinámico de la señal. Dado que solo está disponible el resumen (abstract), no se incluyen en el material disponible el modelo celular, los parámetros cuantitativos, las simulaciones específicas ni las dimensiones de los posibles experimentos de validación.En el apartado 5.4 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual la insulina activa de forma coordinada la rama AKT y la rama MAPK-ERK. Estudios independientes confirman que la insulina puede activar ERK y que ERK puede participar en la retroalimentación sobre los sustratos del receptor de insulina. Sin embargo, estos efectos dependen del tipo celular y de las condiciones experimentales. Por lo tanto, la confirmación es indirecta y, sobre todo, mecanicista.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24530275

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 cómo las vías de señalización activadas por la insulina se influyen mutuamente a lo largo del tiempo. La hipótesis era que los circuitos de retroalimentación, es decir, mecanismos en los que una respuesta celular modifica la señal que la generó, contribuyen a determinar tanto el comportamiento fisiológico como las alteraciones asociadas a la enfermedad.El trabajo es pertinente para el apartado 5.4 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, ya que analiza el diálogo cruzado entre la vía insulina-AKT y la vía MAPK-ERK. La tesis sostenida es, por tanto, la idea general de que ambas ramas no están aisladas, sino coordinadas por interacciones regulatorias y temporalmente superpuestas.El estudio analizado puede describir, a través de simulaciones, qué interacciones y parámetros son compatibles con diferentes perfiles de señalización. Sin embargo, basándose únicamente en el resumen disponible, no puede demostrar directamente que la fosforilación de los sustratos IRS sea el paso inicial de la cascada MAPK-ERK en un tejido humano específico, ni establecer consecuencias clínicas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

La publicación describe el desarrollo de un modelo matemático dinámico de las interacciones entre las vías de señalización insulina-AKT y MAPK-ERK. Un modelo dinámico representa mediante ecuaciones la forma en que diversos componentes biológicos cambian con el tiempo, lo que permite simular el efecto de conexiones, retroalimentaciones y variaciones de los parámetros.El resumen indica que se estudió el comportamiento en estado estacionario, es decir, tras alcanzar un equilibrio, así como el comportamiento dinámico de ambas vías. Asimismo, se llevaron a cabo casos de simulación para identificar parámetros de interacción y circuitos de retroalimentación asociados a fenotipos normales o patológicos.Esta información no figura en el material disponible: arquitectura completa del modelo, número de variables, ecuaciones utilizadas, valores de los parámetros, fuentes experimentales de los datos, modelos celulares o animales, tamaño de la muestra, criterios de selección, técnicas de laboratorio, pruebas estadísticas, criterios de valoración cuantitativos y resultados numéricos de las simulaciones.

4. RESULTADOS

El resultado central expuesto en el resumen es la identificación de circuitos de retroalimentación considerados clave para el diálogo entre la vía insulina-AKT y la vía MAPK-ERK. En términos sencillos, el modelo indica que las dos ramas de la señal insulínica pueden modificarse mutuamente y que esta regulación contribuye a definir la intensidad y la duración de la respuesta celular.Los autores informan además que las simulaciones han identificado parámetros de interacción capaces de distinguir comportamientos compatibles con fenotipos normales y con fenotipos de enfermedad. Sin embargo, el resumen no especifica cuáles son estos parámetros, en qué dirección varían, qué circuitos de retroalimentación resultaron dominantes ni qué valores numéricos respaldaron las conclusiones.Para el pasaje del libro, el dato más pertinente es, por tanto, cualitativo: AKT y MAPK-ERK se tratan como redes conectadas y sujetas a regulación recíproca. El material disponible no aporta una medida experimental directa de la secuencia receptor insulínico IRS MAPK-ERK, ni una demostración en humanos.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del modelo es que una célula no interpreta la insulina mediante un único interruptor. La señal se distribuye en múltiples ramas y es regulada por frenos y ajustes internos. La vía PI3K-AKT se asocia a menudo con la gestión de la glucosa y los nutrientes; la vía MAPK-ERK, por su parte, contribuye también a las respuestas de crecimiento, adaptación y transcripción génica.En el apartado 5.4 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación sostiene sobre todo el segmento relativo a la activación coordinada y temporalmente superpuesta de las ramas AKT y MAPK-ERK. El modelo hace biológicamente plausible que los mecanismos de retroalimentación entre estas ramas regulen la señal insulínica.Sin embargo, esta es una interpretación a nivel de red. Se necesitan datos experimentales independientes para establecer qué

pasos ocurren realmente en cada tejido, con qué intensidad y en qué contexto. En particular, el resumen por sí solo no demuestra directamente que IRS sea siempre el vínculo causal inicial hacia ERK, ni que una activación prolongada de ERK por sí sola produzca resistencia a la insulina en el ser humano.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación experimental del principio de retroalimentación proviene de un estudio en células hepáticas de rata, células HEK293 y tejido hepático murino. Tras la estimulación con insulina, la fosforilación de la serina 907 de IRS-2, una proteína adaptadora que transfiere la señal desde el receptor a otras vías, resultó ser dependiente de ERK1/2. La inhibición farmacológica y el silenciamiento de ERK1/2 redujeron esta fosforilación. El dato confirma que la rama ERK puede volver a modular IRS-2, es decir, un componente situado cerca del receptor de insulina, pero no demuestra que ese único sitio determine toda la respuesta a la insulina [1].En adipocitos primarios de rata, la insulina aumentó con el tiempo la fosforilación de IRS-1 en las serinas 312 y 616. La inhibición de PI3K y de ERK1/2 redujo ambas modificaciones. Este experimento respalda la existencia de una conexión funcional entre la señal de la insulina, ERK e IRS-1. Sin embargo, bloquear ERK1/2 no aumentó la fosforilación tirosínica de IRS-1, mientras que la inhibición de PI3K sí lo hizo. Por tanto, los autores concluyeron que esos dos sitios no explican por sí solos la retroalimentación negativa de PI3K sobre IRS-1 [2].Un estudio adicional combinó modelos y experimentos en adipocitos 3T3-L1 para analizar una retroalimentación rápida en la rama AKT. La AKT activada por la insulina fosforiló IRS-1 e IRS-2, reduciendo su presencia en la membrana celular y limitando así el reclutamiento de PI3K. Este resultado no afecta directamente a ERK, pero confirma de forma independiente la idea central del estudio analizado: las ramas de la señal de la insulina incluyen mecanismos de retroalimentación que regulan la disponibilidad de IRS e impiden una respuesta excesiva o demasiado prolongada [3].En conjunto, estas investigaciones respaldan una cadena mecanística prudente: la insulina activa múltiples ramas de señalización; ERK y AKT pueden modificar IRS a través de circuitos de retroalimentación; dichos circuitos contribuyen a regular la amplitud y la duración de la señal. Las pruebas disponibles son principalmente celulares o animales y no equivalen a la demostración de un mismo mecanismo en todos los tejidos humanos.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un análisis en adipocitos humanos muestra lo importante que es el contexto. En las células obtenidas inmediatamente después de una cirugía o de fragmentos de tejido adiposo fresco, ERK1/2 ya presentaba una fuerte fosforilación y la adición de insulina no aumentaba más dicha fosforilación. Sin embargo, tras una noche de recuperación en cultivo, la insulina aumentaba la fosforilación de ERK1/2 aproximadamente 2,3 veces. Los autores interpretaron la activación inicial de ERK como una respuesta al estrés quirúrgico, no como un efecto de la insulina [4].Este resultado no niega que la insulina pueda activar MAPK-ERK, pero indica que la respuesta observada depende del estado inicial de la célula, del tejido y de las condiciones de preparación experimental. Por lo tanto, reduce la posibilidad de extrapolar automáticamente datos obtenidos en líneas celulares o modelos animales al tejido humano en cualquier condición fisiológica o patológica.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para verificar el hilo narrativo del párrafo.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Modelo matemático dinámico	Redes insulina-AKT y MAPK-ERK; modelo biológico experimental no reportado en el material disponible	Identifica retroalimentaciones y parámetros que pueden regular el diálogo entre las dos vías	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular y animal	Células hepáticas Fao de rata, células HEK293, hígado de ratón	La insulina induce una fosforilación de IRS-2 dependiente de ERK1/2 en el sitio Ser907	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y animal	Adipocitos primarios de rata	La insulina aumenta las fosforilaciones de IRS-1 dependientes de PI3K y ERK1/2	confirmación directa	moderada
[3]	Celular y de modelado	Adipocitos 3T3-L1 y modelo dinámico de la señal insulínica	AKT fosforila IRS-1/2 y limita una retroalimentación que regula la intensidad de la señal	confirmación indirecta	moderada
[4]	Observacional con experimentos ex vivo	Adipocitos y tejido adiposo de personas con o sin diabetes tipo 2	El efecto de la insulina sobre ERK1/2 varía según el estrés quirúrgico y la recuperación celular	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera coherente, aunque mediante modelos, que las vías AKT y MAPK-ERK pueden interactuar a través de mecanismos de retroalimentación capaces de modular la señal de la insulina. Las evidencias independientes confirman que ERK y AKT pueden actuar sobre los sustratos IRS, contribuyendo a la regulación de la respuesta celular.La narrativa del párrafo está, por tanto, respaldada a nivel mecanístico e indirectamente confirmada. Sigue siendo necesario distinguir los resultados obtenidos en células y animales de aquellos demostrados en tejidos humanos. La respuesta de MAPK-ERK a la insulina no es uniforme, sino que depende del tipo celular, del estado metabólico y de las condiciones experimentales.

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. 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] **Insulin-induced serine phosphorylation of IRS-2 via ERK1/2 and mTOR: studies on the function of Ser675and Ser907**
Fritsche et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00409.2010

[2] **Mechanism of feedback regulation of insulin receptor substrate-1 phosphorylation in primary adipocytes**
HERS et al., 2005
Biochemical Journal
DOI: https://doi.org/10.1042/BJ20041531

[3] **Akt phosphorylates insulin receptor substrate to limit PI3K-mediated PIP3 synthesis**
Kearney et al., 2021
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.66942

[4] **Insulin resistance in human adipocytes occurs downstream of IRS1 after surgical cell isolation but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes**
Danielsson et al., 2005
The FEBS Journal
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04396.x